



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

MEDICAL UNIVERSITY - SOFIA

СБОРНИК

**Резюмета на изследователски проекти
2012-2013**

**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, дмн – МФ, Катедра „Анатомия, хистология и ембриология“

4. Проф. д-р Радослав Александров Гърчев, дмн – МФ, Катедра “Физиология”

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

17. Магистър молекулярна биология Михаела Костантинова Лукова – редовен докторант, 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, дмн – МФ, Катедра “Фармакология и токсикология”

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

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

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

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

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

9. Магистър молекулярна биология Михаела Костантинова Лукова – докторант, МФ, Катедра “Медицинска химия и биохимия”

10. Доц. Ивайло Стайков, дп, адвокат

СЪДЪРЖАНИЕ

Договор 24/2013 Сравнение на методите за детекция на мутации в KRAS гена – секвениране и алел-специфичен Real-time PCR	75
Договор 35/2013 г. Синтез, охарактеризиране и антинеопластична активност на аминокиселинни производни на теофилин-7-оцетната киселина	75
Договор 70/2013 Експресия на фузионния EML4-ALK онкоген при български пациенти с не-дребноклетъчни белодробни карциноми.....	76
Договор 15/2013 Тестуване на чувствителността на <i>Helicobacter pylori</i> и анаеробни бактерии към някои „забравени” антибиотици и проучване на гена <i>jhp0562</i> на <i>H. pylori</i>	77
Договор 61/2013 Изследване ролята на аберации в кандидат гените SKAP2, SUMF1, CROCC и TNS1 за патологията на вродените аномалии на бъбреците и отделителната система	78
Договор 16/2013 Молекулярно-генетични проучвания върху факторите на вирулентност на клинично значими щамове от род <i>Enterococcus</i>	79
Договор 18/2013 Молекулярно-генетични и микробиологични проучвания на проби от български жени в репродуктивна възраст с бактериална вагиноза	80
Договор 19/2013 Клонален произход на множество резистентни инвазивни и респираторни щамове <i>Streptococcus pneumoniae</i> изолирани преди и след въвеждането на масова имунизация с пневмококова конюгирана ваксина (2006-2013).....	81
Договор 23/2013 Честота на полово предаваните бактериални инфекции, причинени от <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> и <i>Chlamydia trachomatis</i> , при спонтанни аборти	82
Договор 29/2013 Методики за приготвяне и определяне на параметрите на монодисперсни катионни преносители за вътреклетъчна доставка на нуклеинови киселини.....	83
Договор 39/2013 Сравнително ин витро изследване на ултразвукови накрайници за отстраняване на фрактурирани ендодонтски пили.....	84
Договор 40/2013 Сравнително изследване на продължителността на употреба на никел-титанови пили с непрекъсната и реципрочна ротация.....	85
Договор 44/2013 Микротвърдост при калциево-силикатни цименти. Сравнително изследване.....	86

Договор 42/2013 Динамика при стабилизиране на дентални импланти в зависимост от оперативния метод, оздравителните процеси в алвеолите – от коагулум или след третиране с ксенографти Bio Oss [®] и Emdogain [®] и функционалното натоварване /десет месечен in vivo експеримент на кучета	87
Договор 5/2013 Проучване на антиоксидантна активност на пептидни естери на Galantamine	88
Договор 38/2013 Синтез и свойства на 1,4-заместени пиперазини с потенциална антиоксидантна активност	89
Договор 1/2013 Стимулирана продукцията на антиоксиданти флавоноиди в ин витро култури на <i>Astragalus angustifolius</i> Lam	90
Договор 3/2013 Ацилфлороглуциноли от българските видове <i>Hypericum maculatum</i> Crantz. (Петниста звъника) и <i>Hypericum aucheri</i> Jaub. Et Spach (Аухерова звъника) - изолиране, структурно охарактеризиране и изпитване за цитотоксична и антинеопластична активност	90
Договор 33/2013 Изолиране и идентифициране на сапонини и флавоноиди от корените на <i>Chenopodium bonus-henricus</i> . Проучване на ефектите на пречистен екстракт от корени на <i>C. bonus-henricus</i> и на изолираните от него вещества при модели на индуцирана хепатотоксичност при плъх.	91
Договор 4/2013 Ефекти на ГАМК-ергични средства върху хипертермичната реакция при експериментален серотонинов синдром у плъхове.....	92
Договор 21/2013 Експериментални изследвания върху ролята на IL-1 beta и на IL-1R/TLR4 провъзпалителен комплекс в механизмите на неонатална епилепсия и ефектите на Levetiracetam	93
Договор 22/2013 Изследвания върху експресията на NADPH-d в UVB стимулирана кожа на експериментални модели на хипотиреоидни мъжки плъхове	94
Договор 34/2013 Проучване върху токсичността на наноразмерни лекарство-доставящи системи в черен дроб in vitro и in vivo	95
МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2012”	96
Договор 55/2012 Проучване на ролята на RELN гена в патогенезата на отосклерозата.....	96
Договор 16 /2012 Полиморфизми на кортикостероидния и прогестероновия рецептор при пациентки със системен лупус еритематодес	97
Договор 48/2012 Диференциран подход в лечението на ранния ревматоиден артрит	97

Договор 22/2012 Изследване на регулаторни и ефекторни цитокини на Th17 субпопулация клетки в лигавицата на гастроинтестиналния тракт и ролята им във възпалителните чревни заболявания.....	99
Договор 8/2012 Алергичен риносинусит и бронхобструкции в детска възраст.....	100
Договор 47/2012 Приложение и оценка на вирусологичен мониторинг за <i>Human Polyomavirus 1</i> (вирус ВК) при бъбречно трансплантирани пациенти.....	102
Договор 50/2012 Ехокардиографска оценка и циркулиращи маркери за клапна фиброза при пациенти с пролактином на продължително лечение с допаминови агонисти	103
Договор 51/2012 Изследване на съвременни костно-метаболитни маркери при пациенти със синдром на дефицит на растежен хормон от туморен и нетуморен произход	104
Договор 13/2012 Сравнително проучване активността на слюнчената алфа-амилаза на бременни с и без прееклампсия като маркер за симпатикова активност при спинална анестезия за Цезарово сечение	105
Договор 2/2012 Разработване на имунохимичен ELISA метод за изследване на плазмените нива на Hcpidipin - ключов регулатор на обмяната на желязото.....	106
Договор 1/2012 Субгингивален микробиологичен профил във връзка с активността на деструкцията (експресия на IL-6 и TNF- α) при хроничен пародонтит	107
Договор 41/2012 Орални прояви на хранителна алергия и връзка със сенсibiliзация към атопични алергени – с фокус поленова свръхчувствителност	109
Договор 9/2012 Неоперативно лечение на некавитиранни проксимални кариозни лезии на временни и постоянни дистални зъби – нови лечебни възможности.....	110
Договор 20/2012 Сравняване на ефективността на Hawley ретайнерите и термопластичните вакуум-оформящи се ретайнери.....	110
Договор 40/2012 Създаване на методика за приложение на системата за снемане на работна оклузия на ортодонтски апарати за лечение на възрастни и деца предразположени към Обструктивна Сънна Апнея (OSAS).....	112
МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2013”.....	114
Договор 32/2013 Изследване на ролята на полиморфизми в RELN и BMP2 гените в патогенезата на отосклерозата.....	114
Договор 11/2013 Сравнителен анализ на нивата на хомоцистеин в плазма, слюнка и плака при пациенти с хронично-рецидивиращ псориазис вулгарис	115
Договор 7/2013 Циркадни ритми и мелатонин при пациенти с дихателни нарушения по време на сън.....	115

Договор 53/2013 Проучване на генетичните варианти на цитокини, имащи отношение към нарушените невро-имунологични регулаторни механизми при депресия	116
Договор 58/2013 Изследване на маркери за ендотелна дисфункция, активирани Т хелпери, IL-17 и хемопоетични стволови клетки при васкулитни синдроми	117
Договор 59/2013 г. Биомаркери в ликвор и серум при ранна диагноза на заболяването Болест на Алцхаймер	118
Договор 60/2013 Експресионен анализ на микрорибонуклеинови киселини - 146 и - 155 в кръв и синовиална течност при пациенти с ревматоиден артрит и остеоартроза и определяне на диагностичната и прогностичната им стойност	119
Договор 57/2013 Имунофенотипизиране на локални дендритни и НК клетки при мултиформен глиобластом	120
Договор 63/2013 Роля на някои генетични полиморфизми за репродуктивните нарушения при жени със системен лупус еритематозус	121
Договор 30/2013 Нови уринни биомаркери за ранно диагностициране на остро бъбречно увреждане при пациенти след кардио-пулмонален байпас	122
Договор 69/2013 Промени в белодробния сърфактант в условията на еднобелодробна вентилация при торакална хирургия	123
Договор 64/2013 Нива на витамин Д при жени, родили преди 32 г.с. и техните новородени с ниско и екстремно ниско тегло	124
Договор 65/2013 Следродилен ендометрит – етиология, клиника, съвременен диагностичен и терапевтичен подход	125
Договор 66/2013 Оценка на риска от преждевременно раждане с тест за фетален фибронектин.....	127
Договор 49/2013 Влиянието на генетични варианти в 17q21 регион върху риновирус-индуцирани бронхообструктивни прояви в ранна детска възраст.	128
Договор 2/2013 Сърдечно съдови заболявания и ритъмно-проводна патология – неинвазивна оценка чрез телеметрично проследяване	129
Договор 6/2013 Денонощен ритъм на гликемията при пациенти с предиабетни състояния и дихателни нарушения по време на сън – ефект от лечението с неинвазивна вентилация... 130	
Договор 51/2013 Контрастна ехокардиография при пациенти с остър миокарден инфаркт – оценка на левокамерната функция и миокардна перфузия	131
Договор 52/2013 Ротационна тромбеластометрия ROTEM® като метод за оценка на хемостазните промени при болни с чернодробна цироза.....	132

Договор 12/2013 21-хидроксилазен дефицит: мутационен спектър и асоциации генотип-фенотип при български пациенти с вродена надбъбречнокорова хиперплазия.....	132
Договор 54/2013 Асоциация между маркери на възпаление и експресия на TLR рецептори върху моноцити с давността, степента на гликемични нарушения и придружаващи хронични усложнения при пациенти с предиабет, захарен диабет тип 2 и захарен диабет тип LADA сред българската популация	134
Договор 62/2013 Роля на генетичните полиморфизми на естрогенния рецептор-алфа и мелатониновия рецептор 1Б за развитието на поликистозна яйчникова болест	134
Договор 10/2013 Хепсидин: нов кандидат-биомаркер за железен статус при хронично бъбречно заболяване.....	136
Договор 31/2013 Функционална оценка (вкл. чрез МКФ) на ефективността на неврорехабилитацията върху качеството на живот на пациенти със заболявания и увреди на централна и периферна нервна система	138
Договор 13/2013 Идентификация на <i>Candida spp.</i> и суспектни пародонтални патогени при пациенти с тежък хроничен пародонтит.....	139
Договор 71/2013 Приложение на мини-импланти за нивелиране на зъбната дъга във вертикална посока. Планиране на лечението и отчитане на резултати с помощта на лицева дъга	141
Договор 73/2013 Клинично изследване на възможностите за лечение на Клас II зъбночелюстни деформации с апарат за дистализиране на моларите „Frog“ със скелетна опора.....	142
Договор 43/2013 Микроинвазивен подход при лечение на дълбок дентинов кариес - клинично и експериментално проучване.....	143
Договор 72/2013 Неоперативно лечение на некавитирани кариозни лезии по гладките вестибуларни повърхности на временни и постоянни зъби – инфилтрация с ICON® DMG	144
МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2012”	146
Договор 15/2012 Проучване и анализ на тенденцията за инвалидизация от трудови злополуки на работещото население в България.....	146
Договор 4/2012 Проучване ефективността на функциониращата Програма на НОИ за профилактика и рехабилитация в областите Пловдив, Пазарджик и София.....	147
Договор 53/2012 Докладване на нежеланите лекарствени реакции сред медицинските специалисти	148

Договор 10/2012 Създаване на интерактивни учебни материали по медицинска биохимия на английски език	149
Договор 18/2012 Изработване на дискография „Управление на лечебни заведения за болнична помощ – организация, финансиране и маркетингови инструменти“ за помощно обучение на студенти във ФОЗ	150
Договор 19/2012 Фармакотерапевтично и фармакотехнологично проучване на възможностите за оптимизиране на терапията с дермални лекарствени форми	151
Договор 44/2012 Проучване на факторите, които влияят върху удовлетвореността на пациентите от ненаркотични аналгетици	152
Договор 45/2012 Проучване на качеството на живот и разходите за лекарствена терапия на пациенти с редки заболявания	153
МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2013”	156
Договор 45/2013 Повишаване на професионалната компетентност на здравните специалисти в областта на геронтологията и гериатричната практика	156
Договор 46/2013 Проучване здравния статус на работещи от енергодобива и население от региона на община Гълъбово, чрез болестността от хронични бъбречни увреди за периода 2011-2013 година	157
Договор 47/2013 Изследване на качеството на живот, икономическата ефективност и имунологичните показатели на оралната среда при пациенти с целогодишен алергичен ринит, лекувани с подезична имунотерапия	158
Договор 48/2013 Разработване и апробиране на „Програма за студенти със здравословни проблеми” от всички факултети на МУ – София по дисциплината Спорт	159
Договор 36/2013 Фармакосоциално, фармакотехнологично и фармакоикономическо проучване на лечението на ХОББ	160
Договор 37/2013 Фармакосоциално, фармакотехнологично и фармакоикономическо проучване на лечението на бронхиална астма	161
Договор 4/2011 Проучване на мнението на професионалистите по здравни грижи относно потребностите на населението от услугата „медицински патронаж в домашни условия....	162
Договор 74/2013 Анализ на системата за безопасност при лекарствени продукти и докладване на нежеланите лекарствени реакции от пациенти	163
КОНКУРС „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2012” И „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2013”МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2012”	165

Договор 7-Д/2012 Проучване на различни варианти на метилиране в региона на 11p15 хромозома при Beckwith-Wiedemann/Silver-Russell синдроми	166
Договор 17-Д/2012 Експресионен анализ на гените CAIX, MMP-9 и TGF- β 2 и приложимостта им като прогностичен маркер при малигнени глиални тумори	167
Договор 18-Д/2012 Влияние на генетичните фактори върху терапията с индиректни антикоагуланти при български пациенти със сърдечно-съдови заболявания	167
Договор 19-Д/2012 Експресионно профилиране на miRNAs в простатни тъкани и плазма при български пациенти	168
Договор 20-Д/2012 Анализ на големи геномни делеции, инсерции и пренареждания в BRCA1 и BRCA2 гените при български пациентки с тройнонегативен карцином на гърдата	169
Договор 26-Д/2012 Промоторно хиперметилиране на GSTP1 гена при пациенти с рак на простатата - маркер за ранна диагностика и остатъчно заболяване	169
Договор 6-Д/2012 Диагностична оценка на сперматологичния симптомокомплекс при нарушена оплодителна способност на мъжа	170
Договор 12-Д/2012 Продукция на лигнани в генетично трансформирани in vitro култури от видове лен	172
Договор 1-Д/2012 Мезопорести силициеви наночастици: получаване и проучване на възможностите за приложението им като носител на лекарствени вещества в системи за контролирано освобождаване	173
МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ' 2013	174
Договор 28-Д/2013 Изследване на серумния титър на IgG антителата срещу вируса на Epstein-Barr (VCA и anti-EBVNA-1) и честотата на прекарана инфекциозна моноклеоза като рискови фактори за развитие на множествена склероза	174
Договор 2-Д/2013 Асоциативно изследване на полиморфни варианти във водещи кандидат - гени от геномни, асоциативни проучвания при болни с исхемична болест на сърцето в българската популация	175
Договор 3-Д/2013 Експресионен анализ на молекулни маркери в циркулиращи туморни клетки (ЦТК) от периферна кръв при български пациентки с метастазирал карцином на гърдата	175
Договор 7-Д/2013 miRNAs експресионно профилиране в плазма и урина от пациенти с рак на простатата	176

Договор 25-Д/2013 Скрининг за мутации в ген LRRK2 при български пациенти с болест на Паркинсон	177
Договор 4-Д/2013 Разработване на LC/MS метод за структурно определяне на мастни киселини	178
Договор 6-Д/2013 Молекулярни и генетични фактори на ангиогенезата при плоскоклетъчни карциноми на ларинкса	180
Договор 8-Д/2013 Проучване прогностичната и диагностична стойност на IVS1 -27:G/A полиморфизма в KLF6 гена за предсказване състояния на простатен карцином с бърза прогресия и метастазиране.	180
Договор 21-Д/2013 Мезопорести силикатни наночастици: проучване влиянието на основни технологични фактори върху капацитета за натоварване и контролиране на освобождаването на моделни лекарствени вещества	181
Договор 37-Д/2013 Експериментално фармакологично проучване на антинеопластичната активност на екстракти от саламено дърво (<i>Kigelia africana/pinnata</i>).....	182
МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2012,,.....	184
Договор 11-Д/2012 Генетични аспекти на несиндромната слухова загуба-конексин 26 и 30	184
Договор 8-Д/2012 Приложимост и клинично значение на оптично-кохерентна томография (ОСТ) при пациенти с множествена склероза и корелациите ѝ с компютърна периметрия и зрителни евокирани потенциали	184
Договор 9-Д/2012 Доброкачествена епилепсия с центрo-темпорални спайкове – корелация между клиника, ЕЕГ и невропсихологични функции.....	186
Договор 14-Д/2012 Нива на експресия на микрорибонуклеинови киселини в кръв и синовиална течност като потенциални биомаркери за поставяне на диагноза, определяне на тежестта и прогнозата на ревматоиден артрит	186
Договор 10-Д/2012 Ниво на витамин Д и някои показатели на костния обмен при деца и юноши със захарен диабет тип 1.....	187
Договор 29-Д/2012 Въвеждане мутационен анализ на SOX2 при български пациенти с хипосоматотропизъм и/или очни аномалии.....	188
Договор 13-Д/2012 Мултигенен експресионен анализ на тумори на пикочен мехур	189
Договор 5-Д/2012 Оценка на влиянието на дехидроепиандростерона при остри коронарни синдроми – половообусловени различия	190

Договор 22-Д/2012 Връзка между тежестта на протичане на неалкохолната стеатозна болест на черния дроб, Хеликобактер пилори инфекцията, стойностите на грелина и инсулиновата резистентност	191
Договор 23-Д/2012 Влияние на допълнителни фактори върху терапевтичния отговор към комбинираното лечение с пегилиран интерферон и рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С.....	192
Договор 24-Д/2012 Изследване на мед в серум и урина преди и след прием на пенициламин при болест на Уилсън и други хронични чернодробни заболявания	192
Договор 2-Д/2012 Оценка на автономната сърдечна дисфункция при различни степени на нарушен въглехидратен толеранс – предиабет /нарушена гликемия на гладно, намален глюкозен толеранс/ и новооткрит захарен диабет тип 2	193
Договор 21-Д/2012 Изследване на асиметричен диметиларгинин (АДМА) като биохимичен маркер за ендотелна дисфункция при пациенти с дефицит на растежен хормон и метаболитен синдром	195
Договор 3-Д/2012 Епидурална анестезия, извършена под ехографски контрол, в реално време от един оператор	196
Договор 4-Д/2012 Метаболитни и хранително-регулационни нарушения при жени с тревожно-депресивни състояния и хроничен стрес	196
МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ“ 2013,,	198
Договор 1-Д/2013 г. Изследване на Роля на контраст усилената ехография в диференциалната диагноза между бъбречно-клетъчен карцином и ангиомиолипом.....	198
Договор 15-Д/2013 Определяне стадия на глаукомните изменения базирано на някои топографски параметри на диска на зрителния нерв измерени с Хайделберг ретинен томограф II.....	198
Договор 17-Д/2013 Оценка на макулните промени (ганглийно-клетъчния комплекс) при глаукома с оптична кохерентна томография.....	199
Договор 26-Д/2013 Генетични аспекти на несиндромната слухова загуба – конексин 26, 30 и 31	200
Договор 13-Д/2013 Ранна диагностика на Паркинсонова болест, посредством транскраниална доплерова сонография	201
Договор 32-Д/2013 Отоневрологично изследване на пациенти с травмена болест на мозъка при липса на обективна неврологична находка	202

Договор 33-Д/2013 Нервно-когнитивни нарушения при пациенти с БАР и генетични маркери в DISC 1 гена.....	202
Договор 23-Д/2013 Изследване на IL-1 β , IL-18 и фактори на метаболитния синдром при подагра.....	203
Договор 12-Д/2013 Съвременни серологични методи за диагностика на глютеновата ентеропатия и оптимизиране диагностиката на дерматитис херпетиформис при възрастни пациенти	204
Договор 22-Д/2013 Асоциация между полиморфизми в TLR4 и PPAR γ кандидат-гени и етиологията на захарен диабет тип 2 и захарен диабет тип LADA и хроничните им усложнения при български пациенти.	205
Договор 27-Д/2013 Методология на получаването и съхранението на туморни тъкани за установяването на прогностични и предиктивни фактори при рака на гърдата.....	206
Договор 34-Д/2013 Проучване честотата на HPV инфекция, разпределението на вирусните типове и индуцираните клинични промени при бременни	206
Договор 9-Д/2013 Носителство на мутации в CYP21A2 сред родственици на български пациенти с вродена надбъбречнокорова хиперплазия.....	207
Договор 14-Д/2013 Зависимост между пубертетния статус и пола и някои показатели на костната обмяна при деца и юноши със захарен диабет тип 1	208
Договор 30-Д/2013 Възможности на сравнителната геномна хибридизация за разкриване на етиологията на вродения хипопитуитаризъм, асоцииран с дефицит на аденокортикотропен хормон, очни, костни и урогенитални аномалии	209
Договор 35-Д/2013 Определяне атопичния статус на деца с астма и измерване температурата на издишания въздух за мониториране на възпалението на дихателните пътища и нивото на контрол	210
Договор 5-Д/2013 Роля на антиоксидантния ензим екстрацелуарна супероксиддисмутаза и генетичния полиморфизъм R213R за свързани с пола различия при остър коронарен синдром.....	211
Договор 11-Д/2013 Оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с хронично бъбречна недостатъчност	212
Договор 18-Д/2013 Експресия на IGF- 1R в дебелочревни полипи с различна степен на дисплазия и ролята му в патогенезата на колоректалния карцином	213
Договор 19-Д/2013 Роля на дисбиозата и бактериалната транслокация в патогенезата и прогресията на някои хронични чернодробни заболявания. Ефекти на пробиотичното	

лечение върху активността и тежестта на протичане на хроничните чернодробни заболявания.....	214
Договор 20-Д/2013 Динамика на количествения HBsAg при пациенти с хронична HBV инфекция в хода на стандартна противовирусна терапия с нуклеот(з)идни аналози.....	214
Договор 36-Д/2013 Регистриране на оклузалните съотношения в страничния участък на зъбната дъга при зъбно-челюстни деформации.....	215
МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2012,,.....	217
Договор 28-Д/2012 Сравнително медико-социално изследване на работещи при висок професионален риск от пристанище Варна за 2009-2011г.	217
Договор 16-Д/2012 Проучване на възможностите и оценка на факторите, влияещи върху съобщаването на нежелани лекарствени реакции от неспециалисти	218
МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2013,,.....	219
Договор 24-Д/2013 Духовни измерения на грижите прилагани в МБАЛ	219
Договор 31-Д/2013 Организационни аспекти на здравните грижи в болниците за рехабилитация	220
Договор 38-Д/2013 Иновационни подходи в обучението на рентгенови лаборанти	220
КОНКУРС „СТИМУЛИРАНЕ НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ОБЛАСТИ С ПОСТИГНАТИ ВИСОКИ ПОСТИЖЕНИЯ’2012”	223
Договор 1-С/2012 Пилотно проучване на условията за възникване на професионална алергия при експозиция на формалдехид при студенти по дентална медицина, преподаватели и медицински персонал, участващ в процеса на обучение.....	223
КОНКУРС „СТИМУЛИРАНЕ НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ОБЛАСТИ С ПОСТИГНАТИ ВИСОКИ ПОСТИЖЕНИЯ’2013”	225
Договор 1-С/2013 Микро- и макроваскуларни усложнения при пациенти с предиабетни състояния	225
Договор 2-С/2013 Дизайн, синтез и антихолинестеразна активност на нови производни на галантамина	225
Договор 3-С/2013 Роля на микроделеции в хромозомен регион 15q13.3 при синдром на West, микроделеции в <i>PCDH19</i> гена при епилептична енцефалопатия с ранно начало, тип 9 и генетични изменения в <i>MEF2C</i> гена при пациенти с атипичен Rett синдром.....	226
Договор 4-С/2013 Проучване потребностите на населението в активна възраст над 40 години и възрастното население от услугата „Медицински патронаж в домашни условия“ в Р. България.....	227

Договор 5-С/2013 Проучване на условията за възникване на професионална алергия при експозиция на метакрилати при студенти по дентална медицина и зъботехника, преподаватели и медицински персонал, участващ в процеса на обучение	228
SCIENTIFIC PROJECTS 2012 – 2013 WITH FINANCIAL SUPPORT OF MEDICAL UNIVERSITY - SOFIA MEDICO-BIOLOGICAL AREA “GRANT 2012”	231
Contract 14/2012 Participation of dopamine in retinal sensitivity control: electroretinographic study by dopamine receptor blockade	232
Contract 31/2012 Mass spectrometry based proteomic analysis of ODC (ornithine decarboxylase) phosphorylation by CK2 (casein kinase 2) in normal human epidermal keratinocytes	232
Contract 29/2012 Leptin and GABA - in vivo and in vitro interactions on thermoregulation in rats	233
Contract 21/2012 Genotype-phenotype correlations in neurodegenerative diseases with parkinsonism.....	234
Contract 28/2012 Effect of the neuropeptide angiotensin II on changes in spatial memory, circadian rhythm of depressive states and water-salt metabolism in kainate model of temporal lobe epilepsy in Wistar rats	235
Contract 38/2012 Immunocytochemical study of glia in retina of lower vertebrates	236
Contract 39/2012 Association study of candidate genes from GWAS studies CACNA1C и ANK3 in patients with bipolar affective disorders in the Bulgarian population.....	237
Contract 30/2012 Culturing of chondroblasts in vitro.....	237
Contract 36/2012 Changes in the organization of the nuclear lamina and the distribution of nuclear pore complexes at different stages of <i>in vitro</i> maturation of mouse oocytes	238
Contract 49/2012 Evaluation of the influence of different genes on the predisposition and development of gout	239
Contract 24/2012 Investigation of association between polymorphisms in 8 candidate-genes and etiology and progression of idiopathic scoliosis in Bulgarian patients	240
Contract 33/2012 Studying the molecular basis of hereditary spastic paraplegia with autosomal recessive type of inheritance by clinical and genetic investigation of Gypsy/Roma patients from Bulgaria	240
Contract 37/2012 Investigation of cytokeratin and vimentin intermediate filaments in polycystic ovaria (PCOS).....	241
Contract 52/2012 Clinical-genetic study on FOXP1 mutation frequency in clinically diagnosed Rett syndrome patients	242

Contract 27/2012 Metabolomic analysis of saliva and dental biofilm in children with a different oral pathology	243
Contract 32/2012 Screening of plant extracts for caspase inhibitors.....	244
Contract 12/2012 Studies on the medical-biology aspects of male infertility	244
Contract 6/2012 Study on the role of <i>Polyomavirus hominis 2</i> (JC virus) for development of primary brain tumours in children	245
Contract 34/2012 Factors associated with the outcome of <i>Helicobacter pylori</i> infection and the influence of non-antibiotic agents on <i>H. pylori</i> and some anaerobic bacteria.....	246
Contract 61/2012 Study on pain and pharmacological modulation of inflammatory hyperalgesia by experimental model of osteoporosis	246
Contract 35/2012 Molecular-genetical and microbiological investigation of invasive and respiratory <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolates in post-vaccine era (after introduction of routine immunization with pneumococcal conjugate vaccine)	247
Contract 43/2012 Evaluation of coinfection frequency of patients with proven <i>Chlamydia trachomatis</i> infection and other socially significant sexually transmitted diseases like <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> and <i>Ureaplasma parvum</i>	249
Contract 54/2012 Molecular studies and epidemiological typing of clinically significant isolates of <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , isolated from hospitalized patients	249
Contract 42/2012 Influence of the surface pretreatment of the fiber posts on the microleakage when selfadhesive and dual cements are used	250
Contract 57/2012 Relationship between periodontal disease and coronary artery disease/acute coronary syndrome. Study of the clinical signs, microbiological markers and inflammatory markers.....	251
Contract 17/2012 In vivo study of the healing processes in bone defects treated with xenografts - Bio Oss and Emdogain® and aloplast - titanium plate /four-month experiment in rabbits/	252
Contract 3/2012 Quantitation of antihypertensive drug products in mixtures by high pressure liquid chromatography	252
Contract 26/2012 Methods for analysis of Galanthamine and peptide esters.....	253
Contract 56/2012 Synthesis, characterisation, chemical and pharmacological properties of ketoesters of caffeine-8-thioglycolic acid.....	254

Contract 25/2012 Design, synthesis and investigation of the pharmacological activity of new aroylhydrazones derived from salicylaldehyde benzoylhydrazone (SBH) and their metal complexes	255
Contract 5/2012 Development of bioreactors - based in vitro technology for production of an antitumor agent podophyllotoxin.....	256
Contract 11/2012 Phytochemisry investigation and и pharmacological characterization of a plant substance <i>Chenopodii Radix</i>	257
Contract 7/2012 Phenolic compounds from <i>Hypericum</i> L species: isolation, purification and pharmacological study in vitro systems.....	257
Contract 60/2012 Neonatal effects of levetiracetam and valproic acid in experimental model of epilepsy: influence on neuronal apoptosis and plasma cytokines	258
MEDICO-BIOLOGICAL AREA “GRANT 2013”	259
Contract 14/2013 Influence of kyotorphin on CB1 receptor expression in amygdaloid complex of rats after cold stress exposure.....	259
Contract 20/2013 Streptozotocin-induced diabetic neuro- and nephropathy: effect of benfotiamine	260
Contract 26/2013 Molecular defects in BNFS and Electro-physiological syndromes.....	261
Contract 27/2013 Interaction between peptides of the Tyr-MIF-1 family and the endocannabinoid system during hot stress.....	262
Contract 28/2013 Study of gender differences in the behavioral changes induced by experimental models of diabetes mellitus and hypertension in rats	263
Contract 67/2013 Investigation of the possible role of HLA-G 14bp INS/DEL polymorphisms in multiple sclerosis	263
Contract 68/2013 Optimization of fast real-time method for <i>CDKL5</i> mutation screening in severe epilepsy.....	264
Contract 55/2013 Study of T cells role in the pathogenesis of common variable immunodeficiency	264
Contract 8/2013 Analysis of polymorphic variants in candidate - genes associated with arterial hypertension in Bulgarian patients	266
Contract 9/2013 Expression analysis of <i>SOX2</i> , <i>SOX6</i> , <i>SOX8</i> and <i>SOX9</i> genes and their application as prognostic markers in malignant gliomas	266
Contract 25/2013 Investigation of the genetic determinants of neurocognitive phenotypes in addictions.....	267

Contract 56/2013 Molecular genetics analysis of genes with medium penetrance in BRCA negative patients with familial breast carcinoma.....	268
Contract 50/2013 Investigation on oxidative stress influence on men's fertilizing ability	269
Agreement 1/2013 to Contract 36./2011 Genomic profile of patients with idiopathic azoospermia and severe oligoasthenozoospermia.....	270
Contract 24/2013 Comparison of the KRAS gene mutation detection methods – sequencing and allele-specific real-time PCR	271
Contract 35/2013 Synthesis, characterization and antineoplastic activity of amino acid derivatives of theophylline-7-acetic acid.....	271
Contract 70/2013 Expression of EML4-ALK oncogene in Bulgarian patients with non-small cell lung cancers.	272
Contract 15/2013 Testing the susceptibility of <i>Helicobacter pylori</i> and anaerobic bacteria to some "forgotten" antibiotics and evaluation of the <i>jhp0562</i> gene of <i>H. pylori</i>	273
Contract 61/2013 Role of the aberrations in SKAP2, SUMF1, CROCC and TNS1 for the pathology of congenital anomalies of the kidney and urinary tract.....	274
Contract 16/2013 Molecular genetic investigations on the virulence factors among clinically Significant strains of <i>Enterococcus</i> spp.....	274
Contract 18/2013 Molecular-genetic investigations of samples from bulgarian women in reproductive age with bacteiral vaginosis.....	276
Contract 19/2013 Clonal origin of invasive and respiratory multidrug resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> strains isolated before and after the introduction of mandatory immunization with pneumococcal conjugate vaccine (2006-2013).....	276
Contract 23/2013 Incidence of sexually transmitted bacterial infections, caused by <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mycoplasma genitalium</i> и <i>Chlamydia trachomatis</i> in spontaneous abortions.....	277
Contract 29/2013 Methods for preparation and determination of the parameter of monodisperse cationic carriers for intracellular delivery of nucleic acids.....	278
Contract 39/2013 Comparative in vitro examination of ultrasonic tips for separated endodontic files removal.....	279
Contract 44/2013 Microhardness of calcium –silicate cements. Comparative investigation	281
Contract 42/2013 The dynamics of stabilization of dental implants, depending on the surgical method, healing in the alveoli – from coagulum or following treatment with xenografts Bio Oss [®] and Emdogain [®] and functional loading /ten months in vivo experiment on dogs/.....	281
Contract 5/2013 Investigation of antioxidant activity of Galantamine peptide esters.....	282

Contract 38/2013 Synthesis and properties of 1,4-substituted piperazines with potential antioxidant activity	283
Contract 1/2013 Product stimulation of anticancer and antioxidant flavonoid in <i>Astragalus angustifolius</i> lam., using in vitro cultures.....	284
Contract 3/2013 Acyphloroglucinols from Bulgarian species <i>Hypericum maculatum</i> Crantz. (Imperforate St. John's wort) и <i>Hypericum aucheri</i> Jaub. Et Spach (Aucher's St. John's wort) – isolation, structure elucidation and evaluation for cytotoxic and antineoplastic activity.....	285
Contract 33/2013 Isolation and identification of saponins and flavonoids of <i>Chenopodium bonus-henricu</i> roots. Study of the effects of a purified extract of the roots of <i>C. bonus-henricus</i> and isolated substances in models of induced hepatotoxicity in rats	286
Contract 4/2013 Effects of GABA ergic drugs on hyperthemic reaction in experimental serotonin syndrome in rats.....	286
Contract 21/2013 Experimental investigation on the role of IL-1 beta and of IL-1R/TLR4 in the mechanisms of neonatal epilepsy and the effects of Levetiracetam.....	287
Contract 22/2013 Studies on the expression of the NADPH-d in UV stimulated hypothyroid male rat skin in experimental models.....	288
Contract 34/ 2013 In vitro and in vivo toxicological evaluation of nanosized drug-delivery systems in liver	289
MEDICO-CLINICAL AREA “GRANT 2012”	290
Contract 55/2012 Study on the role of RELN gene in the pathogenesis of otosclerosis.....	290
Contract 16/2012 Polymorphisms of the corticosteroid and progesterone receptor genes in patients with systemic lupus erythematosus	290
Contract 48/2012 A differentiated approach to the treatment of early rheumatoid arthritis	291
Contract 22./2012 Investigation of regulatory and effector cytokines of T17 subpopulation in colonic mucosa and their role in inflammatory bowel disease.....	292
Contract 8/2012 Allergic rhinosinitis and bronchial obstruction in children	293
Contract 59/2012 Implementation of mutational screening for POU1F1, HESX1 and SOX3 in Bulgarian patients with hyposomatotropism as a part of the pituitary transcription panel	294
Contract 23/2012 Diagnostic value of contrast enhanced ultrasound in the diagnosis of pyelonephritis, renal tumors and renal ischemia	295
Contract 47/2012 Application and evaluation of virological monitoring for <i>Human Polyomavirus 1</i> (BK virus) in kidney transplant patients.....	296

Contract 50/2012 Echocardiographic Assessment and Circulatory Markers for Valvular Fibrosis in Patients with Prolactinomas on Long-term Dopamine Agonist Treatment	296
Contract 51/2012 Investigation of Bone Metabolic Markers in Patients with Adult Growth Hormone Deficiency Syndrome of Tumor and Non-tumor Origin	297
Contract 13/2012 Comparative study of the activity of salivary alpha-amylase of pregnant women with and without pre-eclampsia as a marker for sympathetic activity in spinal anesthesia for caesarian operation.....	298
Contract 2/2012 Evaluation of immunochemical ELISA method for serum Hepcidin levels – a key regulator of iron metabolism.....	299
Contract 1/2012 Subgingival microbial profile in relation to the activity of the destruction (the expression of IL-6 and TNF- α) in chronic periodontitis.....	300
Contract 41/2012 Oral manifestations of food allergy and correlation with sensibilization to atopic allergens – focused on pollen hypersensitivity.	302
Contract 9/2012 Non-operative treatment of non-cavitated approximal carious lesions of primary and permanent distal teeth.....	303
Contract 20/2012 Comparison of the effectiveness of Hawley retainers and thermoplastic vacuum – formed retainers	303
Contract 40/2012 Creating a methodology for application of a system for waiver of labor occlusion of orthodontic appliances for the treatment of adults and children prone to Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)	304
MEDICO-CLINICAL AREA “GRANT 2013”.....	306
Contract 32/2013 Study of the role of polymorphisms in RELN, and BMP2 genes in pathogenesis of otosclerosis	306
Contract 11/2013 Comparative analysis of homocysteine levels in plasma, saliva and plaque in patients with chronic relapsing psoriasis vulgaris	306
Contract 7/2013 Circadian Rhythms and Melatonin in Patients with Sleep-Disordered Breathing	307
Contract 53/2013 Studying the genetic variants of cytokines having regarding to the disturbed nerve immunological regulatory mechanisms in depression	308
Contract 58/2013 Investigation of markers of endothelial inflammation, activated T helpers, IL-17, and hematopoietic stem cells in a group of patients with systemic vasculitis syndromes	309

Contract 60/2013 Expression analysis of microribonucleic acids – 146a and -155 in peripheral blood and synovial fluid in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis for evaluating their diagnostic and prognostic value	310
Contract 57/2013 Immunophenotyping of local dendritic and NK cells in Glioblastoma multiforme	311
Contract 63/2013 г. Role of some genetic polymorphisms on the reproductive outcome in women with systemic lupus erythematosus	312
Contract 30/2013 Novel urinary biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury in patients after cardiopulmonary bypass.....	313
Contract 69/2013 Changes in the pulmonary surfactant in condition of single lung ventilation during thoracic surgery.....	314
Contract 64/2013 Levels of vitamin D in women born before 32 weeks and their newborns with low and extremely low birth weight	315
Contract 65 /2013 Postpartum endometritis – etiology, clinical characteristics, contemporary diagnostic and therapeutic approach.....	316
Contract 66/2013 Identification the risk of preterm labor:the role of fetal fibronectin.....	317
Contract 49/2013 The influence of genetic variants in the 17q21 region on rhinovirus-induced wheezing in early childhood.....	318
Contract 2/2013 Cardiovascular diseases and pathology ritamno- wire - non-invasive assessment through telemetry tracking.....	319
Contract 6/2013 Diurnal Rhythm of the Glycaemia in Patients with Prediabetes and Sleep-Disordered Breathing – Effect of Treatment with Noninvasive Ventilation.....	320
Contract 51/2013 Contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction - assessment of left ventricular function and myocardial perfusion	321
Contract 52/2013 Rotation Thrombelastometry ROTEM® as a method for assessment of haemostatic changes in patients with liver cirrhosis	321
Contract 12/2013 21-hydroxylase deficiency: mutation spectrum and genotype-phenotype associations in Bulgarian patients with congenital adrenal hyperplasia.....	322
Contract 62/2013 Role of estrogen receptor alpha and melatonin receptor type 1B polymorphisms for the development of polycystic ovarian syndrome.	324
Contract 17/2013 Comparative studies of microscopy, cultivation and molecular diagnostic methods in patients with infections of the urogenital tract.....	325
Contract 10/2013 Heparin: new tool in iron deficiency in chronic kidney diseases	325

Contract 31/2013 Functional assessment (incl. ICF evaluation) of the efficacy of neurorehabilitation on the quality of life of patients with diseases and conditions of the central and peripheral nervous system.....	327
Contract 13/2013 Identification of <i>Candida spp.</i> and suspect periodontal pathogens in patients with severe chronic periodontitis	328
Contract 71/2013 Application of miniimplants for vertical levelling of the dental arch. Treatment planning and estimation of the results with the help of transferbow.	330
Contract 73/2013 Clinical study of treatment options for Class II malocclusion with appliance for distalization of molars "Frog" with skeletal anchorage	331
Contract 43/2013 Micro-invasive approach to the treatment of deep dentin caries - a clinical and experimental study	332
Contract 72/2013 Non-operative treatment of non-cavitated carious lesions on smooth vestibular surfaces of primary and permanent teeth	333
MEDICO-SOCIAL AREA "GRANT 2012"	334
Contract 15 /2012 Study and analysis of the trend of disability caused by work accidents among working population in Bulgaria	334
Contract 4/2012 Study the effectiveness of operational program of the Institute for Prevention and Rehabilitation in the districts of Plovdiv, Pazardzhik and Sofia.....	335
Contract 53/2012 Reporting of adverse drug reactions among medical specialists	335
Contract 10/2012 Creation of Interactive Learning Resources in Medical Biochemistry in English	336
Contract 18/2012 Development of Discography "Managing hospital care - organization, financing and marketing tools" to aid the training of students in the Faculty of Public Health	338
Contract 19/2012 Pharmacotherapeutic and pharmacotechnological study of the optimization possibilities of dermal drug therapy.....	338
Contract 44 /2012 Study of the factors influencing patient satisfaction with non opioid analgesics	340
Contract 45/2012 Quality of life and pharmacotherapy costs study for patients with rare diseases	340
Contract 46/2012 Study of pharmacists' knowledge and skills to reports adverse drug reactions.....	341
MEDICO-SOCIAL AREA "GRANT 2013"	343
Contract 45/2013 Improvement of the professional competence of health specialists in gerontology and geriatric practice.....	343

Contract 46/2013 Study of the health status of workers in coal mining and population from the region of Gulubovo district through incidence of chronic kidney diseases in the period 2011-2013	344
Contract 47/2013 Quality of life, economic effectiveness and immunologic indices of oral environment in patients with perannial allergic rhinitis, treated with sublingual immunotherapy	345
Contract 48/2013 Development and trial testing of „Program for Students with Health Problems“ in all the faculties of the Medical University of Sofia under the Sport discipline	346
Contract 37/2013 Pharmacosocial, pharmacotechnological and pharmacoeconomical study of the asthma treatment.....	347
Contract 74/2013 Reporting of adverse drug reactions among patients.....	348
COMPETITION „YOUNG SCIENTIST 2012“ AND „YOUNG SCIENTIST 2013“	350
MEDICO-BIOLOGICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2012“	351
Contract 17-D/2012 Expression analysis of <i>CAIX</i> , <i>MMP-9</i> and <i>TGF-β2</i> genes and their application as prognostic markers in malignant gliomas.....	351
Contract 18-D/2012 Influence of genetic factors on therapy with indirect anticoagulant in Bulgarian patients with cardiovascular diseases	352
Contract 19-D/2012 Expression profiling of miRNAs in prostate tissues and plasma from Bulgarian patients	353
Contract 26-D/2012 Hypermethylation of <i>GSTP1</i> gene promoter in patients with prostate cancer (PCa) - a marker for early diagnosis and residual disease.....	354
Contract 6-D/2012 Diagnostic evaluation of spermatology symptomcomplex when impaired bearing fertility ability of the man.....	354
Contract 15-D/2012 Molecular and genetic basis of angiogenesis in squamous cell carcinomas of the larynx	355
Contract 12-D/2012 Production of lignans by genetically transformed in vitro cultures of flax species.....	356
Contract 1-D/2012 Mesoporous silica nanoparticles: application as drug carriers in controlled released systems	356
MEDICO-BIOLOGICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2013“	357
Contract 28-D/2013 Investigation of the serum levels of EBVCA-IgG and EBVNA-IgG in patients with multiple sclerosis. A case-control study.	357

Contract 2-D/2013 Association study of polymorphic variants in leading candidate - genes from genomic association studies in patients with ischemic heart disease in Bulgarian population.....	358
Contract 3-D/2013 Expression analysis of molecular markers of circulating tumour cells (CTC) in peripheral blood of Bulgarian patients with metastatic breast cancer	359
Contract 7-D/2013 Expression profiling of miRNAs in prostate tissues and plasma from Bulgarian patients	359
Contract 25-D/2013 Screening of LRRK2 Mutations in Bulgarian patients with Parkinson`s Disease	360
Contract 4-D/2013 Development of LC/MS method for structural determination of fatty acids.	361
Contract 10-D/2013 Ultrastructure sperm changes – ability of men`s fertility	361
Contract 8-D/2013 Investigation of prognostic and diagnostic value of IVS 1 -27:G/A polymorphism in the KLF6 gene for prediction of prostate cancer with rapid progression and metastasis	362
Contract 21-D/2013 Mesoporous silica nanoparticles: investigation the impact of basic technological factors on carrying capacity and controlled release of model drugs	363
Contract 37-D/2013 Experimental Pharmacological Investigation of the Antineoplastic Activity of extracts from sausage tree (<i>Kigelia africana/pinnata</i>).....	364
MEDICO-CLINICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2012”	365
Contract 11-D/2012 Genetic aspects of nonsyndromic hearing LOSS-CONNEXIN 26 and CONNEXIN 30.....	365
Contract 8-D/2012: Applicability and clinical significance of the optical coherence tomography (OCT) in multiple sclerosis patients and correlations with computed perimetry and visual evoked potentials	365
Contract 9-D/2012 Epilepsy with centro-temporal spikes – correlation between clinical, EEG and cognitive aspects	366
Contract 14-D/2012 Investigation of Expression profile of microribonucleid acids in peripheral blood and synovial fluid as potential biomarkers for disease diagnosis, severity and prognosis in patients with rheumatoid arthritis	367
Contract 10-D/2012 Level of Vitamin D and Some Biochemical Markers of Bone Turnover in Children and Adolescents with Diabetes Mellitus Type 1.....	368
Contract 29-D/2012 Implementation of mutational screening of SOX2 gene in Bulgarian patients with hyposomatotopism and/or ocular anomalies	368
Contract 13-D/2012r – MU – Sofia: Multigene expression analysis of the bladder tumors	369

Contract 22-D/2012 Correlation between severity of nonalcoholic fatty liver disease course, Helicobacter pylori infection, ghrelin and insulin resistance371

Contract 23-D/2012 Influence of additional factors on therapeutic response to combination therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C371

Contract 24-D/2012 Serum copper and copper excretion before and after penicillamine challenge in Bulgarian patients with Wilson disease and chronic liver diseases372

Contract 2-D/2012 Evaluation of cardiovascular autonomic dysfunction at different stages of glucose intolerance – prediabetes (impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance) and newly-diagnosed type 2 diabetes372

Contract 21-D/2012 Investigation of asymmetric dimehtylarginine (ADMA) as a biochemical marker of endothelial dysfunction in patients with growth hormone deficiency and metabolic syndrome374

Contract 3-D/2012 Real – time, single operator ultrasound epidural anesthesia375

Contract 4-D/2012: Investigation of metabolic and eating-regulation disturbances in women with anxiety-depressive symptomatology375

MEDICO-CLINICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2013”376

Contract 1-D/2013 Investigation of Role of contrast enhanced ultrasound at differential diagnosis between renal carcinoma and angiomyolipoma376

Contract 17-D/2013 Evaluation of macular changes (ganglion cell complex) in glaucoma with optical coherence tomography377

Contract 26-D/2013 Genetic aspects of nonsyndromic hearing loss-connexin 26, 30 AND 31 ...378

Contract 13-D/2013 Early diagnosis of Parkinson's Disease through transcranial sonography....378

Contract 32-D/2013 Otoneurological study of traumatic brain injury patients without objective neurological findings379

Contract 33-D/2013 Neurocognitive impairment in bipolar patients and genetic markers of DISC 1380

Contract 23-D/2013 Measurement of IL-1 β , Il-18 and Factors of the Metabolic Syndrome in Gout380

Contract 12-D/2013 Contemporary serological methods for diagnostics of Gluten-Sensitive Enteropathy and optimizing the diagnostics of Dermatitis Herpetiformis in elderly patients381

Contract 22-D/2013 Association of polymorphisms of TLR4 and PPARG candidate genes with ethiology of Type 2 diabetes mellitus and LADA and their chronic complications in Bulgarian patients.....382

Contract 27-D/2013 Methodology of creating and conserving tumor tissue samples for investigating the prognostic and predictive factors for breast cancer patients	382
Contract 34-D/2013 Investigation of HPV infection frequency, virus genotypes distribution and HPV induced clinical changes in pregnant	383
Contract 9-D/2013 Prevalence of mutations of CYP21A2 among relatives of Bulgarian patients with congenital adrenal hyperplasia.....	384
Contract 14-D/2013 Dependence of pubertal status and gender on some bone turnover markers in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus	384
Contract 30-D/2013 Application of the Competitive genome hybridization in delineating the etiology of congenital hypopituitarism in association with ACTH deficiency, eye, bone, and urogenital anomalies	385
Contract 35-D/2013 Determination of atopic status and exhaled breath temperature as a diagnostic tools for monitoring the airway inflammation and asthma control in children.....	386
Contract 5 -D/2013 Role of Extracellular Superoxide-dismutase and the Genetic Polymorphism R213G for Gender-Related Differences in Acute Coronary Syndrome	387
Contract 11-D/2013 Evaluation of cardiovascular burden in chronic kidney disease patients	388
Contract 18-D/2013 Expression of IGF- 1R in colon polyps with different degrees of dysplasia, and its role in the pathogenesis of colorectal cancer.....	388
Contract 19-D/2013 The role of disbiosis and bacterial translocation in the pathogenesis and progression of chronic liver disease. Effect of probiotic treatment on the activity and severity of chronic liver disease.....	388
Contract 20-D/2013 Dynamics of quantitative HBsAg in patients with chronic HBV infection during the course of standard antiviral therapy with nucleot/s/ide analogs.....	389
Contract 36-D/2013 Recording the occlusal relationships in the distal part of the dental arch in patients with dento-alveolar deformities.....	389
MEDICO-SOCIAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2012”	390
Contract 28-D/2012 Comparative medico-social study of workers at high occupational risk at Varna port 2009-2011	390
Contract 16-D/2012 Study of possibilities and evaluation of factors affecting reporting of adverse drug reactions from non-patients	391
MEDICO-SOCIAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2013”	392
Contract 24-D/2013 Spiritual dimensions of care applied in Hospital for Active Treatment	392
Contract 31-D/2013 Organizational aspects of health care in rehabilitation hospitals.....	392

Contract 38-D/2013. Innovative approaches in the education of X-ray technicians.....	393
COMPETITION „STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH IN AREAS OF EXCELLENT ACHIEVEMENT” 2012 – 2013	395
STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH IN AREAS OF EXCELLENT ACHIEVEMENT 2012.....	396
Contract 1-S/2012 Pilot investigation of the conditions for occurrence of occupational allergy in exposure to formaldehyde among dental students, assistants and medical personnel involved in the process of education	396
STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH IN AREAS OF EXCELLENT ACHIEVEMENT 2013.....	397
Contract 1-S/2013 Micro- and macrovascular complications in patients with prediabetes	397
Contract 2-S/2013: Design, synthesis and acetylcholinesterase inhibitory activity of novel galantamine derivatives	398
Contract 3-S/2013 The role of 15q13.3 chromosome region microdeletions in West syndrome, <i>PCDH19</i> gene microdeletion in early infantile epileptic encephalopathy, type 9 and MEF2C genetic changes in atypical Rett syndrome patients	399
Contract 4-S/2013 Research the needs of the population in active aged over 40 years and elderly population of the "Medical patronage at home" in Bulgaria	399
Contract 5-S/2013 Investigation of the conditions for occurrence of occupational allergy in exposure to methacrylates among students of dentistry, students of dental technician school, assistants and medical personnel involved in the process of education	400

КОНКУРСИ „ГРАНТ 2012” И „ГРАНТ 2013”

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ 2012”

Договор 14/2012 Участие на допамина в контрола на ретиналната чувствителност: електроретинографско изследване чрез блокиране на допаминовите рецептори

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

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Петя Купенова, дм
- д-р Иван Иванов

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по физиология

РЕЗУЛТАТИ: Ефектите от блокирането на допаминовите рецептори със sulphiride (D2-тип антагонист) и sulphiride заедно със SCH 23390 (D1-тип антагонист) върху V – log I функцията на b- и d-вълната в ЕРГ бяха изследвани в тъмно адаптирани очи на жаба. Установихме, че прилагането на sulphiride увеличаваше амплитудата на надпраговата b- и d-вълна в ниско интензитетната област, където отговорите бяха медиирани от пръчиците, но я намаляваше във високо интензитетната област, където отговорите бяха медиирани от колбичките. Подобен ефект върху амплитудата на b-, но не и на d-вълната беше наблюдаван при перфузията със sulphiride заедно със SCH 23390. Амплитудата на d-вълната се увеличаваше в цялата интензитетна област с изключение на най-високите стимулни интензитети по време на комбинираната D1 и D2 рецепторна блокада. Получените резултати показват, че ендогенният допамин има задръжно действие върху надпраговите ЕРГ ON и OFF отговори, когато те са медиирани от пръчиците, докато действието му върху медираните от колбичките ЕРГ отговори показва ясно изразена ON-OFF асиметрия. То е възбудно върху ON отговорите, но е задръжно върху OFF отговорите с изключение на тези, получени с най-високите стимулни интензитети. Участието на различен тип допаминови рецептори (главно D2 за ON и D1 за OFF отговора) вероятно е отговорно за наблюдаваната разлика.

Научни публикации и прояви:

- Popova E, Kупenova P. Effects of dopamine receptor blockade on the intensity-response function of ERG b- and d-waves in dark adapted eyes. Vision Res. 2013;88:22-29
- Popova E, Kупenova P. Comparative study on the dopaminergic D1 and D2 receptor modulation of the electroretinographic responses in the dark-adapted frog retina. 37th Congress of the International Union of Physiological Sciences, Birmingham, UK, 21 to 26 July 2013

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

Договор 31/2012 Изследване на фосфорилирането на орнитин декарбоксилаза (ornithine decarboxylase, ODC) от протеин киназа СК2 (casein kinase 2) в нормални човешки епидермални автокринни кератиноцити чрез маспектрометричен протеомен анализ

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

Членове на изследователския екип:

- гл. ас. Антония Исаева, дб
- Валентин Лозанов
- Силвия Русева
- Анелия Василева
- Виолета Димитрова

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ: В настоящия проект беше изследван, чрез маспектрометричен протеомен анализ, статусът на фосфорилиране на фосфоакцепторен остатък Ser³⁰³ в ODC от ТВВ-третиранни автокринно пролифериращи кератиноцити. Получените чрез насочен протеомен анализ данни показваха, че регулацията на активността на ODC пряко зависи от ефективното фосфотиране на позиция Ser³⁰³ на ODC и че това фосфорилиране се осъществява от СК II. В допълнение бе показано, че специфичното инхибиране на СК II води до съществени нарушения в сигналните пътища при кератиноцити като засяга фосфорилирането на поне 69 протеина изпълняващи различни функции в клетката.

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

Договор 29/2012 Лептин и ГАВА - in vivo и in vitro взаимодействия върху терморегулацията у плъхове

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

Членове на изследователския екип:

- Соня Иванова, химик
- Камелия Станоева, студент
- Иван Тодоров, студент
- Милен Христов, студент

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по фармакология и токсикология

РЕЗУЛТАТИ: Лептинът участва в регулацията на хранителното поведение и енергийния баланс, така както и гама-аминомаслената киселина (ГАМК), която действа на нивото на централните ГАВА_B рецептори. Съвременни експериментални изследвания показват участието на ГАМК-ергични механизми в регулацията на телесната температура. Проучихме промяната в телесната температура на мъжки плъхове от порода Wistar след системно (интраперитонеално) приложение на leptin, baclofen и CGP35348, прилагани самостоятелно или в различни комбинации. Нашите резултати показват, че системното прилагане на лептин предизвиква статистически значима хипертермия у плъхове, както и ГАВА_B-антагониста CGP35348, докато

GABA_B-агонистът baclofen предизвика понижаване на телесната температура у плъхове. Нямаше, обаче, синергизъм в хипертермичния ефект при комбинирането на leptin и GABA_B-антагонист. Ефектът на комбинацията беше по-малък от ефектите на веществата, прилагани самостоятелно. Нито хипертермичният ефект на leptin, нито хипотермичният ефект на GABA_B-агониста бяха установени, когато leptin беше инжектиран непосредствено преди baclofen. В заключение, нямаше синергизъм между leptin и GABA_B-антагонист или GABA_B-агонист, при едновременно прилагане. *In vivo* установените ефекти бяха в корелация с *in vitro* промените в характеристиките на невроналните отговори, установени в неврони от РО/АН на плъхове. Лептинът повиши доза-зависимо тоничната активност (firing rate) във всички типове неврони, но понижи температурната чувствителност (температурния коефициент, TC) в топло-чувствителните неврони. Нямаше синергизъм между лептин и GABA_B-антагониста или GABA_B-агониста, когато бяха прилагани едновременно. Нашите резултати са стъпка в разбирането на сложните механизми и взаимодействия на нивото на централния температурен регулатор – невроните в преоптичния преден дял на хипоталамуса (РО/АН).

Научни публикации и прояви:

- Todorov I, Christov M, Stanoeva K, et al. Leptin and GABA interactions on body temperature of rats. *Pharmacia* 2013; 60(1): 3-7.
 - Yakimova KS. Effects of Leptin on rat hypothalamic neurons. *Reg Pept* 2013; 178 IF 2.11
 - Todorov I, Christov M, Yakimova K. *In vivo* and *in vitro* effects of leptin, GABA_B-antagonist and GABA_B-agonist on thermoregulation in rats. XII International Congress of Medical Sciences, Sofia, 09-12 May 2013; *Tribuna Medica* 2013, 65(1): Abstr. 50.
 - Todorov I, Christov M, Yakimova K. Effects of separate and combine administration of leptin, GABA_B-antagonist and GABA_B-agonist on body temperature of rats. 14th International Congress for Medical Students and Young Health Professionals, Cluj - Napoka, Romania, 16-19 May 2013.
 - Todorov I, Christov M, Yakimova K. Effects of separate and combine administration of leptin, GABA_B-antagonist and GABA_B-agonist on body temperature of rats. 24th European Students' Conference, Berlin, Germany, 03 -07 September 2013.
- Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 21/2012 Генотип-фенотип корелации при невродегенеративни заболявания протичащи с паркинсонизъм

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

Членове на изследователския екип:

- Доц. Маргарита Райчева, дп
- Гл. ас. д-р Шима Мехрабиан, дм
- Гл. ас. д-р Мария Петрова, дм
- Ас. д-р Явор Желев, дм
- Д-р Радка Павлова, докторант
- Д-р Силвия Скелина, докторант

- Калина Михова, докторант
- Доц. Радка Кънева, дб
- Гл. ас. Олга Белчева, дб

Базова организация: МУ-София, МФ, УМБАЛ Александровска, Клиника по неврология

РЕЗУЛТАТИ: В изследваната кохорта *APOE* ϵ 4 алелът бе значително по-висока честота в групата на пациентите с БП с късно начало и вероятно представлява рисков фактор за заболяването. *APOE* ϵ 2 алелът е със значително по-висока честота при Паркинсон плюс синдромите. *APOE* алелите оказват своя ефект при начало в късна възраст, като *APOE* ϵ 2 алелът може да има по-голям ефект при таупатиите, а *APOE* ϵ 4 алелът – към синуклеинопатиите. *APOE* генотипът не показва значим модифициращ ефект върху началната възраст на паркинсонизма. Носителството на *APOE* ϵ 4 алел показва връзка с по-тежки прояви на дистална брадикинезия, постурална нестабилност, засягане на говора, по-чести двигателни усложнения (wearing off и freezing-феномен), което говори не само за по-изразен допаминергичен дефицит, но и за по-тежък холинергичен дефицит.

Характеристиката на двигателните усложнения показва ефект на *APOE* ϵ 4 алела предимно върху пресинаптичните стриатални допаминергични неврони. *APOE* ϵ 4 алела показва връзка с по-чести прояви на автономна дисрегулация, дневна сънливост, някои невропсихиатрични нарушения, като депресия, делюзии, халюцинации, еуфория. по-дифузно разпространение на патологичния процес. Носителите на *APOE* ϵ 4 алел са с по-тежко увредено глобално когнитивно функциониране. Най-засегнати бяха когнитивни домейни, характерни за БП: езекутивните функции, краткосрочната памет, езиковите функции и конструктивният праксис.

Научни публикации и прояви:

- Павлова Р, Кънева Р, Петрова М, и др. Клинико-генетични корелации при невродегенеративни заболявания протичащи с паркинсонизъм – Болест на Паркинсон. Българска неврология 2012; 1,10-12.
- Павлова Р, Кънева Р, Петрова М, Трайков Л. Клинико-генетични корелации при невродегенеративни заболявания протичащи с паркинсонизъм – Атипични паркинсонови синдроми. Българска неврология 2012, 1, 5-9.
- Павлова Р, Петрова М, Желев Я, и др. Аполипопротеин Е ϵ 4 и невропсихиатрични промени при пациенти с болест на Паркинсон с късно начало. Неврология и психиатрия 2013; 3, 5-9.
- Павлова Р, Петрова М, Желев Я, и др. Аполипопротеин Е ϵ 4 и двигателни симптоми при пациенти с болест на Паркинсон с късно начало. Медицински преглед 2013; 3, 57-62.
- Павлова Р, Петрова М, Мехрабиан Ш, и др. Аполипопротеин Е ϵ 4 и не-моторни симптоми при пациенти с болест на Паркинсон с късно начало. Обща медицина 2013;3.
- Павлова Р, Мехрабиан Ш, Скелина С, и др. Характеристика на дегенеративния паркинсонов синдром в зависимост от Аполипопротеин Е генотипа. Неврология и психиатрия 2014;4:30.

- Pavlova R, Mehrabian S, Petrova M, et al. Cognitive, neuropsychiatric and motor features associated with *APOE* epsilon4 allele in a sample of Bulgarian patients with late-onset Parkinson`s disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014 Nov;29(7):614-9.
- Трайков Л. (Ред.). Ранна диагноза на деменция при невродегенеративни заболявания. София, 2012.
- Skelina S, Pavlova R, Grigorova O, et al. Mild cognitive impairment in Multiple system atrophy. (2012) In: 22th ENS meeting, 9- 12 June, Prague, Czech Republic
Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 28/2012 Влияние на невропептида ангиотензин II върху промените в пространствената памет, денонощната ритмика на депресивни състояния и във водно-солевия метаболизъм при каинатен модел на темпорална епилепсия у wistar плъхове

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

Членове на изследователския екип:

- Петя Маркова
- Валентин Лозанов
- Доц. Яна Чекаларова, дб, БАН
- Гл. ас. Даниела Пехливанова, дб, БАН

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по Патопфизиология

РЕЗУЛТАТИ: Ангиотензин II (Анг II) участва в регулацията на водно-солевия баланс, циркадианните ритми, процесите на обучение и памет, развитието на безпокойство, депресия и гърчова възбудимост при остри експериментални модели. Изследвано е влиянието на Анг II върху предизвикани от епилептичен статус увреждания в пространствената памет, промените във водно-солевия баланс и денонощната ритмика на депресивни състояния у Wistar плъхове с каинат (КА)-индуцирана темпорална епилепсия. Получените данни сочат, че денонощният ритъм, характеризиращ се с повишена двигателна активност и понижено чувство на безпокойство през тъмната фаза, се елиминира след хронична (28 дни) инфузия с Анг II. Епилептичните плъхове развиват понижено безпокойство, което допълнително се намалява през светлата фаза след третирането с Анг II. Третираните с Анг II контроли показват денонощна инверсия на депресивно-подобното състояние. КА-индуцираната епилепсия предизвиква депресивно поведение през светлата фаза на покой – ефект, който се засилва след третиране с Анг II. При тест за пространствена памет хроничната инфузия на Анг II повишава значително броя на грешките, но не премахва закономерното им намаляване в процеса на обучение. КА-индуцираната епилепсия предизвиква амнезия и влошава процеса на обучение. Третирането на епилептични плъхове с Анг II не предизвиква съществени изменения в увредената пространствена памет и обучение. Епилептичният статус (ЕС) води до рязко понижаване на телесната маса, свързано с понижен прием на храна и вода през първата седмица. Третирането с Анг II след ЕС води до допълнително намаляване на теглото. Наблюдава се компенсаторно нарастване в приема на храна и вода и задръжка на натрий и хлор

до достигане на изходното тегло, две седмици след ЕС. През този период третирането с Анг II води до повишена екскреция на урина и електролити у плъхове с КА-индуциран ЕС.

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

Договор 38/2012 Имунocyтохимично изследване на глията в ретината на нисши гръбначни

Водещ изследовател: Проф. д-р Лилия Александрова Витанова, дмн

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Петя Купенова
- Анета Андреева, студент
- Кристина Минчева, студент

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по физиология

РЕЗУЛТАТИ: Описана сравнително отскоро, пуринергичната невротрансмисия е добре представена в централната нервна система (ЦНС), където се предполага, че медира невро-глиалните взаимодействия. Малко се знае за този тип невротрансмисия в ретината, която се разглежда като част от мозъка, изместена напред. Затова цел на нашето изследване бе да изследваме имунocyтохимично разпределението на пуринергичните P2X рецептори в ретините на нисши гръбначни (жаба и костенурка), които притежават по-сложно устроена ретина от тази на бозайниците и поради това представляват подходящ модел за изучаване на невро-глиалните взаимоотношения в мозъка. Получените резултати показваха, че всички пуринорецептори (P2X1 – P2X7) са много добре представени и в двата типа ретина. Те са експресирани предимно в Мюлеровите клетки – основните глиални елементи на ретината. Всички структури, характерни за Мюлеривите клетки – външната и вътрешната гранични мембрани, клетъчните им тела, локализирани във вътрешния ядрен слой, радиалните им израстъци, разположени във външния плексиформен слой, както и типичните им за всеки тип ретина образувания около ганглийния слой, са много добре изразени при въздействие със съответните антители. Налице бе колокализация между пуринорецепторите и виментина, доказан глиален маркер. Освен в глията, P2X рецептори бяха установени и в някои невронални структури като двата плексиформени слоя на ретината например. Получените резултати показват, че пуринергичната невротрансмисия има съществено значение за взаимодействията неврон-глия на ниво ретина, а най-вероятно – и на ниво ЦНС.

Научни публикации и прояви:

- Vitanova L, P Kupenova. Ionotropic purine receptors P2X in frog and turtle retina: an immunocytochemical study. 37th Congress of International Union of Physiological Sciences. Birmingham, UK, 21 – 26 July 2013.

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

Договор 39/2012 Асоциативно изследване на кандидат гени CACNA1C и ANK3 от геномни асоциативни проучвания, при болни с биполярно афективно разстройство в българската популация

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

Членове на изследователския екип:

- Доц. Радка Кънева, дб
- Мина Иванова, докторант
- Ас. д-р Катерина Акабалиева,
- Доц. д-р Весела Стоянова, дм

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по психиатрия

РЕЗУЛТАТИ: Настоящото изследване е опит за репликация на два от кандидат гените от GWAS за БАР в асоциативно изследване в българската популация. В анализа бяха включени 314 случая с БАР и 115 с УАР и 205 здрави контроли. Фамилното асоциативно изследване включва 119 български фамилии и 56 от ромски произход. Пациентите се диагностират с диагностични интервюта SCAN и DIP, като неврокогнитивни тестове бяха приложени при 71 пациенти. След получаване на информирано съгласие беше изолирана ДНК и генотипирана за два маркера rs9804190 в 3' и rs10994336 в 5' края на ANK3 гена, и rs1006737 в CACNA1C, използвайки TaqMan™ метод за генотипиране (Applied Biosystems). Статистическият анализ беше извършен със статистическата програма PLINK при два фенотипни модела на заболяването. Фамилното асоциативно изследване се извършва с Transmission disequilibrium test (TDT), DFAM анализ, както и с хаплотипен TDT анализ. Не бяха установени статистически значими разлики при асоциативното изследване от типа случаи-контроли. При TDT и DFAM анализ и широк фенотипен модел се получават статистически значими резултати за маркер rs9804190 ($p=0.01$) и близки до значимите за rs10994336 в ANK3 gene ($p=0.06$). Приносът за тези резултати при TDT идва основно от предадените алели по бащина линия. Не се намира значима асоциация на изследвания маркер в CACNA1C с афективни разстройства.

Научни публикации и прояви:

- Kaneva R, Ivanova M, Christova T, Kostov C, Dzhebir G, Djurova N, Spiridonov S, Stoyanova V, Mitev V, Milanova V. Association analysis of ANK3 and CACNA1C gene variants in Bulgarian affective disorder patients. World Congress Psychiatric Genetics, Boston, USA, 17-21 October, 2013

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

Договор 30/2012 Култивиране на хондробласти in vitro

Водещ изследовател: Доц. д-р Васил Дончев Дончев дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Бойчо Ланджов, дм
- Д-р Евелин Хайвазов, МБАЛ-Доверие, София
- Д-р Стефан Васев, Солун, Гърция
- Проф. д-р Спиро Константинов, дм

- Проф. Георги Момеков, дм
- Елена Стефанова, студент
- Йохана Илиева, докторант

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по анатомия, хистология и ембриология

РЕЗУЛТАТИ: През първия ден след култивирането на клетките малка част от тях имаха сферична форма. Рядко намирахме клетки с удължена форма и начало на израстъци. Не много често се виждаха групи от клетки. Петнадесетия – двадесетия ден клетките се удължаваха, появяваха се различно големи израстъци и достигаха висока плътност на монослоя. При клетъчни култури с клетки от хондросаркомна клетъчна линия SW 1353, клетките бяха удължени, с вретеновидна или цилиндрична форма. Тя не се променяше съществено с времето. Броят на пасажите на клетките също не ги променяха. За около седмица достигаха висока плътност на монослоя. Добавянето на различни вещества към средата води до промяна на растежа и развитието на клетките. Позитивно повлияват високите концентрации на глюкоза и фетален серум. След оцветяване за доказване на протеоглигани, при клетките от хондросаркомната клетъчна линия се наблюдаваха оцветени в червеникаво гранули, локализиращи около ядрото на клетката. Понякога подобни струпвания от розово-червени гранули се наблюдаваха и в периферията, както и извънклетъчно. Пасажът на клетките не намалява оцветената зона. В първичните хондроцити също се откриваха такива, но при по-малко клетки. Неколкократният пасаж на културите водеше до намаляване броя на клетките с позитивни за протеоглигани зони. При клетките от хондросаркомната клетъчна линия наблюдавахме отделяне на колаген тип 2, което не се променяше във времето. Първичните хондроцити също отделяха колаген тип 2, но след първата посявка количеството прогресивно намаляваше, включително до пълно изчезване.

Научни публикации и прояви:

- Dontchev V, Hayvazov E, Vasev S, et al. Comparative culturing of chondocytes in vitro. Bulg Med J 2014;1.
- Hayvazov F, Vasev S, Konstantinov C, et al. Culturing of chondrocytes in vitro. V-th Balkan Congress Arthroscopy, Sports Traumatology and Knee Surgery. Sofia. 10 -12 October. 2014
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 36/2012 Промени в организацията на ядрената ламина и разпределението на ядрените порови комплекси в различни стадии на in vitro зрението на миши овоцити

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

Членове на изследователския екип:

- Доц. Стефка Делимитрева, дб
- Доц. Майя Маркова, дб
- Доц. Ралица Живкова, дб
- Ас. Венера Николова
- Доц. Румен Димитров, БАН
- Екатерина Григорова, студент

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по биология

РЕЗУЛТАТИ: В изпълнение на настоящия Договор ние изследвахме чрез имуноцитохимични методи промените в ядрената ламина и ядрените порови комплекси в хода на мейотичното зреене в миши овоцити. За целта осъществихме епифлуоресценция за ламини тип В и А/С и нуклеопорин NUP160 на различни етапи от *in vitro* зреенето. В ранно GV (germinal vesicle) и трите белтъка бяха локализиращи в ядрената обвивка, а след оформянето на кариосферата – и в най-кондензираните хроматинови участъци. При разпадането на GV ламините се преместваха изцяло към кариосферата, като ламин В, но не и А/С, навлизаше и във вътрешността ѝ. Нуклеопоринът показваше сходно разпределение с ламин А/С. На стадии метафаза I и II ламин В колокализираше с нишките на вретеното, ламин А/С се откриваше около вретеното и дифузно в цитоплазмата, а нуклеопоринът се концентрираше около полюсите. Въз основа на получените резултати можем да предположим, че при овоцитите за разлика от соматичните клетки действат механизми за задържане на ламините в околността на мейотичното вретено и за насочване на нуклеопорина към областите на бъдещите ядра. Такъв контрол върху вътреклетъчното разпределение на компонентите на ядрената обвивка вероятно е необходим за успешното възстановяване на ядрото през телофазата предвид на големия обем на овоцита и тежките последици от евентуални грешки в организирането на мейотичните хромозоми.

Научни публикации и прояви:

- Markova M, Nikolova V, Chakarova I, et al. Involvement of cytokeratins and vimentin in mouse oocyte meiotic rearrangements. XXI National Congress of the Bulgarian Anatomical Society with international participation. Sofia, May 31 – June 2, 2013, pp. 91-92.
- Nikolova V, Delimitreva S, Zhivkova R, et al. Cytoskeletal changes during mouse oocyte maturation revealed by a variation of nuclear matrix and intermediate filaments (NM-IF) extraction. XXI National Congress of the Bulgarian Anatomical Society with international participation. Sofia, May 31 – June 2, 2013, pp. 92-93.

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

Договор 49/2012 Изследване влиянието на различни гени върху предразположението и развитието на подаграта

Водещ изследовател: Доц.д-р Венета Димитрова Паскалева-Пейчева, дм

Членове на изследователския екип:

- Д-р Павлина Павлова
- Проф. д-р Златимир Коларов, дмн
- Д-р Яна Здравкова
- Проф. д-р Драга Тончева, дмн
- Десислава Нешева

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД, Клиника по ревматология.

РЕЗУЛТАТИ: За изпълнение на поставената цел използвахме сравнителен анализ на средната стойност на генерираната от апарата St на болни с подагра и здрави контроли.

Според дадените указания, колкото по-малка е стойността, толкова по рано започва експресията на съответния ген. При анализиране на резултатите се установи повишена експресия при болните на следните гени - NOD2, NLRP3, IL1 β , MYD 88, P2RX7; NFKB; CASP5; TRAF1; IRAK1, и намалена на PYCARD. Повишената експресия на NOD2, CASP1 и IL 1 β при изследваните от нас болни, не е статистически значима (p не е по-малко от 0.05). Разликите в експресията на останалите гени е със статистическа стойност. Направеният сравнителен анализ между болни от подагра и здрави контроли от българската популация, показва значими различия. Това не е изненадващо, имайки предвид новите патогенетични механизми на подагрозното възпаление. Получените резултати могат да послужат при лечението на пациентите с подагра. Според ACR- 2012 препоръките за лечение, за да се назначи уратопонижаваща терапия е необходимо да се изчака поне 2 кризи. Данните за повишена експресия на гените, свързани с острото възпаление при отделния пациент може да послужи като рпичина за по-ранното започване на терапия и съответно намаляване риска от усложнения на заболяването.

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

Договор 24/2012 Изследване на асоциацията между полиморфизми в 8 кандидат-гена и етиологията и прогресията на идиопатична сколиоза при български пациенти

Водещ изследовател: Доц. Алексей Славков Савов, дб

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Иво Кременски, дмн
- Доц. Радка Кънева, дб
- Гл. ас. д-р Добрин Диков
- Гл. ас. д-р Милка Дикова
- Гл. ас. д-р Асен Джеров
- Ас. д-р Димитър Лашков
- Ас. д-р Ирена Брадинова
- Светла Николова, докторант

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по акушерство и гинекология, УСБАЛАГ „Майчин дом”, Национална генетична лаборатория

РЕЗУЛТАТИ: Нашето проучване потвърди асоциацията между 4 функционални полиморфизма в 3 кандидат-гена (*IL-6*, *MMP-3*, *ESR1*) и етиологията на идиопатичната сколиоза при български пациенти ($p < 0.05$). Беше открита тенденция към асоциация между промоторен полиморфизъм в *TRN1* и етиологията на идиопатичната сколиоза при български пациенти. Беше потвърдена ролята на два кандидат-гена при кавказката популация (*IL-6* и *MMP-3*) и на още 2 кандидат-гена за идиопатична сколиоза, изследвани в китайската популация (*ESR1* и *TRN1*). По този начин беше получена, както потвърдителна, така и нова информация за генетичното предразположение към идиопатична сколиоза при български пациенти. От първостепенно значение при сколиозата е ранното диагностициране и правилният избор на терапия. Системите за клинична класификация на идиопатичната сколиоза осигуряват база за

терапевтични алгоритми, включващи консервативно и оперативно лечение. Идентифицирането на молекулни маркери с диагностична и прогностична стойност е подход за ранното откриване и третиране на проблема и прави възможно не само провеждането на профилактични мероприятия, но и ранна терапия, включваща минимално инвазивни процедури.

Научни публикации и прояви:

- Nikolova S, Dikova M, Dikov D et al. Association between CHD7 and IL-6 gene polymorphisms and idiopathic scoliosis in Bulgarians: A pilot study. Annual Spine experts group meeting and Slovenia 2012 Spine symposium. Ljubljana, Slovenia, Nov. 29th and 30th, 2012. Abstract. Page 66.

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

Договор 33/2012 Изучаване молекулните основи на наследствената спастична параплегия с автозно-рецесивен тип на унаследяване чрез клинично и генетично изследване на пациенти от ромски етнически произход

Водещ изследовател: Доц. д-р Албена Кирилова Йорданова, дб

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Ивайло Търнев, дмн
- Чл.-кор. проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн
- Ас. д-р Албена Андреева, дм
- Далия Кънчева, докторант
- Огнян Каменов - Фондация “Здравни проблеми на малцинствата”
- Нина Вълчева, MedRes NV ЕООД

Базова организация: М –София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: Наследствените спастични параплегии (НСП) представлява клинично и генетично хетерогенна група невродегенеративни заболявания, характеризиращи се с прогресираща спастичност на долните крайници. За да преодолеем проблема с високата хетерогенност на НСП, ние изследваме български семейства от ромски произход с това заболяване. Ромите са представители на млада изолатна популация, отличаваща се с традиционно големи семейства, висока степен на имбредност и ограничено генетично разнообразие. Наличните ромски НСП семейства от нашата ДНК банка бяха разширени с 84 индивида и беше събрано едно ново родословие. Доминантните (АД) и спорадичните НСП семейства бяха скринирани за мутации в гена за спастин, най-честата причина за АД-НСП. При един пациент беше идентифицирана сплайс-сайт мутация. При анализа на най-честия рецесивен НСП ген, парапегин, беше открита р.L78X мутация при 8 НСП семейства. Същата мутация е съобщавана при НСП пациенти от Испания и Италия. Всички семейства показаха общ хаплотип, което предполага наличие на ефект на основателя. Интересно е, че р.L78X мутацията води до НСП фенотип както в хомо-, така и в хетерозиготно състояние. Генотип-фенотипните корелации проведени върху над 70 роми с хомогенен генетичен фон позволи характеризирането на пенетрантността и експресивността на р.L78X мутацията. Нашите резултати разширяват клиничния спектър на парапегините мутации, предоставят силни доказателства в полза на

двойната природа на молекулни дефекти в този ген и позволяват утвърждаването на препоръки за диагностика и консултиране на НСП пациенти от ромски произход.

Научни публикации и прояви:

- Андреева А, Чамова Т, Кънчева Д и др. Мутация в параплегиновия ген с ефект на родоначалника при ромски фамилии в България - генотип-фенотип корелации. Националният конгрес по неврология 2013, 16 - 19 май 2013, Златни пясъци.
- Kancheva D, Andreeva A, Chamova T, et al. Founder SPG7 mutation causing hereditary spastic paraplegia in Gypsies – clinical and genetic considerations. European Human Genetics Conference, June 8-11, 2013, Paris, France, Vol 21, Supplement 2, p.223, P08.45.
Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 37/2012 Изследване на цитокератиновите и виментиновите интермедиерни филаменти при поликистоза на яйчника (PCOS)

Водещ изследовател: Професор д-р Илия Цветанов Ватев, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. Ралица Живкова, дб
- Гл. ас. д-р Мариана Пъневска, дм
- Доц. Стефка Делимитрева, дб
- Доц. Майя Маркова, дб
- Ас. Венера Николова, дб
- Гл. ас. д-р Карела Майнхард, дм
- Екатерина Григорова, магистър по биология, СУ „Кл. Охридски“

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по Биология

РЕЗУЛТАТИ: Въпреки значението на цитоскелетните белтъци за овариалната функция и патология, наличието и разпределението на тези белтъци в поликистозни яйчници е слабо изучено. Локализацията на цитокератини и виментин беше изследвана чрез епифлуоресценция при тъканни срези от яйчници с поликистоза. Двете групи белтъци проявяваха ясна колокализация. Позитивна реакция показаха два основни овариални компонента: фоликулните клетки (със слаба интензивност) и перинуклеарната област на овоцитите от примордиалните фоликули (ясна, интензивна реакция). Резултатът от епифлуоресценцията при овоцитите на примордиалните фоликули ни позволи да идентифицираме имунопозитивната структура в овоцитите като телце на Балбиани – преходен комплекс от органели, създаващ полярност и овоплазмени градиенти в овоцитите на гръбначни животни с голямо количество запасен жълтък в яйцата. Получените резултати показват функционално взаимодействие на различните интермедиерни филаменти в поликистозните яйчници и потенциално значение на телцето на Балбиани за човешката овогенеза в норма и патология. Наблюдаваната грануларна структура с правилна форма в овоцитите от примордиални фоликули на овариални срези при поликистоза на яйчника кореспондира с телце на Балбиани. Необичайната организация на телцето на Балбиани може да се окаже характерна за примордиалните фоликули при овариалната поликистоза. Необходимо е

разширяване на изследванията в тази насока за изясняване на значението на получените резултати.

Научни публикации и прояви:

- Живкова Р, Пъневска М, Делимитрева С, и др. Изследване на цитокератиновите и виментиновите интермедиерни филаменти при поликистоза на яйчника (PCOS) – присъствие и характерна структура на телце на Балбиани в примордиалните фоликули. Приета за печат в сп. Акушерство и гинекология – София, 2013.
- Zhivkova R, Markova M, Nikolova V, et al. Balbiani body is present in oocytes of patients with ovarian polycystosis and reacts for intermediate filaments and F-actin. 21st National Congress of the Bulgarian Anatomical Society, Sofia, Bulgaria, May 31-June 2, 2013, p. 96. Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 52/2012 Клинично-генетично проучване върху честотата на мутации във *FOXG1* гена при пациенти с клинична диагноза синдром на Rett

Водещ изследовател: Проф. д-р Радка Стефанова Тинчева-Йорданова

Членове на изследователския екип:

- Доц. Албена Тодорова, дб
- Тихомир Тодоров, дб, ГМДЛ „Геника“
- Савина Тинчева, ГМДЛ „Геника“
- Чл. кор. проф. Ваньо Митев, дм, дбн,

Базова организация: СБАЛДБ, бул. ”Акад.Иван Гешов” 11, София 1606

РЕЗУЛТАТИ: Предварително подбрана група от 37 пациентки със синдром на Rett (RTT) са прескринирани за мутации в гените *MECP2* и *CDKL5*. При 18 пациента бяха открити мутации в *MECP2* гена. Останалите пациенти бяха прекласифицирани съгласно съвременната класификация на епилептичните заболявания и диагностичните критерии за синдром на Rett. Мутация във *FOXG1* гена се открива при един пациент (20% - 1/5) от изследваната група с конгенитален (Rolando) RTT вариант. Мутацията с.406G>T, p.Glu136* е *de novo* възникнала и попада в N-крайния домен. До момента в този домен са съобщавани само мутации, водещи до изместване рамката на четене и това е първата nonsense мутация в този регион. Това води до разнообразяване на типа мутации, засягащи В N-крайния домен. Клиничните данни при пациентите с мутации в този регион са идентични, което е логично в светлината на разграждане на получените РНК продукти чрез нонсенс-опосредствано РНК разграждане. Въпреки това мутацията е интересна от гледна точка на това, че е първата съобщавана мутация в този регион. Този клиничен случай е пример за нуждата от постоянно ревизиране на клиничната диагноза синдром на Rett, съгласно действащите съвременни критерии и прецизиране на RTT вариантите в случай на атипичен RTT. Това позволяват по-прецизно определяне на алгоритъма за молекулярно-генетичен анализ при всеки пациент.

Научни публикации и прояви:

- Kirov AV, I Litvinenko, T Todorov, A Todorova, R Tincheva, V Mitev. (2013) Congenital RTT variant in a Bulgarian patient, caused by mutation in FOXP1 gene. **Eur J Hum Genet**, 21(Supplement 2): 171, P05.064, ESHG Conference, May 28 - 31, 2011, Paris, France.
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 27/2012 Метаболомен анализ на слюнка и зъбен биофилм при деца с различна орална патология

Водещ изследовател: Проф. Мая Рашева Рашкова, доктор

Членове на изследователския екип:

- Валентин Лозанов, химик
- Ас. д-р Надежда Митова
- Силвия Русева, докторант
- Анелия Василева, специализант

Базова организация: МУ–София, Факултет по дентална медицина

РЕЗУЛТАТИ: Метаболомният анализ на слюнка изучава промените в концентрацията на различни метаболитни продукти в динамично променящата се течна орална среда, които са свързани с генетични, биологични процеси или промени в оралната и околна среда. Целта на изследването е да се проучат диагностичните и прогностични възможности на крайни метаболитни продукти на мастната и белтъчна обмяна в слюнка при деца. За тази цел бяха разработени две научни задачи: (1) изследване на метаболитни продукти на мастната и белтъчна обмяна в слюнката на 50 деца с различна орална патология, (2) проучване въздействието на локални флуорни и реминерализиращи профилактични процедури върху крайните продукти на мастната и белтъчна обмяна в слюнка (in vivo клиничен експеримент – 20 деца). За първи път у нас бяха изолирани ниско-молекулни продукти от мастната и белтъчна обмяна в слюнката на деца, с използване на високо-ефективна течна хроматография в съчетание с високо-разделителна мас спектроскопия (LC MS/MSⁿ). Анализите бяха направени на хибридна LTQ Orbitrap[®] Discovery мас спектроскопска система. Бяха използвани оригинално разработени в лаборатория „Анализ и синтез на биологично активни вещества“, към Катедра Медицинска химия и биохимия аналитични методи. За първи път у нас бяха изолирани и определени концентрациите на голяма част от мастните киселини и аминокиселини в слюнка и беше проучена връзката на тези метаболитни продукти с оралната патология. При въздействия на флуорни и реминерализиращи продукти, както и на въглехидратна атака в оралната среда, беше доказана относителната стабилност на мастните и белтъчни метаболити в слюнката.

Научни публикации и прояви:

- Рашкова М, Н Митова, В Лозанов, С Русева, А Матева. Метаболомен анализ на слюнка - продукти на мастната обмяна в слюнката и орална патология при деца. Проблеми на денталната медицина 2014;40(2):14.
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 32/2012 Скрининг на растителни екстракти за идентифициране на каспазни инхибитори**Водещ изследовател:** Доц. д-р Кирил Любенов Найденов**Членове на изследователския екип:**

- Чл.кор.проф д-р Ваньо Митев
- Валентин Лозанов, химик
- Силвия Русева, докторант
- Анелия Василева, химик

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по Медицинска химия и биохими

РЕЗУЛТАТИ: В хода на реализация на проекта бе формирана и експериментално проверена хипотезата, че индивидуални вещества от групата на антиоксидантите оказват влияние на активността на каспазите. Беше изследван ефекта на 29 индивидуални вещества, представители на отделни класове антиоксиданти, по отношение на каспази 1, 8 и 3, принадлежащи към трите основни групи каспази: активатори на цитокините (каспаза 1); инициаторни (каспаза 8) и ефекторни (каспаза 3) каспази. Получените резултати категорично потвърдиха работната ни хипотеза, че антиоксидантите оказват влияние върху каспазната активност. Всички тествани антиоксиданти оказват активизиращо въздействие на каспаза 1, която участва в регулирането на опосредствани от цитокини възпалителни процеси. Наблюдаваните ефекти вероятно се дължат на повлияване на активната конформация на ензима от антиоксидантите. Всички тествани антиоксиданти оказват в една или друга степен инхибиращ ефект на каспаза 3, участваща в крайната фаза на регулиране на апоптозата. По отношение на каспаза 8, участваща в процесите на инициране на апоптоза, се наблюдава строго индивидуален ефект на съответните антиоксиданти – някои са инхибитори а други активатори. Основния извод от реализирането на проекта е че, антиоксидантите могат да участват активно в регулиране на механизмите на апоптоза в клетките, чрез инхибиране и/или активиране на съответните каспази

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

Договор 12/2012 Проучвания върху медико-биологичните аспекти на мъжкия инфертилитет**Водещ изследовател:** Проф. Д-р Йорданка Великова Узунова, дмн**Членове на изследователския екип:**

- Д-р Симеон Рангелов, МФ, Катедра по урология
- Проф. Игор Бабюк, Държавен университет Киев
- Доц. Петя Цветкова, дмн, БАН
- Илияна Илиева, дм, БАН

Базова организация: МУ – София, МФ, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, Клиника по урология

РЕЗУЛТАТИ: Данните от осъществените проучвания върху качествените изменения в сперматогенезата, светлинно- и електронно-микроскопската характеристика на промените в тестикуларната тъкан доказват степента на нарушенията в сперматопоетичната функция в гонадата, настъпили в резултат на различни етиологични нокси. Получените резултати дават

ясна представа за нивото на сперматогенната активност в отделните семенни каналчета. Доказахме, че дегенеративните промени в тестикуларната тъкан са особено изразени в семенните каналчета, по-слабо в базалната мембрана (37.72%) и в интерстициалното пространство (34.28%). Промените в интерстициума могат да бъдат последствие или причина за измененията в семенните каналчета. По време на пролиферативната фаза наблюдавахме до 39% процент от апоптични клетки от сперматогенетичния ред. Налице са, макар и по-малък процентът апоптични сперматоцити. Установихме и елиминирани на полови клетки с дефекти, възникнали по време на сперматогенезата. На базата от получените по-горе резултати при вродена, съдова и възпалителна патология на мъжката полова система доказахме степента на съхранена, намалена и липсваща оплодителна способност на индивида.

Научни публикации и прояви:

- Цветкова П, Узунова Й, Рангелов С, и др. Сперматогенеза на ниво сперматоцити и нарушена оплодителна способност на мъжа. Андрология, 2012; 21(3): 3-6.
- Цветкова П, Й Узунова, С Рангелов. Степен на патохистохимични изменения в сперматогенезата и инфертилитет. 18 Национален симпозиум по урология, Сандански, 6-8.06.2013, Сборник резюмета, 51.

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

Договор 6/2012 Проучване ролята на Polyomavirus hominis 2 (вирус JC) при развитието на първични мозъчни тумори у деца

Водещ изследовател: Доц. д-р Асен Венциславов Бусарски, дм

Членове на изследователския екип:

- д-р Дилян Фердинандов, докторант
- д-р Илия Цеков, ВМА

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по неврохирургия

РЕЗУЛТАТИ: Настоящото проучване продължава изследванията за изясняване ролята на инфекцията с *Polyomavirus hominis 2* (вирус JC) при развитие на първични мозъчни тумори. Бяха събрани и изследвани проби от мозъчна тъкан при 16 пациенти до 18 годишна възраст оперирани по повод на заболявания различни от първични или метастатични мозъчни тумори. По този начин се формира контролна група, а получените резултати се съпоставиха с наличните от проведените предходни проучвания по темата. Положителна бе една проба (1 от 16), докато предхождащите изследвания показаха JCV непродуктивна инфекция при четирима (4 от 16) пациенти с мозъчни тумори. Въпреки че групите са малки по размер, направената съпоставка между резултатите допринася за изясняване на дискутираната хипотеза. Единствената положителна проба в контролната група не отхвърля възможността да е оказан онкогенен „натиск“ върху засегнатите глиални клетки. Тази положителна за JCV проба от немалигнена мозъчна тъкан изисква задълбочаване на изследванията за изясняване дали „здрава“ мозъчна тъкан не е предварително заразена. Находката може да е свързана с hit-and-run механизъм на действие на вирусната инфекция или да се обясни със случайна вариация. При всички положения е нужно изследванията в тази насока да продължат.

Научни публикации и прояви:

- Фердинандов Д, Цеков И, Георгиев К, и др. Онкогенен потенциал на JC вирус – от експерименталните модели към клиничната практика. XXI Национална конференция по неврохирургия, Златни пясъци, Варна, 25-28 октомври 2012.
- Симеонов П, Ефтимов Т, Цеков И, и др. JC вирус – фактор за поява и развитие на първични мозъчни тумори. XXI Национална конференция по неврохирургия, Златни пясъци, Варна, 25-28 октомври 2012.
Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 34/2012 Фактори свързани с изхода от *Helicobacter pylori* инфекцията и влияние на неантибиотични средства върху *H. pylori* и някои анаеробни бактерии

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

Членове на изследователския екип:

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

Базова организация: МУ–София, Катедра по медицинска микробиология

РЕЗУЛТАТИ: При наличие на противоречиви предишни резултати, беше установено, че неураминидазата не представлява важен фактор на вирулентност на *H. pylori*. Генът *hom B* не беше доказан като добър предиктор за клиничния изход от *H. pylori* инфекцията. Географското и възрастовото превалиране на *hom* гените обаче представляват интерес и следва да бъдат допълнително проучени. Улесненият сравнителен скрининг метод може да се използва за предварително сравняване посредством намалението с $\geq 8 \times 10^4$ на CFU на действието на много неантибиотични средства срещу множество тест щамове. Както със сравнителния скрининг метод, така и с ямково-дифузионния и микроскопски методи беше установено, че най-активните срещу *H. pylori* агенти са зеления чай, жълтия кантарион и ройбоса, следователно тези растителни инфузи заслужават допълнителни проучвания. Инфузите показаха слабо действие срещу анаеробните щамове. С помощта на ^{13}C уреиния тест беше установено, че честотата на *H. pylori* позитивност беше по-ниска при пациенти консумиращи пчелен мед, или зелен/черен чай поне 1 ден седмично спрямо останалите пациенти. Честата консумация на пресен лук (≥ 5 дни седмично) беше благоприятен фактор в сравнение с по-рядката консумация. Тези диетични фактори могат да се препоръчат като стъпка в контрола на тази честа и доживотна инфекция.

Научни публикации и прояви:

- Boyanova L, Ilieva J, Gergova G, et al. Living in Sofia is associated with a risk for antibiotic resistance in *H. pylori*. A Bulgarian study. Folia Microbiol (Praha). 2013
- Боянова Л, Гергова Г, Митов И. Бактерицидна активност *in vitro* на три растителни инфузи върху 44 клинични щамове *Helicobacter pylori*, включващи такива с двойна или тройна резистентност към антибиотици. Български медицински журнал. 2013; VII (№ 1): 54-57.
- Боянова Л, Илиева Ю, Владимиров Б, и др. Диетични фактори и честота на *Helicobacter pylori* позитивни нелекувани симптоматични възрастни. 11^{ти} Нац. Конгрес по клинична

микробиология и инфекции. София, 9-11.V. 2013.

- Йорданов Д, Боянова Л, Андреев Н, Гергова Г, Митов И. Влияние на диетични фактори върху *Helicobacter pylori* инфекцията в България – серопревалиране на *H. pylori* и CagA имуноглобулин G. 11^{ти} Нац. Конгрес по клинична микробиология и инфекции на Българската асоциация на микробиолозите. София, 9-11.V. 2013.

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

Договор 61/2012 Проучване на болката и възможностите за оптимизиране на фармакологичното ѝ повлияване при модел на експериментална остеопороза

Водещ изследовател: Член-кор. проф. д-р Мила Василева Власковска, дмн

Членове на изследователския екип:

- 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

РЕЗУЛТАТИ: Остеопорозата е сериозен проблем на развитите общества със застаряващо население. Един от симптомите, които влошават качеството на живот е болката при развитие на остеопороза. Остеопорозата е предпоставка за по-чести фрактури, допълнително съпроводени с тежка болкова симптоматика. В последните години се натрупа сериозен опит с прилагането на лекарствени продукти като естрогени и бифосфонати за забавяне процесите на остеопороза. Опитът показва, че продължителното лечение с тях води до сериозни рискове: увеличаване чупливостта на костите от бифосфонати и по-чести прояви на рак на гърдата при естрогени. Това налага, успоредно със създаването на модерните биотехнологични продукти да се търсят и други модулатори, които забавят остеопоротичните промени. Известно е, че фитоестрогените, като генистеин взаимодействат с естрогенните рецептори β (ER β), чието активиране антагонизира ефектите на на ER α , най-силно експресирани в клетките при рак на млечната жлеза. В настоящия проект се валидира експериментален модел на остеопороза, като се проследиха промените в болковия праг в хода на развитие на процеса без и при третиране с фитоестроген. Проследи се и аналгетичния ефект на утвърдени аналгетици (метамизол, ибупрофен) при различна степен на остеопороза и модулацията ѝ с фитоестроген. За предизвикване на остеопороза се приложи овариектомия на женски плъхове. Верифициране на степента на остеопороза се извърши с дензитометрично изследване. Една от овариектомираните групи бе третирана 3 месеца от овариектомията в следващите 6 месеца с генистеин. Два месеца след приложението на генистеин бе индуцирана възпалителната хипералгезия чрез интраплантарно инжектиране на 1% карагенин. За определяне промените в болковия праг, обусловени от остеопоротичните промени се използваша Paw pressure test (Ugo Basile), Heat plantar test, incarcapitance test и др. Сравниха се промените в болковия праг и отговора към аналгетици при не-остеопоротични, остеопоротични и третирани с фитоестроген овариектомирани плъхове. Резултатите показаха, че продължителното прилагане на генистеин

при остеопоротични плъхове модулира отока, причинен от карагенин и увеличава антиексудативния ефект на метамизол и ибупрофен. Данните от incarcapitance test демонстрираха повишаване на аналгетичния ефект на метамизол след третирането с генистеин.

Научни публикации и прояви:

- Ratkova M, Tsakova A, Surchev K, Temelkova K. Pharmacological modulation of inflammatory hyperalgesia in osteoporotic female rats, 12th International Congress of Medical Sciences, Sofia, 06-09.05.2013; Abstract book, p. 94.
- Ratkova M, Surchev K, Tsakova A, Surcheva S, Vlaskovska M. Pharmacological modulation of inflammatory hyperalgesia in osteoporotic female rats, accepted to participate in the 8th EFIC Congress 2013 "Pain in Europe VIII", Florence, Italy 09.10-12.10.2013.
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 35/2012 Молекулярно-генетични и микробиологични проучвания на инвазивни и респираторни щамове *Streptococcus pneumoniae* изолирани по време на пост-ваксиналния период (след въвеждането на рутинна имунизация с пневмококова конюгирана ваксина)

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

Членове на изследователския екип:

- Александра Александрова, биолог
- Проф. Пенка Переновска, дм
- Доц. Атанас Мангърров, дм
- Ас. Даниела Атанасова

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска микробиология.

РЕЗУЛТАТИ: Серотиповото разпределение при 44 щама *S. pneumoniae* беше 47.7% за PCV7 серотипове, 34.1% за другите ваксинални серотипове и 18.2% за не ваксиналните серотипове за последните две години (2011-2013). Най-често бяха изолирани серотип 19F (14 щама), серотип 3 (8 щама) и серотипове 19A, 14, и 6A (по 3 щама от всеки). Относителния дял на PCV7 серотипове е намалял с 15% в сравнение с пред-ваксиналния период, а се е увеличил с 12% за останалите ваксинални серотипове - 3, 19A и 6A, и с 4% за другите неваксинални серотипове. Серотиповото покритие на конюгираните пневмококови ваксини - PCV7, PCV10 и PCV13 при инвазивните инфекции е съответно 33.3 %, 38.9% и 77.8% за последните две години; а за пневмококовия среден отит при деца е съответно 56.2 %, 56.2% и 87.5%. Най активните антибиотици бяха levofloxacin (100%) и ceftriaxone (93.2%). Най-ниска беше активността на антибиотиците: penicillin V (орален) - 59.1% резистентни изолати; trimethoprim-sulfamethoxazole (59.1%); erythromycin (47.7%); tetracycline (45.4%) и clindamycin (36.4%) резистентност. През 2011-2013 преобладаваха три множествено резистентните серотипове 19F, 14 и 19A. Сред 95 деца на възраст от 1 месец до 11 години с АОМ патогени бяха изолирани при 55.8% от тях. От изолираните бактерии най-чест беше *S. pyogenes* (39.6%), следван от *S. pneumoniae* и *S. aureus* (17% всеки) и нетипабилен *H. influenzae* (9.4%). Сравнителният анализ на причинителите на АОМ при децата от двата периода - преди и след старта на пневмококовата ваксина показва, че относителният дял на пневмококовите отити е намалял от 47.6% на 17%. Намаляла е честотата и

на нетипабилния *H. influenzae* като причинител на АОМ - от 27.6% на 9.4%. Генотипирането на 21 erythromycin-резистентни пневмококи (ERSP) от изследвани 44 щама *S. pneumoniae* показва, че най-честият генотип у нас продължава да бъде свързан с придобиване на *erm(B)* ген, намерен при 16 щама (76.2%). Следващ по честота е *meff(E)* ген (23.8%). От 30 щама множествено резистентни *S. pneumoniae* серотип 19А, 16 (53.3%) имаха обща PFGE картина и бяха от една клонална група - тип С, с три субтипа - С₁, С₂, и С₃ и имаха общ произход.

Научни публикации и прояви:

- Setchanova L, Alexandrova A, Mitov I, et al. The Group for Microbiological surveillance of pneumococci. Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Bulgaria before the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. J Chemother. 2012; 24 (1):12-17.
- Боев И, Сечанова Л, Стойчева М, Петров А. Случай на серотип 6А *Streptococcus pneumoniae* менингит при дете имунизирано с пневмококова конюгирана ваксина. MEDINFO.2012; XII (10):24-25.
- Setchanova L, Kostyanev T, Alexandrova A, et al. Microbiological characterization of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* isolates as primary causes of acute otitis media in Bulgarian children before the introduction of conjugate vaccines. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2013;12:6.
- Сечанова Л, Нашев Д, Кантарджиев Т, Митов И. *Streptococcus pneumoniae* инфекции в България: серотипове, антимикробна резистентност и ваксинално покритие. IX Национален конгрес по клинична микробиология и инфекции на БАМ, 28-30 април, Пловдив, България, 2011. (сб. резюмета, стр.14-15)
Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 43/2012 Оценка на честотата на коинфекция на пациенти с доказана инфекция с *Chlamydia trachomatis* и следните други социално-значими полово предавани инфекции - *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum*

Водещ изследовател: проф. д-р Алексей Йорданов Алексеев, дб

Членове на изследователския екип:

- Чл.кор.д-р Ваньо Митев, дбн
- Доц. Албена Тодорова, дб
- Анита Цветкова, докторант
- Михаела Лукова, докторант
- Теодора Стойчева, молекулярен биолог ГМДЛ „Геника” ООД

Базова организация: МУ – София, Катедра по медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: Хламидията, микоплазмите, уреоплазмите и гонореята са сред най-често срещаните генитални инфекции, поради което диагностиката, профилактиката и лечението им са от голяма социална значимост. Резултатите от настоящото проучване, са първите данни за честотата на възникване на коинфекция при пациенти с *Chlamydia trachomatis* с други полово

предавани социално значими инфекции в България. Представените резултати показват много висока честота на коинфекция (65.7%) при пациенти с доказана хламидиоза, значително по-висока от честотата на единичните инфекции (20%). Най-висока е честотата на коинфекция на *Chlamydia trachomatis* с уреаплазми – с *Ureaplasma urealyticum* – 37.1% и с *Ureaplasma parvum* – 40%. Установява се също и висока честота на множествени инфекции с повече от два различни патогенни микроорганизма. Освен това разпределението на коинфекциите с различните микроорганизми е различно при мъжете и при жените. При наличие на неустановена множествена инфекция, откриването само на един от присъстващите патогени води до специфично лечение, ограничаващо се до откриване на патоген, а съпровождащите инфекции се разпространяват безсимптомно и влошават здравословното състояние на пациента. Установената в настоящото изследване висока честота на съвместна инфекция на полово предаваните патогенни микроорганизми в българската популация е предпоставка за формирането на целева група патогени за провеждане на профилактични изследвания при характерна клинична изява или при установена инфекция с един от изследваните микроорганизми.

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

Договор 54/2012 Молекулярно-генетични проучвания и епидемиологично типизиране на клинично значими щамове *Stenotrophomonas maltophilia* от хоспитализирани пациенти

Водещ изследовател: Проф. Иван Гергов Митов, дмн

Членове на изследователския екип:

- Доц. Теменуга Стоева, дм, МУ – Варна
- Доц. Румяна Марковска, дм
- Доц. Таня Стратева, дм
- Доц. Калинка Божкова, дм, МУ – Варна
- Д-р Милена Божкова, МУ – Варна

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по медицинска микробиология

РЕЗУЛТАТИ: Проучени са общо 148 клинични изолата *S. maltophilia* (вкл. един от болнична среда), изолирани от различни клиници на три Варненски болници и на Университетската болница в град Плевен в периода 2007-2012г. Епидемиологичното типизиране е извършено чрез RAPD. При 62 клинични изолата с позитивен двойно-диск тест за синергизъм се извърши PCR за детекция на гени, кодиращи широкоспектърни бета-лактамази (ESBL) от различни групи. Деветдесет и осем изолата *S. maltophilia* (66%) бяха определени като спорадични, демонстрирайки уникални RAPD профили. Изолатът от околна среда също показва уникален RAPD профил. Останалите 50 изолата (34%) се разпределиха в 18 малки клъстера, съставени от 2 до 5 щамове. Общо 10 клъстера, представени от подобни и идентични изолати, бяха доказани в интензивните клиници на четирите проучвани болнични центъра. Не бяха идентифицирани клонално свързани щамове, изолирани от различни болници. При нито един от изпитваните щамове не се установи наличие на гени, кодиращи ESBL от групите TEM, SHV и CTX-M.

Научни публикации и прояви:

- Божкова М, Марковска Р, Стратева Т и др. „Молекулярно-епидемиологично проучване на клинични изолати *Stenotrophomonas maltophilia*, изолирани в български болници”, XI^{та} Национален Конгрес по Клинична Микробиология и Инфекции на Българската Асоциация на Микробиолозите, София, 9-11 май 2013г., стр. 30
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 42/2012 Влияние на повърхностната обработка на фиброцифтовете върху микропросмукването при циментиране със самоадхезивен и двойнополимеризиращ цимент

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

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р Силвия Димитрова

Базова организация: МУ–София, ФДМ, Катедра Консервативно зъблечение

РЕЗУЛТАТИ: Най – ниски стойности на микропросмукване бяха установени при обработката с H_2O_2 30%, с и без силан, при самостоятелна обработка със силан и при обработка с H_3PO_4 37 %, с и без силан. По - високи стойности на микропросмукване бяха установени при обработка с 10 % HF киселина, с и без силан, но значително по-ниски в сравнение с обработката с физиологичен разтвор. При използване на самоадхезивен цимент за фиксиране на фиброцифтовете се получиха значително по-високи стойности на микропросмукване, в сравнение с групите, в които беше използван двойнополимеризиращ цимент в комбинация с 5 или 6 поколение адхезивна система. От направените SEM става ясно, че обработката с 10 % HF киселина води до разтваряне на повърхностния матрикс и оголване на фибри, но последните са със значителни структурни нарушения – надлъжни и напречни пукнатини и фрактури. По-щадяща е обработката с H_2O_2 30%. Наблюдава се разтваряне на повърхностния матрикс и оголване на фибри, без видими нарушения в структурата им. Обработката с H_3PO_4 37 % води до разтваряне на повърхностния матрикс, но оголените фибри са частично покрити с неразтворен матрикс. Обливането с физиологичен разтвор не е свързано с промени в повърхностната структура на фиброцифтовете. Нанасянето на силан върху фиброцифтовете е свързано с образуването на хомогенен филм, който не позволява да се визуализират промени в повърхността на фиброцифта.

Научни публикации и прояви:

- Димитрова С, Василева Р. Фиброцифтовете – реални перспективи (I част), сп. Дентална медицина, том 94, 2/2012, 153 – 161.

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

Договор 57/2012 Връзка между пародонтални заболявания и коронарна болест на сърцето/остър коронарен синдром. Изследване на клинични показатели, микробиологични маркери и маркери на възпалението.

Водещ изследовател: Доц. д-р Теодора Николаева Болярова-Конова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Мая Марина, дм, НЦЗПБ – София
- Доц. д-р Боян Баев, дм, СБАЛССЗ „Св. Екатерина”
- Доц. д-р Диана Трендафилова-Лазарова, дм, СБАЛССЗ „Св. Екатерина”
- Доц. д-р Антоанета Димитрова-Карамфилова, СБАЛССЗ „Св. Екатерина”
- Владимир Толчков, НЦЗПБ – София
- Д-р Гергана Мичева
- Боян Първанов, студент

Базова организация: МУ–София, ФДМ, Катедра по пародонтология

РЕЗУЛТАТИ: Има тенденция относително по-голяма част от пациентите с НАП (нестабилна ангина пекторис) и САП (стабилна ангина пекторис) да са с тежък пародонтит в сравнение с групата на здравите лица, което свързваме с по-голямата възможност за влияние на тежкия пародонтит върху изявата на сърдечносъдовото заболяване. Установихме статистически значимо по-тежък пародонтит при пациенти, които съобщават за скоро преживян стрес. Пациентите с коронарна болест на сърцето съобщават по-често за наследственост на сърдечносъдовото заболяване, но и за наследственост по отношение на пародонталното заболяване в сравнение със здравите лица. Предполагаме изява на гени, отговорни за двете заболявания. Откриваме статистически значимо по-ниски нива на HDL (High-density lipoprotein) и тенденция за по-високи нива на IL-6 (Interleukin-6) и брой на левкоцитите в кръвта при пациенти с тежък пародонтит в сравнение с умерен и лек – доказателство за влиянието на пародонтита върху липидния метаболизъм. Установяваме статистически значимо по-ниски нива на HDL в кръвен серум и тенденция за по-големи количества на триглицеридите и броя на левкоцити в кръвта при пациентите със САП и НАП в сравнение със здравите лица. Амплификацията е успешна в 11 от общо 54 проби от зъбна плака. Има тенденция за по-често изолиране на *P. gingivalis* от пародонтални джобове на пациенти с НАП в сравнение с тези на здрави лица и пациенти със САП. Откриваме *P. gingivalis* в 2 от изследваните 10 атероматозни плаки от коронарни съдове, което е в подкрепа на хипотезата за директното му включване в патогенезата на атеросклерозата.

Научни публикации и прояви:

- Bolyarova T, M Marina, V Tolchkov, B Baev. *P. gingivalis* Isolation from Subgingival Dental Plaque and Atheromatous Plaque among Patients with Chronic Periodontitis, with or without Coronary Heart Disease. Cr Acad Bulg Sci 2014;67(9):1295–1301. IF 0,198.
- Болярова-Конова Т, Г Мичева, Б Първанов, Д. Трендафилова-Лазарова, А. Димитрова-Карамфилова, Б. Баев, Г. Начев. Някои маркери на възпалението в периферна кръв при пациенти с хроничен пародонтит и връзката им с коронарната болест на сърцето. сп. Сърдечносъдови заболявания, 2014,бр. 1, 3-9.

- Micheva G, T Bolyarova, B Parvanov, et al. Inflammatory markers in patients with chronic periodontitis and their relationship with coronary heart disease. 19th Congress of the Balcan Stomatological Society – BaSS, April 24 – 27, 2014, Serbia, Belgrade, Poster № 146.
 - Bolyarova T, B Baev, M Marina, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* in subgingival dental plaque and coronary atherosclerotic plaque. 19th Congress of the Balcan Stomatological Society – BaSS, April 24 – 27, 2014, Serbia, Belgrade, Sava Center, Poster № 155.
- Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 17/2012 In vivo изследване на оздравителни процеси в костни дефекти третиранни с ксенографти – Bio Oss и Emdogain® и алопласт – титанова пластина /четири месечен експеримент на зайци/

Водещ изследовател: Доц. д-р Ходор Факих, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Жермен Инджова
- Доц. Димитър Сиврев, дм, Тракийски университет
- Проф. Михаил Паскалев, дмн, Тракийски университет,
- Гл. ас. Цветан Чапръзов, дмн, Тракийски университет

Базова организация: :МУ-София, ФДМ, Катедра по ОЛЧ

РЕЗУЛТАТИ: Цел на експеримента е изследване на оздравителните процеси в създадени костни дефекти върху зайци. Те са третиранни по метода на направлявана костна регенерация. В тях са трансплантирани Bio Oss, Emdogain и комбинация от тях и са имплантирани титанови пластини. Използвани са ограничителни мембрани Bio Gide. Изследователските методи са: конвенционална рентгенография, светлинна микроскопия /LM/, трансмисионна електронна микроскопия /ТЕМ/ и сканираща електронна микроскопия /SEM/. Чрез рентгенографското изследване се установява по-голяма рентгеноконтрастност при композиционната кост с участието на Bio Oss. Липсват данни за резорбтивни процеси и дезинтеграция на титанови пластини. ТЕМ предоставя данни за остеоинтеграцията на частиците Bio Oss, която е по-добра при комбинирането му с Emdogain. Получава се композиционна костна структура. Липсват данни за резорбцията на Bio Oss. ТЕМ разкрива наличие на ивица от електронно плътна материя по периферия на Bio Oss частиците и слой неминерализирано органично костно вещество около тях. Процесът на образуване на кост е сравнително по-активен при коагулума и сместа Bio Oss+Emdogain. Чрез SEM се установява остеоинтеграция на титановите пластини с всички изследвани ксенографти и коагулум. Остеоинтеграцията на частиците Bio Oss е сравнително по-непосредствена при Bio Oss+Emdogain. В заключение, Bio Oss може да се прецени като подходящ носител/vehicul за Emdogain. Установяват се данни за синергетичен ефект между тях.

Научни публикации и прояви:

- Indjova J, Sivrev D, Fakih Kh, et al. Guided bone regeneration with xenografts and aloplast (in vivo experiment on rabbits). International scientific conference. Stara Zagora, Bulgaria, May 30-31, 2013. p. 9

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

Договор 3/2012 Количествено определяне на антихипертензивни лекарствени продукти в смеси чрез високоефективна течна хроматография**Водещ изследовател:** Доц. Иванка Петкова Пенчева, доктор**Членове на изследователския екип:**

- Проф. Данка Обрешкова, дм,
- Проф. Александър Златков, дф
- Гл.ас. Бойка Цветкова, дф
- Гл.ас. Лили Пейкова, дф

Базова организация: МУ – София, ФФ, Катедра по Фармацевтична химия

РЕЗУЛТАТИ: В резултат от проведените анализи са разработени аналитични тестове за идентичност, чистота и определяне на количествено съдържание на фиксирана лекарствена смес от metoprolol tartrate и hydrochlorothiazide. Методите са оптимизирани на базата на валидационни процедури, съгласно изискванията на Европейска Фармакопея и критериите на ICH. Тестовите са високо ефективни течна-хроматографски с използване на високо специализирани консумативи (RP, ODS аналитична хроматографска колона 250 x 4.6 mm) и се отличават с прецизност, точност, висока чувствителност и селективност. С помоща на разработения метод е определен профилът на химическа стабилност на фиксирана смес metoprolol tartrate и hydrochlorothiazide в зависимост от факторите рН и време. Методите са полезни за аналитичната и токсикологичната практика, както и за регулаторните институции при контрол на редица новорегистрирани генерични продукти. ВЕТХ определянето и кинетичния профил дава възможност за адекватно съответствие на съвременните изисквания към контрола на качеството и нивото на познание, което налага и информационни решения като формиране на лекарствени профили вече и за фиксирани комбинации, тъй като разгледаната комбинация е обособена като фармакопееен обект.

Научни публикации и прояви:

- Pencheva I, Peikova L, Tzvetkova B, Analytical study of UV-spectrophotometric and HPLC methods for simultaneously determination of metoprolol and Hydrochlorothiazide in fixed-dosage combinations, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2013;5(7):104-108
- Peikova L, Pencheva I, Tzvetkova B. Chemical stability-indicating study of fixed-dosage combination containing Metoprolol tartrate and Hydrochlorothiazide, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2013;5(7):132-140.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.**Договор 26/2012 Методи за анализ на Galanthamine и пептидни естери на Galanthamine****Водещ изследовател:** Проф. Данка Петрова Обрешкова, дм**Членове на изследователския екип:**

- Доц. Иванка Пенчева, дф
- Доц. Асена Стоименова, дф

- Гл. ас Добрина Цветкова
- Стефка Панкова, студент

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по Фармацевтична химия

РЕЗУЛТАТИ: За изследване на химическата стабилност и количествен анализ на естерите на Galanthamine е приложен денситометричен метод: Silicagel G₆₀F₂₅₄; подвижна фаза n – бутанол: вода = 30:10 v/v; детекция при $\lambda = 282$ nm. Получени са регресионните уравнения, доказващи пропорционалната зависимост между концентрацията и площта на петната при pH = 2: $y = 8388.51.x - 3.704$, $R^2 = 0.9986$ (LEU – GAL); $y = 3021.8.x - 0.392$, $R^2 = 0.9998$ (VAL – GAL). При pH = 2 по метод на калибрационната права е определено съдържанието на пептидните естери: 10.22 mg – 10.58 mg (LEU – GAL); 9.07 mg – 11.05 mg (VAL – GAL). Експерименталните резултати показват, че изследваните естери на Galanthamine при стайна температура и 37 °C за период от 6 часа са стабилни на химическа хидролиза в буферни разтвори с pH = 2, pH = 7.4, pH = 9. Разработените UV – спектрофотометрични методи за определяне на LEU – GAL (254 nm), VAL – GAL (256 nm) и Galanthamine (288 nm) са валидирани по отношение на аналитичните параметри линейност, точност, прецизност, LOD, LOQ. Точността е оценена чрез аналитичен добив, а прецизността – чрез стандартно (SD) и относително стандартно отклонение (RSD). Сравнени са параметрите точност и прецизност за приложените за определяне на Galanthamine в таблетки методи – TLC – денситометричен и UV – спектрофотометричен.

Научни публикации и прояви:

- Tsvetkova D, Obreshkova D, Danchev N. Study of stability of Galantamine peptide esters at room temperature and different pH values. Int J Pharm Pharm Sci 2013;5(1):41-45.
- Tsvetkova D. Obreshkova D. P66 Application of thin – layer chromatographic densitometric method for the assessment of chemical stability in acid medium of 6-O-N[N-(3,4-dichlorophenyl)-D,L-alaninyl]-leucil-glycil-galanthamine and 6-O-N[N-(3,4-dichlorophenyl)-D,L-alanil]-leucil-glycil-galanthamine. 32nd Balkan Medical Week, Nis, Serbia, 21-23 September 2012, P66.

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

Договор 56/2012 Синтез, охарактеризиране, химични и фармакологични свойства на кетоестери на кофеин-8-тиогликоловата киселина

Водещ изследовател: Проф. Александър Борисов Златков, дф

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Ирина Николова, дм
- Доц. Георги Момеков дф
- Гл. ас. Бойка Цветкова, дф
- Гл. ас. Мая Георгиева, дф
- Гл. ас. Явор Митков
- Гл. ас. Георги Драганов
- Ас. Лилия Андонова

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по Фармацевтична химия

РЕЗУЛТАТИ: Получаването на производни на кофеин-8-тиогликоловата киселина се основава на бромране на кофеин до получаване на 8-бромкофеин с последващо взаимодействие с тиогликолова киселина и получаване на естерни, амидни и кетоестерни производни на кофеин-8-тиогликоловата киселина. Чрез теоретично охарактеризиране на структурите на съединенията и след сравнение на получените данни с данни от кристалографски анализ на кофеин и теофилин е установено, че основната разлика е в незначителни изменения в стойностите на валентните ъгли в пиримидиновия пръстен, които се дължат на влиянието на страничната верига. Разликите между теоретичните и експериментални УВ спектри най-вероятно се дължат на температурни, вибрационни ефекти и образуване на водородни връзки с молекулите на разтворителя. Всички изчислени свойства могат да се използват в бъдещи QSAR и QSPR изследвания. Получените производни са изследвани чрез прилагане на хибридният DFT метод B3LYP с 6-31G** бейзис сет. Въз основа на съответните стойности за енергиите на HOMO, LUMO и стойностите за LogP те могат лесно да преминават през клетъчните мембрани и кръвно – мозъчната бариера, което са важни свойства за фармакокинетичните отнасяния на изследваните съединения и по-специално за техния метаболизъм и абсорбция. Използвайки методите на предиктивната токсикология, бе установено, че изследваните съединения може да се считат за нетоксични, с изключение на едно, което се потвърждава от съответните експериментални данни. Използвайки сървърът PBT profiler за изследваните производни на кофеин-8-тиогликоловата киселина бе установено, че те са устойчиви, не биоакумулират в хранителната верига и са със средна токсичност.

Научни публикации и прояви:

- Mitkov J, M Georgieva, Al Zlatkov. Development of an optimized synthetic approach for synthesis of caffeine-8-thioglycolic acid and its ester derivatives. Фармация. 2012; 59(1-4): 17-23.
- Stanchev St, J Mitkov, M Georgieva, Zlatkov Al. GIAO NMR Calculations of Some Novel 8-Thio Substituted 1,3,7-Trimethylxanthines: Comparison of Theoretical and Experimental ¹H Chemical Shifts. Biotech & Biotech Eq. 2012; 26(6): 3424-3433.
- Stanchev St, J Mitkov, M Georgieva, A Zlatkov. DFT Study of the Physicochemical characteristics and Spectral Behavior of New 8-Substituted 1,3,7-Trimethylxanthines. Int J Quantum Chem. 2013; 113: 1384–1393.
- Mitkov J, Georgieva M, Zlatkov Al, Danchev N. Antihypoxic activity of s containing caffeine derivatives with amide structure. 1st International UOC - BENA conference „The sustainability of pharmaceutical, medical and ecological education and research - SPHAMEER - 2013". Constanța, Romania. 20-23 June 2013. P.28
- Koleva Y, Georgieva S, Mitkov J, Georgieva M, Zlatkov Al. Prediction of toxicity effects and environmental persistence of amide derivatives of caffeine-8-thioglycolic acid. 1st INTERNATIONAL U.O.C. - B.EN.A. conference „The sustainability of pharmaceutical, medical and ecological education and research - SPHAMEER - 2013". Constanța, Romania. 20-23 June 2013. 29

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

Договор 25/2012 Дизайн, синтез и изследване на фармакологичната активност на нови ароилхидразони, производни на салицилалдехид бензоил хидразона и техни метални комплекси

Водещ изследовател: Проф. д-р Дарвин Славчев Иванов, дф

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. Боряна Николова-Младенова, дх
- Доц. Георги Момеков, дф
- Проф. д-р Спиро Константинов, дм
- Доц. Росен Буюклиев, дх
- **Базова организация:** МУ–София, ФФ, Катедра по Химия

РЕЗУЛТАТИ: Синтезирани са 9 нови съединения – 3 нови хидразона – 4-метоксисалицилалдехидбензоилхидразон (4mSBH), 4-метоксисалицилалдехид-4-хидрокси-бензоилхидразон (4mShBH) и 4-метоксисалицилалдехидизоникотиноилхидразон (4mSIH) и 6 нови комплексни съединения с металните йони Zn(II) и Cd(II). Съединенията са охарактеризирани чрез елементен анализ, рентгеноструктурен анализ, ИЧ-спектроскопия, ^1H -ЯМР, ^{13}C -ЯМР и термогравиметрични данни. Строежът и химичните връзки на получените комплексни съединения са определени чрез сравнение на спектрите им с изходните спектри на лиганда. На базата на получените резултати бе доказано, че 4-метокси-производните хидразони се проявяват като тридентатни лиганди при координация с изследваните метални йони. Проведена е геометрична оптимизация на новите съединения посредством теорията на функционала на плътността (DFT). Структурата на лигандите е определена чрез B3LYP/6-31+G (d,p) и е сравнена с данните от рентгеноструктурния анализ за 4mSBH. Доброто съвпадение между експерименталните и теоретично изчислените стойности е доказателство за сходната структура на молекулите на хидразоните. Молекулната структура на Zn-комплекси е определена със същия метод, а за Cd-комплекси чрез B3LYP/DGDZVP. Новите хидразони са изследвани с „Правилото 5 на Липински”, за да се оцени фармакокинетичното им поведение и лекарственото им подобие. Свободните лиганди са проучени за цитотоксична активност върху спектър от човешки туморни клетъчни линии с помощта на МТТ тест. Хидразоните 4mSBH и 4mSIH са най-активни със силно изразена цитотоксична активност върху всички изследвани клетъчни линии. Установените стойности на IC_{50} за линиите HL-60, K-562 и MCF-7 са около 100 пъти по-ниски от тези на референтните цитостатици Cisplatin и Melphalan.

Научни публикации и прояви:

- Nikolova-Mladenova B, Ivanov D. Zn(II) and Cd(II) complexes with 4-methoxysalicylaldehydebenzoylhydrazone, 40 International conference on coordination chemistry, 9-13 September 2012, Valencia, Spain, 9-13 September 2012, Book of abstracts (pp 350-351)
- Nikolova-Mladenova B, Momekov G, Ivanov D. Design and synthesis of new potential anticancer agent – 4-methoxysalicylaldehydeisonicotinoylhydrazone, 8th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Belgrade, Serbia, 27-29 June 2013, Book of abstracts (p. 20)

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

Договор 5/2012 Разработване на биореакторно - базирана *in vitro* технология за добиване на противотуморния агент подофилотоксин**Водещ изследовател:** Проф. Илиана Илиева Йонкова, дфн**Членове на изследователския екип:**

- Павлина Апостолова, докторант
- Павлинка Димова, биолог
- Калина Карчева, студент
- Дора Георгиева, студент

Базова организация: МУ – София, ФФ, Катедра Фармакогнозия и фармацевтична ботаника**РЕЗУЛТАТИ:** Цел на проучването бе да се подобри нарастването на биомаса и продукцията на подофилотоксин в клетки от *L. linearifolium* чрез култивиране в 2-L биореактор. Селектирана е бързорастяща клетъчна линия, използвайки условия на култивиране в 300 мл колби, проучени са кинетиката на растеж и продукцията на подофилотоксин. След оптимизиране на условията бе достигната максимална продукция на биомаса - 27.03 g.L⁻¹ сухо тегло. Постигнато бе подобряване на акумулирането на подофилотоксин от 5.41 ± 0.12 mg.L⁻¹ в колби до 9.38 ± 0.03 mg.L⁻¹ респективно в биореактора за 24 дни. Партидното култивиране на суспензии от *L. linearifolium* в 2 L биореактор, използвайки оптимизирана хр. среда води до увеличение на подофилотоксиновия биосинтез (1,7 пъти по-висока в сравнение с тази в 300 мл колби).**Научни публикации и прояви:**

- Ionkova I, P Sasheva, T Ionkov, P Popova. Podophyllotoxin production by cell suspension of *Linum linearifolium*: from shake flask to bioreactor. Proceeding Phytopharm 2013
- Ionkova I, P Sasheva, T Ionkov, P Popova. Podophyllotoxin production by cell suspension of *Linum linearifolium*: from shake flask to bioreactor. 17 Int Congress Phytopharm 2013, 8-10 July 2013, Vienna, Austria

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.**Договор 11/2012** Фитохимично проучване и охарактеризиране на биологичната активност на растителната субстанция *Chenopodii Radix* (корен от чувен)**Водещ изследовател:** Проф. Стефан Димитров Николов, дфн**Членове на изследователския екип:**

- Доц. Параскев Недялков, дф
- Доц. Георги Момеков, дф
- Гл ас. Димитрина Желева-Димитрова, дф
- Гл ас. Златина Коканова-Недялкова, дф

Базова организация: МУ – София, ФФ, Катедра Фармакогнозия и фармацевтична ботаника**РЕЗУЛТАТИ:** Един нов флавоноид 6-метоксикемпферол-О-3-[β-апиофуранозил(1→2)]-β-глюкопирано-зил(1→6)-β-глюкопиранозид (Chbhf-02) и 4 познати съединения, съответно флавоноидите спинацетин-3-О-[β-апиофуранозил(1→2)]-β-глюкопиранозил(1→6)-β-глюкопиранозид (Chbhf-01), спинацетин-3-О-β-гензиобиозид (Chbhf-03) и сапонините 3-О-β-

глюкуронопиранозил-байогенин-28-О- β -глюкопиранозилово естер (Chbhs-01) и 3-О- β -глюкуронопиранозил-медикагенова киселина-28- β -ксилопиранозил(1 \rightarrow 4)- α -рамнопиранозил(1 \rightarrow 2)- α -арабинопиранозилово естер (Chbhs-02) са изолирани от корените на *Chenopodium bonus-henricus* L. Структурите на изолираните вещества са идентифицирани чрез различни спектрални методи (1D, 2D NMR, UV, IR, HRMS-ESI). Радикал-свързващата и антиоксидантната активност на флавоноидите Chbhf-01 и Chbhf-03 са установени чрез DPPH- ABTS- методи и инхибиране на липидната пероксидация чрез т.н. амониево-тиоцианатен метод. Съединение Chbhf-03 притежава по-силна DPPH и ABTS радикал-свързваща активност (IC₅₀ 0.44 mM и 0.089 mM, съответно) сравнено с флавоноида Chbhf-01 (IC₅₀ 1.22 mM и 0.114 mM, съответно). Флавоноидите (Chbhf-01 и Chbhf-03) значително инхибират липидната пероксидация в система на линоленова киселина. Изолираните сапонини (Chbhs-01 и Chbhs-02) са тествани за цитотоксичност върху пет левкемични клетъчни линии (HL-60, BV-173, K-562, SKW-3 и Jurkat E6-1) и не са цитотоксични. Проучена е и способността на сапонините да стимулират продукцията на IL-2 от Jurkat E6-1. Резултатите показват, че сапонините притежават стимулираща активност върху продукцията на IL-2, който стимулира както вродения така и придобития имунен отговор.

Научни публикации и прояви:

- Kokanova-Nedialkova Z, Zheleva-Dimitrova D, Nedialkov P, Nikolov S et al. Flavonoids from *Chenopodium bonus-henricus* roots. International Conference on Natural Products Utilization: From Plants to Pharmacy Shelf, Bansko, BULGARIA, 3-6 November 2013. Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 7/2012 Фенолни съединения от видове *Hypericum* L. (Жълт кантарион):

изолиране, пречистване и фармакологично проучване при системи *in vitro*

Водещ изследовател: Доц. Георги Цветанов Момеков, дф

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. Димитрина Желева-Димитрова, дф
- Доц. Параскев Недялков, дф
- Проф. д-р Радка Аргирова, дм

Базова организация: МУ–София, ФФ, Катедра по Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология

РЕЗУЛТАТИ: Целта на настоящото проучване е да се оцени антиоксидантния, ацетилхолинестераза инхибиторния и антивирусен потенциал на фенолни съединения, изолирани от *Hypericum elegans*. DPPH, ABTS и FRAP методи, както и инхибиране на липидната пероксидация чрез FTC тест бяха използвани за определяне на антиоксидантна активност. Чрез модифициран метод на Елман беше извършената оценка на ацетилхолинестераза инхибиторния потенциал. МТТ анализ се използва за определяне на инхибирането на HIV, HSV-1 и HSV-2 репликация. Хиперикофенонозид притежава най-високата DPPH радикал-свързваща активност (IC₅₀ = 181.85 \pm 6.82 μ M), докато Неоанулатофенонозид показва най-висока ABTS активност (IC₅₀ = 0.25 \pm 0.005 μ M) и в най-

голяма степен инхибира липидната пероксидация. FRAP активност беше установена само при пренилирани агликони – Елегафенон ($942.16 \pm 4.03 \mu\text{M TE}$) и 7-Епиклузианон ($642.95 \pm 3.95 \mu\text{M TE}$). Елегафенон и 7-Епиклузианон притежават и умерен ацетилхолинестераза инхибиторен потенциал със стойности на IC_{50} съответно от $192.19 \pm 3.54 \mu\text{M}$ и $142.97 \pm 4.62 \mu\text{M}$. Двата агликона паказаха и значителна инхибираща активност срещу HIV, HSV-1 и HSV-2 репликация. Получените резултати показват, че *H.elegans* е потенциален източник на природни биологично активни съединения и бензофеноните могат да бъдат полезни при лечение на заболявания свързани с наличието на свободни радикали, както и невродегенеративни и вирусни нарушения.

Научни публикации и прояви:

- Zheleva-Dimitrova D, Nedialkov P, Momekov G. Benzophenones from *Hypericum elegans* with antioxidant and acetylcholinesterase inhibitory potential. Pharmacogn mag. 2013; 9: 296-300.
- Zheleva-Dimitrova D, Nedialkov P, Momekov G. Antioxidant and acetyl cholinesterase inhibitory activity of benzophenones from *Hypericum elegans*. 13th Congress of the International Society for Ethnopharmacology, Graz, Austria September 2 - 6, 2012. p. 173
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 60/2012 Неонатални ефекти на levetiracetam и valproic acid при експериментална епилепсия: влияние върху невроналната апоптоза и плазмените цитокини

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

Членове на изследователския екип:

- Д-р Павлина Гатева, дм
- Д-р Евгении Харитов

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра „Фармакология и токсикология“

РЕЗУЛТАТИ: Целта на проучването е да се определи влиянието на две противогърчови лекарства върху два про-възпалителни цитокини TNF-alpha и IL-1beta на неполово зрели мъжки плъхчета с експериментална епилепсия. В допълнение, ролята на апоптоза се проучва при експериментите с леветирацетам. Резултатите демонстрират: Леветирацетам инхибира епилептогенната активност и повишените нива на TNF-alpha, стимулирани с каинова киселина (леветирацетам е прилаган 10 дни преди каинова киселина). Валпроева киселина инхибира плазмените концентрации на TNF-alpha и IL-1beta, както и епилептогенната активност, предизвикани от каинова киселина. Експериментален модел на епилепсия в ранна детска възраст е разработен за целите на фармакологията. Взети заедно резултатите демонстрират за първи път промени в про-възпалителни цитокини под влияние на леветирацетам и валпроева киселина в условия на експериментална неонатална епилепсия. Резултатите също документират за първи път инхибиране на активирана от каинова киселина апоптоза чрез леветирацетам. В заключение, резултатите от проведеното експериментално проучване документират нови факти за механизми на действие на леветирацетам и валпроева киселина при детска епилепсия.

Научни публикации и прояви:

- Харитов Е, Е Ангелеска, Н Бояджиева. Роля на IL-1beta в механизмите на епилепсията и възможности за фармакологичното му повлияване. Българска неврология 2014;15(2):176-81.
Научният отчет е приет с **ЗАДОВОЛИТЕЛНА** оценка по скалата на СМН.

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ 2013”

Договор 14/2013 Влияние на киторфин върху експресията на СВ₁ рецепторите в амигдалоиден комплекс на плъх при студов стрес

Водещ изследовател: Доц. д-р Бойчо Василев Ланджов

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Лина Малинова
- Доц. д-р Елена Джамбазова, СУ „Св. Климент Охридски”
- Ас. Юлиан Картелов
- Силвия Абарова, докторант

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по анатомия, хистология и ембриология

РЕЗУЛТАТИ: Ефектите на невропептида киторфин (КТР) върху плътността на СВ₁ имунопозитивни неврони в амигдала бяха проучени в интактни и подложени на стрес мъжки плъхове линия Wistar с помощта на имунохистохимия и морфометричен анализ. Данните показваха, че както студовият стрес (CS), така и КТР приложени поотделно статистически достоверно повишават плътността на СВ₁ имунопозитивните неврони респективно с 30% и 40%, докато комбинацията на двата фактора води до много по-изразено увеличение на СВ₁ рецепторите (с около 80%). Увеличението на СВ₁ имунопозитивните неврони беше напълно реверсирано от въвеждането на СВ₁ канабиноидния рецепторен антагонист AM251 при интактни животни и само слабо редуциран (15%) при тези, подложени на студов стрес. Обратен ефект бе наблюдаван след въвеждане на канабиноидния рецепторен агонист анандамид, който потенцира ефекта на КТР с около 70%. Нашите резултати потвърдиха, че температурните промени водят до стрес и ендоканабиноидната система участва във физиологичния отговор на организма. Освен това настъпилите промени в плътността на СВ₁ рецепторите в отговор на стрес се модулират от КТР. Вероятно в тези механизми са въвлечени моноаминоергичните и опиоидергичната системи и тяхното взаимодействие ендоканабиноидните неврони. Участието на невропептида в ендоканабиноидната сигнализация е още едно доказателство за важната му роля в регулаторните му ефекти върху поведението на животните и в отговора му към стрес.

Научни публикации и прояви:

- Landzhov B, Malinova L, Kartelov Y, Dzhambazova E. The cannabinoid 1 receptor antagonist AM251 alters the kyotorphin effect on density of CB1 immunopositive neurons in the amygdala. *Compt Rend Acad Bulg Sci*, 2014;67(8):1165-70.
- Dzhambazova E, Landzhov B, Malinova L, et al. Increase in the number of CB1 immunopositive neurons in the amygdaloid body after acute cold stress exposure. *Trakia J Sci*, 2014. 12(Suppl. 1):106-9.
- Dzhambazova E, Landzhov B, Malinova L, Kartelov Y, Abarova S. Alteration of CB1 receptors density in amygdala after stress and kyotorphin injection. *Science & Technologies*, 2014IV(1):59-63
- Abarova S., Kartelov Y, Malinova L, et al. Effect of cold stress on density of CB1 receptors in the amygdala. XIII International Congress of Medical Sciences for Students and Young doctors, Sofia, Bulgaria, May 8-11, 2014, p. 77.

- Dzhambazova E, Landzhov B, Malinova L, et al. Increase in the number of CB1-immunopositive neurons in the amygdaloid body after acute cold stress exposure. International Scientific conference “1st Trakia Medical Days”, Stara Zagora, Bulgaria, 22-23 May 2014.
 - Dzhambazova E, Landzhov B, Malinova L, et al. Alteration of CB1 receptors density in amygdala after stress and kyotorphin injection. 24th International Scientific conference, Stara Zagora, Bulgaria, 5-6 June, 2014.
 - Dzhambazova E, Peshevskа M, Landzhov B, et al. Effect of kyotorphin on endocannabinoid signaling in the amygdala. 33rd European Peptide Symposium, Sofia, Bulgaria, 31 Aug–5 Sep, 2014.
 - Edelstein L, B Landzhov, E Dzhambazova, et al. Alteration of CB1 receptor density in the amygdala by the kyotorphin neuropeptide. Society for Neuroscience 44th annual meeting, Washington, DC, USA, November 15-19, 2014.
- Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 20/2013 Стрептозотоцин-индуцирана диабетна невро- и нефропатия: ефект на бенфотиамин

Водещ изследовател: Проф. д-р Славина Кирилова Сурчева, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. Мила Власковска
- Проф. д-р Лъчезар Сурчев
- Д-р Ана Цакова, докторант
- Мария Ръткова, студент
- Кирил Сурчев, студент

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по фармакология и токсикология

РЕЗУЛТАТИ: Мъжки бели плъхове са разпределени в групи (n=8) както следва: здрави, контролни плъхове (Со); животни с диабет (D); диабетици, третирани с бенфотиамин (100mg/kg), 12 дни след индуцирането на диабет (D+В) и такива, които получават бенфотиамин от деня на индукция на диабета (D/В). Диабетът се индуцира със streptozotocin (70mg/kg) и след верифициране (плазмените нива на глюкоза >15 mmol/L) се проследява промяната в телесното тегло, глюкозурия, протеинурия. Развитието на периферна невропатия бе определяна чрез тестовете raw pressure (PPT), plantar heat (HT) и von Frey (vFT). Определяна е Iba1 и GFAP имунореактивността на нивото на L1. Имунохистологично е определяна и активността на e NOS в бъбреците. Две седмици след въвеждането на streptozotocin, животните прояват типични симптоми (хипергрикемия, глюкозурия, протеинурия, отслабване на тегло (p<0.5), увеличена консумация на вода. След около месец (20 дни) развиват прояви на невропатия – тактилна алодиния (vFT), повишена термална чувствителност (HT). Продължителното третиране с бенфотиамин повлиява благоприятно телесното тегло и протеинурията, модулира праговете на болка (PPT, vFT), без да проявява аналгетичен ефект. Глиалната активация в задния рог на гръбначния мозък е демонстративна при D група спрямо Со група (p<0.5). Третирането с бенфотиамин понижава (без статистическа значимост) имунореактивността на микроглията, но

значимо потиска тази на астроглията ($p < 0.5$). Експресията на e NOS в глумерулите и събирателните каналчета е най-ясно изразена при нелекувани диабетици, а бенфотиаминът вероятно я потиска. Не бе установена разлика в ефектите на бенфотиамина при различните схеми на третиране.

Научни публикации и прояви:

- Surchev K, M Ratkova, K Bacheva. The effects of long-term benfotiamine supplementation on streptozotocin-induced diabetic neuropathy and nephropathy in rats. XIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 8-11.05. 2014, pp 105.
 - Сурчев К, С Сурчева, Л Сурчев, и др. Бенфотиаминът като модулатор на гръбначномозъчната микроглия при диабетна невропатия. VII национална конференция за лечение на болката с международно участие, 12-14.06.2014 Хисаря, стр. 71
 - Surcheva S, M Ratkova, T Todorov, et al. Protective effects of benfotiamine on diabetic nephropathy in stz-induced diabetic rats. VII Национален конгрес по Фармакология, 17-19.10.2014, Плевен
 - Surcheva S, K Surchev, L Surchev, et al. The effects of long-term benfotiamine supplementation on streptozotocin-induced diabetic neuropathy. VII Национален конгрес по Фармакология, 17-19.10.2014, Плевен
- Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 26/2013 Молекулни дефекти при бенигнени неонатални форми на епилепсия и клиничко-електрофизиологични синдроми

Водещ изследовател: Доц. Албена Кирилова Йорданова, дб

Членове на изследователския екип:

- Д-р Невяна Иванова
- Доц. Радка Кънева, дб
- Чл.кор.проф. Ваньо Митев, дм, дбн
- Проф.д-р Иван Литвиненко, дмн,
- Доц.д-р Ралица Георгиева, дм

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по Медицинска химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ: Мутации в ген KCNQ2 са асоциирани с разнообразен клиничен фенотип на непровокирани епилептични пристъпи и електроклинични синдроми, възникващи през първата година от живота. Ние проведохме молекулярно-генетичното изследване в ген KCNQ2 при 29 пациента от неродствени фамилии с такава клиника. Установени бяха 3 молекулни дефекта: 2 точкови мутации – 1 missense (СМ033391) и 1 сплайс-сайт (IVS13-2A>G), и 1 голяма делеция 20q13.3. Мутацията IVS13-2A>G, представлява нов молекулен вариант и бе намерена при пациент с BFNS. Мутацията СМ033391, е вече известен молекулен вариант, но в нашето проучване е асоциирана с интересен клиничен случай на BFNIS, където един от клинично засегнатите членове на фамилията, впоследствие развива Роландова епилепсия. Делецията 20q13.3 обхваща целия KCNQ2 ген и част от съседния ген CHRNA4. Тя е установена при пациент с неонатални пристъпи и протича *de novo*. Не бяха намерени мутации при нито един

случай на BFIS или при друг електроклиничен синдром. Тези резултати потвърждават досегашните изследвания за ролята на молекулните дефекти в KCNQ2 гена в патогенезата на BFNS и BFNIS и значително по-ниския принос на този ген за развитието на BFIS. Въведените методи за секвениране и MLPA –анализ в ген KCNQ2 ще позволят разработването и въвеждането на панел за молекулярна диагностика на епилепсии и електроклинични синдроми през първата година от живота.

Научни публикации и прояви:

- Молекулни дефекти в ген KCNQ2 при пациенти с епилепсия и електро-клинични синдроми с начало през първата година от живота. Национална научна конференция по детска неврология, психиатрия и психология на детското развитие с международно участие, 23 - 25 октомври 2014, София
Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на СМН.

Договор 27/2013 Взаимодействие между пептиди от семейството на Тур-MIF-1 и ендоканабиноидната система в условия на топлинна стрес-индуцирана аналгезия

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

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Роман Ташев, дм
- Гл.ас. д-р Христина Ночева, дм
- Д-р Николай Кръстев
- Д-р Димитър Кочев, докторант

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по патофизиология

РЕЗУЛТАТИ: Получените резултати показват, че агонистът на СВ1-рецепторите – анандамид, въведен след топлинен стрес, понижи статистически достоверно болковия праг и скъси НР-латентността. Селективният антагонист AM251 понижи статистически достоверно по-силно аналгезията при двата използвани теста. Съвместно въведени, MIF-1+анандамид увеличиха болковия праг, а MIF-1+ AM251 го намалиха след 1ч. топлинен стрес. При Тур-К-MIF-1+анандамид се наблюдаваше аналгезия, докато след AM251 стойностите бяха съизмерими с контролните. При претретиране с *налуксон* не се наблюдаваше антагонизиране на аналгетичния ефект на MIF-1+анандамид, а след Тур-К-MIF-1+анандамид се наблюдаваше хипералгезия. Претретирането с налоксон доведе до хипералгезия при въвеждане на Тур-К-MIF-1+AM251. Ефектът от въвеждането на MIF-1+налуксон бе идентичен с този след съвместното му приложение с AM251. Въвеждането на Тур-MIF-1+анандамид или Тур-MIF-1+AM251 доведе до аналгезия (на 10-та мин.). Стойностите на болковия праг останаха по-високи след антагониста (10-та и 20-та мин.), а на 30-та мин. и след двете вещества болковите прагове не се различаваха от тези при контролните. След въвеждането на Тур-W-MIF-1, който е по-селективен от Тур-MIF-1 към μ -опиоидните рецептори, болковият праг след налоксон+AM251 бе потиснат още на 10-та мин. от изследването. Прилагането на Тур-W-MIF-1+анандамид предизвика аналгезия на 20-та мин. Получените резултати представляват потвърждение на хипотезата ни за повлияване на ендоканабиноидната система от пептидите на фамилията Тур-MIF-1 при топлинен стрес.

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

Договор 28/2013 г. Изследване на половите различия в поведенческите реакции при експериментални модели на захарен диабет и хипертония у плъхове**Водещ изследовател:** Проф. д-р Александър Георгиев Стойнев, дмн**Членове на изследователския екип:**

- Гл. ас. д-р Кирил Петров
- Валентин Лозанов, химик
- Доц. д-р Яна Чекаларова
- Гл. ас. д-р Даниела Пехливанова
- Ас. Златина Ненчовска, докторант, БАН

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по патофизиология

РЕЗУЛТАТИ: Данните от настоящото изследване показваха наличие на значителни полови и генотипно обусловени разлики във водно-солевия метаболизъм и поведенчески показатели при плъхове от порода Wistar и спонтанно хипертензивни плъхове (SHRs). Контролните Wistar показваха изразен полов диморфизъм в нарастването на телесната маса, докато при SHRs не бяха установени полови различия. Женските SHRs се характеризират с повишен прием на вода и диуреза, повишена обща двигателна активност, понижени болкова чувствителност, нива на безпокойство и депресия в сравнение с мъжките. Захарният диабет (ЗД) предизвика значително намаляване на телесната маса у плъховете от двете породи и двата пола, но при SHRs този процес започва по-късно спрямо Wistar. Приемът на вода и диурезата се увеличават значително след индуциране на ЗД, като при женските от двата генотипа този процес е засилен. Повишеният прием на храна, свързан със ЗД се прояви след 5-ия ден с най-голям ръст при женските Wistar. ЗД предизвика понижаване в общата двигателна активност при Wistar от двата пола, без да предизвика съществени промени у SHRs. Диабетните Wistar не промениха поведението свързано с безпокойство, докато при SHRs бяха отчетени полови зависими изменения. Мъжките индивиди Wistar със ЗД показваха занижена двигателна координация и болков праг, а женските проявиха депресивно поведение. ЗД не предизвика допълнителни изменения в моторната координация, ноцицептивната болка и депресивното поведение у SHRs от двата пола.

Научни публикации и прояви:

- Pechlivanova D, Petrov K, Nenčovska Z, et al. Gender differences in the behavioral changes induced by experimental models of diabetes mellitus type 1 and spontaneous hypertension in rats. VII National Congress of Pharmacology, 17 – 19 October 2014, Pleven
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 67/2013 Проучване на ролята на HLA-G 14bp deletion/insertion при множествена склероза**Водещ изследовател:** Чл.-кор. проф. д-р Иван Господинов Миланов, дмн**Членове на изследователския екип:**

- Д-р Ксения Кметска-Шотекова
- Доц. д-р Иванка Димова
- Д-р Боряна Попиванова

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра „Неврология“, УМБАЛНП „Св. Наум“

РЕЗУЛТАТИ: Асоциативно case-control проучване, включващо 51 случая с МС и 51 здрави контроли, съответстващи по пол и възраст. Всички случаи са със сигурна диагноза, доказана с критериите на McDonald. Протичането е оценено съобразно класификацията на Lublin и Reingold. EDSS (Expanded Disability Status Scale) е оценен към момента на вземане на кръвта. За провеждане на генетичния анализ беше използвана високомолекулна ДНК, изолирана от ядрени кръвни клетки. HLA-G 14bp INS/DEL беше генотипизирана с PCR. Общото сравнение между случаите и контролите не показва статистическа значима връзка с HLA-G 14bp INS/DEL полиморфизмите и множествената склероза. Сравнението на фамилените спрямо спорадичните случаи, както и между различните форми на протичане също не показва статистически значими различия ($p > 0.05$). При сравняване само на фамилените случаи с контролите се установява значително по-висока честота на алела 14bp INS (60% vs 43.1%) и на генотипа INS/INS (40% vs 23.6%), което би могло да е индикатор, че носителството на този алел е кофактор в развитието на фамилените форми на МС. Това дава основание за търсене на други наследствени предразполагащи мутации в гена *HLA-G* чрез методите на секвениране. Сравнението на алелните честоти между различните популации не установи статистически значими различия в разпределението им между българската и европейската популация.

Научни публикации и прояви:

- Milanov I, Kmetzka K, Popivanova B, et al. Investigation of the possible role of HLA-G 14bp INS/DEL polymorphisms in multiple sclerosis. *Neuroimmunology*.
Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 68/2013 Оптимизиране на бърз real-time метод за скриниране на точкови мутации в *CDKL5* гена при тежки епилепсии

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

Членове на изследователския екип:

- Доц. Албена Годорова, дб
- Тихомир Годоров, дб, ГМДЛ Геника
- Андрей Киров, дб
- Проф. Венета Божинова-Чамова, дм

Базова организация: МУ – София, МФ, МБАЛНП „Св. Наум“

РЕЗУЛТАТИ: Целта на настоящата научна разработка беше да се въведе бърз и надежден метод за прескриниране за точкови мутации в *CDKL5* гена, преди да се използва стандартно секвениране по Sanger. По този начин се целеше да се намали продължителността и себестойността на анализа. High Resolution Melt (HRM) анализът се съобщава като успешен пре-скриниращ метод. Специфичността на изследваните генетични локуси води до проблеми от методологично естество, което налага валидиране на метода. Проведеният HRM анализ на

CDKL5 при 10 пациентки с ранна епилептична енцефалопатия тип 2 не доведе до установяване на мутации. Контроли с доказани мутации в гена не бяха разпознати като мутантни според HRM профила. От друга страна, при редица ампликони се детектираха абнормни HRM профили, но мутации не бяха потвърдени със секвенционния анализ. Секвенционният анализ установи мутация в *CDKL5* гена при 2 от 10 пациенти (20%), което доказва, че групата е правилно подбрана. Получените резултати показват, че HRM анализът не може да се използва еднозначно и самостоятелно за прескриниране на *CDKL5* гена. Секвенирането по Sanger, въпреки по-високата цена и продължителност се характеризира с по-висока точност и чувствителност. Възможни причини за тези предварителни, неуспешни HRM резултати са специфичността на гена, качеството на използваните ДНК проби, подбора на регионите за изследване и др.

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

Договор 55/2013 Проучване ролята на Т клетките в патогенезата на общия вариабилен имунен дефицит

Водещ изследовател: Проф. д-р Елисавета Йорданова Наумова, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. Анастасия Михайлова, дм
- Гл. ас. д-р Снежина Кандиларова, дм
- Д-р Невена Гешева
- Д-р Спаска Лесичкова

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Клинична лаборатория и клинична имунология, Клиника по клинична имунология

РЕЗУЛТАТИ: Основните имунологични промени при пациентите с CVID са свързани с нарушения в диференциацията на В клетките и съответно в продукцията на имуноглобулини. Изследванията върху Т-клетъчните популации и функция демонстрират и дефекти в Т-клетъчната имунна реактивност при пациентите с CVID, които могат да бъдат отговорни/да допринесат за дефицита в хуморалния им имунен отговор. Нашето проучване показва множествени промени в Т и В клетките при пациентите с общ вариабилен имунен дефицит както следва: Понижени CD4+ и повишени CD8+ Т клетки, с ниско отношение CD4/CD8; Загуба на наивни и ранни диференцирани Т клетки; Експанзия на терминални ефекторни (CD8+CD45RA+CD62L-) Т клетки, паметови/ефекторни (CD8+CD28-CD27-) и терминално диференцирани(CD8+CD57+) Т лимфоцити; Експресивна Т-клетъчна активация, водеща до преобладаване на активационен Т-клетъчен фенотип, вероятно вследствие на хронично антигенно дразнене; Много нисък брой на циркулиращите зрели (CD21+CD24+) и превключили класа паметови (IgM-IgD-CD27+) В клетки, което може да се използва като допълнителен диагностичен критерии в националните стандарти; Високо ниво на непревключили (IgM+IgD+CD27+) паметови В клетки; Понижен брой НК клетки. Резултатите от настоящото проучване са важни както за разбиране на имунопатогенетичните процеси при общия вариабилен ИД, така и за изследване на механизмите водещи до патологично персистираща имунна активация и негативният им ефект върху имунната система като цяло.

Научни публикации и прояви:

- Гешева Н, Михайлова С, Лесичкова С, и др. Общ вариабилен имунен дефицит: клинични и патогенетични аспекти. Медицински преглед 2014;5
- Гешева Н, Лесичкова С, Михайлова С, и др. Приложение на DYNABEADS® HUMAN T-ACTIVATOR CD3/CD28 кит за оценка на Т клетъчната функция при пациенти с общ вариабилен имунен дефицит. IV Национален конгрес по имунология с международно участие. Варна 2-5.10.2014.
- Mihaylova S, Mihaylova A, Gesheva N, et al. CVID - From T cell dysfunction to B cell disorder. Clin Immunol 2014;538-79
- Наумова Е, Първични имунодефицити в България-експертни центрове и регистър.4-та национална конференция за редки болести и лекарства сираци. Конферентен сборник, БАПОН 2014, 75-7
- Наумова Е. Общ вариабилен имунен дефицит. Семинар по редки болести. Бургас 07.06.2014.
- Гешева Н, Михайлова А, Михайлова С, и др. Клиничен случай на мъж с общ вариабилен имунен дефицит. XIV Национална конференция за общо практикуващи лекари и педиатри с международно участие. Слънчев бряг 24-26.05.2013. стр.25
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 8/2013 Анализ на полиморфни варианти в кандидат - гени, асоциирани с артериална хипертония при български пациенти

Водещ изследовател: Доц. Кирил Любенов Найденов, дх

Членове на изследователския екип:

- Чл. кор. проф. Ваньо Митев, дм, дбн
- Доц. Радка Кънева, дб
- Проф. Румяна Търновска-Къдрева, дм
- Рени Цвеова, докторант
- Георги Димитров, докторант
- Гл. ас. д-р Теодора Янева-Сиракова, дм
- Гл. ас. д-р Силвия Въндева-Кълвачева, докторант
- Гл. ас. Олга Белчева, дб

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: В настоящия проект бяха изследвани пет полиморфни варианта, асоциирани с повишен или понижен риск за развитие на есенциална артериална хипертония: полиморфизъм в близост до гена, кодиращ един от трите натриуретични, пептидни рецептори (rs1173771, *NPR3*, *C5orf23*), вариант, локализиран в близост до гените *GNAS* и *EDN3* (rs6015450); вариант, в близост до гена, кодиращ калциево-зависим, адхезионен гликопротеин – Т кадхерин (*CDH13*, rs11646213); еднонуклеотидна замяна в гена за ендотелната синтаза на азотния оксид (*eNOS*, rs3918226) и един полиморфизъм в интрон 1 на гена за транспортиращата калций АТФаза 1 (*ATP2B1*, rs2681472). В хода на анализа беше установена висока алелна честота на въпросните

варианти при достатъчно голяма по обем, представителна извадка от здрави индивиди с български произход. Установените алелни и генотипни честоти на анализираният маркер съответстват на тези, докладвани за европейци. Не беше установена значима асоциация на нито един от анализираният локуси с риска от развитие на есенциална артериална хипертония при сравняване на алелните и генотипни честотите на изследваните варианти между пациентите с високи стойности на артериално налягане и популационни контроли. Не беше установено и съществено влияние на изследваните полиморфизми върху нивата на триглицериди, холестерол, креатинин и урея. Подобни резултати бяха получени и при анализа на връзката на изследваните маркери със стойностите на систоличното и диастоличното артериално налягане. За повишаване силата на експеримента и получаване на достоверни резултати е необходимо разширяване на групите на анализираният пациенти и контроли.

Научни публикации и прояви:

- Цвеова Р, Янева Т, Димитров Г, и др. Роля на геномните асоциативни проучвания за изясняване на генетичните основи на артериалната хипертония. Сърдечно-съдови заболявания, 03/2013, XLIV, стр. 47-54.
Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 9/2013 Експресионен анализ на гените *SOX2*, *SOX6*, *SOX8* и *SOX9* и приложимостта им като прогностични маркери при малигнени глиални тумори

Водещ изследовател: Проф. д-р Николай Стефанов Габровски, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Георги Поптодоров, дм, УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов"
- Д-р Николай Велинов, дм, УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов"
- Д-р Мария Лалева, дм, УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов"
- Доц. д-р Маргарита Каменова, дм, УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов"
- Чл.кор, проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн
- Доц. д-р Радка Кънева, дб
- Гл.ас. д-р Атанаска Миткова, дб
- Гергана Станчева, докторант

Базова организация: МУ-София, МФ, Център по Молекуларна медицина

РЕЗУЛТАТИ: Протеините от *SOX* суперфамилията представляват транскрипционни фактори, които играят съществена роля в образуването на тъканите и органите по време на ранното развитие. В настоящото проучване беше анализирана експресията на *SOX2*, *SOX6*, *SOX8* и *SOX9* иРНК в 59 глиоми и 14 неопластична мозъчни тъкани чрез количествен PCR. *SOX2* и *SOX9* бяха свръхекспресирани при 49.2% от глиомите. Бяха открити високи нива на *SOX6* иРНК при 24 (40.7%) от тъканите, докато понижена експресия спрямо нормалната тъкан беше установена при 7 (11.8%). При 11 (18.6%) глиоми *SOX8* показва понижена експресия и в 12 (20,3%), показва повишена експресия. При използване на Cox-регресионен анализ беше установено, че ниските нива на експресия на *SOX8* ($p = 0.003$) се свързва с по-добра прогноза за преживяемост, докато повишената експресия на *SOX9* гена ($p = 0.005$) корелира негативно с

прогнозата за преживяемост на пациентите с мозъчни тумори. За разлика от това, наличието на повишени нива на експресия на гените *SOX2* и *SOX6* не показва статистически значима връзка с прогнозата. Множественият регресионен анализ показва, че туморите с по-нисък стадий ($p = 0.004$), възрастта на поява на заболяването ($p = 0.019$) и ниските нива на експресия на *SOX8* ($p = 0.001$, $HR = 2.590$) са независими прогностични фактори за по-добра преживяемост на пациентите, докато свръхекспресия на *SOX9* ($p = 0.01$, $HR = 3.421$) се явява като независим фактор за лоша прогноза. Получените резултати показват, че понижените *SOX8* иРНК нива и повишените *SOX9* иРНК нива са тясно свързани с клиничен резултат на пациента и биха могли да се използват за в бъдеще като независими прогностични маркери.

Научни публикации и прояви:

- Stancheva G, T Goranova, M Laleva, et al. Gene expression of *SOX2*, *SOX6*, *SOX8* and *SOX9* and its prognostic role in patients with gliomas. Accepted for poster presentation. The 23rd Meeting of European Association for Cancer Research, 5-8 July 2014, Munich, Germany. Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 25/2013 Изследване на генетични детерминанти на неврокогнитивни ендотипи при зависимости

Водещ изследовател: Доц. Радка Петрова Кънева, дб

Членове на изследователския екип:

- Чл.-кор.проф.д-р Ваньо Митев, дм, дбн
- Гл.ас. Олга Белчева, дб
- Гюлнас Джебир, мол. биолог
- Георги Василев, дм, Български Институт по Зависимостите

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра Медицинска Химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ: Участниците в настоящото изследване са 80 хероин зависими, 82 амфетамин зависими и 101 здрави контроли. Всички зависими отговарят на критериите на DSM-IV за зависимост от наркотични вещества. Бяха изследвани полиморфизми в гените *OPRM1*, *PDYN*, *COMT*, *BDNF* и *TPH2*. Изолирана беше геномна ДНК и генотипирането се проведе с китове TaqMan (Applied Biosystems). Статистическият анализ беше извършен поотделно за хероин и амфетамин зависимите, както и заедно спрямо здравите контроли с програмите PLINK, v1.07 и SPSS. В допълнение беше проведен корелационен анализ на изследваните полиморфизми със стойностите от няколко неврокогнитивни теста за импулсивност. В групата на хероин зависимите беше открита алелна и генотипна номинално значима асоциация за маркер rs2030324 в *BDNF* гена ($p=0.05$; $OR=0.66$) и за rs174699 в *COMT* гена ($p=0.05$; $OR=2.6$). В групата на амфетамин зависимите беше установена асоциация с rs4570625 в *TPH2* ($p=0.011$; $OR=0.49$) и тенденция за асоциация за rs174699 в *COMT* ($p=0.055$). В комбинираната група зависими сравнени с контроли в допълнение към *COMT* ($p=0.034$; $OR=2.6$), маркер rs2235749 в *PDYN* се асоциира със зависимостите ($p=0.045$, $OR=0.67$). Корелационният анализ показва, че изследваните полиморфизми са свързани с различни измерения на импулсивния избор или действие, при зависимите и контролите. Нашето изследване допринася към нарастващите доказателства

както за общи така и за специфични генетични фактори за предразположението към зависимости.

Научни публикации и прояви:

- Kaneva R, Dzhebir G, Popov I, et al. Candidate gene association study of heroin and amphetamine addiction reveals common and specific effects. World Congress of Psychiatric Genetics, Copenhagen, 12-16 October, 2014.

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

Договор 56/2013 Молекулярно-генетичен анализ на гени с междинна пенетрантност при BRCA негативни пациентки с фамилен карцином на гърдата

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

Членове на изследователския екип

- Чл.-кор. проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн
- Доц. Радка Кънева, дб
- Гл. ас. Атанаска Миткова, дб
- Д-р Румяна Додова
- Даниела Дачева, докторант
- Гл. ас. д-р Александрина Влахова
- Ас. д-р Тихомир Диков
- Д-р Марусия Геннадиева-Йончева
- Проф. д-р Константа Тимчева, дм, МБАЛ „Надежда“
- Д-р Спартак Вълев, МБАЛ „Надежда“
- Д-р Маргарита Таушанова-Хаджиева, дм, МБАЛ „Надежда“
- Д-р Ирена Брадинова, дм

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по обща и клинична патология

РЕЗУЛТАТИ: През последните години беше събрана значителна информация относно гените свързани с наследствен рак на гърдата. Голяма част от предразположението за развитие на онкологични заболявания се обяснява с инактивация на гени, участващи в механизми на ДНК поправката и подържаното на геномната стабилност. През послените години усилията на изследователските екипи са насочени в търсене мутации в гените със средна пенетрантност като функционални партньори на BRCA1 и BRCA2 в ДНК репарацията, като например *BRIP1*, *PALB2*, *CHEK2* и *ATM*. Така например, относителния кумулативен риск за развитие на рак на гърдата при носителство на герминативна мутация в *PALB2* гена е изчислен на 2.3 пъти до навършване на 55 годишна възраст и 3.4 пъти до навършване на 85 годишна възраст, респективно. Друг среднопенетрантен ген имащ отношение към развитие на заболяването е *BRIP1*, който кодира белтък, отнасящ се към RecQ DEAN хеликазното семейство и взаимодействащ с BRCT домена на BRCA1. При проведения молекулярно-генетичен анализ на негативни за *BRCA* мутации пациентки с фамилен рак на гърдата не бяха установени делециите с.509_510delGA в *PALB2* и с.2992-2995delAAGA в *BRIP1*, наблюдавани в други популации Това налага изследването да бъде разширено с увеличаване на извадката и спектъра изследвани гени,

за изясняване на генетичните фактори, предразполагащи към фамилен рак на гърдата в България.

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

Договор 50/2013 Проучвания върху влиянието на оксидативния стрес върху оплодителната способност на мъжа

Водещ изследовател: Проф. д-р Йорданка Великова Узунова, дмн

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Симеон Рангелов
- Доц. Петя Цветкова, дмн, БАН
- Проф. д-р Игор Бабюк - Държавен университет Киев
- Ел Тиби Уахед

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по урология

РЕЗУЛТАТИ: Изследванията са проведени при пациенти с диагностицираните заболявания – Varicocele и Kryptorchidism като модел на влияние на оксидативен стрес. Доказан е сперматологичния сперматосимптомокомплекс на двете патологии. Определени са количествените и качествени, морфометричните и структурни промени на мъжката полова клетка след въздействие на оксидативен стрес. В резултат на получените данни бяха доказани фертилитетния потенциал на гаметите, както и степента на оплодителна способност на пациенти с двете патологии. Пациентите с Kryptorchidism в 26.67% са със съхранена оплодителна способност, в 40% относително запазена оплодителна способност, в 13.33% лоша оплодителна способност, и в 20% липсваща оплодителна способност – наличие на azoospermia. При Varicocele - в 33.74% е съхранена, в 33.43% – относително запазена, в 39.81% лоша и в 8.52% липсваща оплодителната способност. Доказани са хистологичните промени на кръвоносни съдове при пациенти с варикоцеле. В момента се провеждат изследванията и последващата дискусия върху липидната пероксидация като показател за оксидативен стрес.

Научни публикации и прояви:

- Илиева И, Цветкова П. Влияние на оксидативния стрес върху сперматогенезата, сперматозоидите и патология на мъжката полова система. Андрология, 2013; 22 (4): 12-20.
- Илиева И, Цветкова П. Антиоксидантна защита на сперматозоидите при оксидативен стрес. Андрология, 2014; 23 (1): 14-20.
- Ilieva I, S Ivanova, S Rangelov, et al. Sperm changes in cases with Varicocele. Comp. Rend. de l'Acad. Bulg. Des Sci, 2013; 66 (5): 757-64.
- Илиева И, Цветкова П. Морфологията на зрелия сперматозоид – необходимост или допълнително изследване на мъжкия инфертилитет? I^{ви} Национален Симпозиум по андрология „Андрологията – хоризонти за мъжа през 21 век”, 22.02.2013, София, Програма, 6.

- Цветкова П, Узунова Й, Рангелов С. Степен на патохистологични изменения в сперматогенезата и инфертилитет. 18^{ти} Национален Симпозиум по Урология, Сандански, 6-8 юни 2013, Програма & Сборник резюмета, стр. 9.
- Цветкова П. Мотилитетът на сперматозоидите – маркер за оплодителна способност. 18^{ти} Национален Симпозиум по Урология, Сандански, 6-8 юни 2013, Програма & Сборник резюмета, стр. 9.

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

Споразумение 1/2013 по Договор 36/2011 г Геномен профил на пациенти с идиопатични азооспермия и тежка олигоастенозооспермия

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

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Илия Ватев, дм
- Проф. д-р Драга Тончева, дбн
- Доц. д-р Савина Хаджидекова, дм
- Гл.ас. Вера Дамянова, дб
- Блага Рукова, биолог специалист
- Десислава Нешева, биолог

Базова организация: МУ- София, МФ, Катедра по биология

РЕЗУЛТАТИ: Геномните дисбаланси са често срещани при различните форми на мъжкото безплодие и имат значение за избора на подходящото му лечение. Ние анализирахме геномните дисбаланси в проби от периферна кръв на 8 мъже с идиопатична олигоастенотератозооспермия или азооспермия чрез CGH с микрочипове, покриващи целия геном. В настоящото проучване имаме съвпадение на дупликация при двама пациенти в един и същ участък на 8 хромозома, както и при петтима пациенти с делеция на 14 хромозома. Дупликацията в хромозома 8p11.2 засяга гените *ADAM5* и *ADAM32*. Членовете на *ADAM* семейството са повърхностни клетъчно - свързани белтъци, като *ADAM32* се експресира в тестисите при човека. Дел. хр.14q11.2 води до нарушения в структурата и функцията на *EDDM3A* и *EDDM3B* епидидимални белтъци, които са секреторни протеини на епидидимиса, и за които е установено че се регулират в епидидимиса на мъже със необструктивна азооспермия. Делецията в chr.17q21.31 засяга област, съдържаща тестисно-специфичния апоптозно - свързан ген, *TLL6* и причинява нарушение на неговите структура и функция. Получените резултати очертават значението на изследванията чрез CGH с микрочипове като обещаваща област на научни проучвания със сериозно клинично приложение за решаване на проблемите на мъжкото безплодие и имат още по- важно приложение за избора на най-подходящите методи за лечение при тези пациенти.

Научни публикации и прояви:

- Дамянова В, Д Димитрова-Диканарова, С Хаджидекова, и др. Геномно изследване на пациенти с идиопатична азооспермия и олигоастенотератозооспермия. Акушерство и гинекология. 2013;52(5):27-34.

- Damyanova V, D Dimitrova-Dikanarova, S Hadjidekova, et al. Genomic study in patients with idiopathic male infertility. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences. 2014;67(2):283-290.
- Дамянова В, Д Димитрова-Диканарова, С Хаджидекова, и др. Геномно изследване на пациенти с идиопатична азооспермия и олигоастенотератозооспермия. X Национална конференция по медицинска биология, Плевен, 25-27 Октомври, 2013, стр. 44 - 45.
- Димитрова Д, В Дамянова, С Хаджидекова, и др. Имунологичен профил на пациенти, включени в програма за асистирана репродукция. X Национална конференция по медицинска биология, Плевен, 25-27 Октомври, 2013, стр. 53-55.

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

Договор 24/2013 Сравнение на методите за детекция на мутации в KRAS гена – секвениране и алел-специфичен Real-time PCR

Водещ изследовател: Доц. Албена Първанова Годорова, дб

Членове на изследователския екип:

- Чл. кор. проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн
- Тихомир Годоров, дб, ГМДЛ Геника
- Андрей Киров, дб
- Таня Кадийска, дб,

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра „Медицинска Химия и Биохимия“

РЕЗУЛТАТИ: Проведеният научен проект включва успоредното изследване на предварително подбраните проби чрез алел-специфичен real-time PCR и секвенционен анализ (секвениране по Sanger). Всички подбрани проби бяха успешно амплифицирани и подложени на секвенционен анализ, както и алел-специфичен real-time PCR. При девет от изследваните проби и двата метода отчетоха наличието на мутации, при една проба секвенционният анализ не показва убедително наличие на мутация, за разлика от real-time PCR методиката. Това се дължи на ниското съдържание на мутантна ДНК в пробата на фона на голямо съдържание на нормална ДНК, която маскира присъствието на мутантния клон. При останалите 10 проби не детектирахме мутации в кодони 12 и 13 на KRAS гена. Получените резултати от настоящето научно изследване показват съвпадение между резултатите от секвениране по Sanger и real-time PCR при 19/20 проби (95%). На база на получените резултати предложихме конкретен алгоритъм за анализ.

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

Договор 35/2013 г. Синтез, охарактеризиране и антинеопластична активност на аминокиселинни производни на теофилин-7-оцетната киселина

Водещ изследовател: Проф. Георги Цветанов Момеков, дф

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. Георги Ставраков, дх
- Ас. Юлиан Войников, дф

Базова организация: МУ – София, Фармацевтичен факултет

РЕЗУЛТАТИ: Синтезирани са 14 аминокиселинни производни на теофилин-7-оцетната киселина (7-ТАА) със следните аминокиселини: глицин, аланин, пролин, валин, левцин, глутаминова киселина, метионин и триптофан, като метилови естери (2*a-h*) или със свободни карбоксилни групи (3*a-h*). Структурата им е доказана и охарактеризирана с ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР, ИЧ, ЕА, оптична активност и температура на топене. Разработени са течено-хроматографски (HPLC) условия за разделяне на аминокиселинните производни от евентуалния хидролизен продукт 7-ТАА. Доказана е стабилността на молекулите при различни физиологични рН стойности (рН = 1.2 до 9.0). Антипролиферативната активност на изследваните съединения е ниска (330.4 to 1051.9 μM) спрямо клетъчни линии с произход от остра (HL-60) и хронична (K-562) миелоидна левкемия. Съединенията не демонстрират цитотоксичност спрямо НЕК293 Т – клетки с произход от ембрионален човешки бъбрек. Изследвана е антимикобактериалната активност на новосинтезираните съединения върху *M. tuberculosis* H37Rv. Антитуберкулозната активност на молекулите 2*d*, 2*h*, 3*a*, 3*c*, 3*d* и 3*h* е сравнима с тази на етамбутол (MIC = 7.2 μM). Съединения 2*a-c*, 2*e*, 3*b* и 3*e* проявяват средно 13 пъти по-висока, а 2*g* се отличава с 28 пъти по-висока активност от етамбутол. Индексът на селективност е над 2100 при високо активните (2*a-c*, 2*e*, 3*b*, 3*e*) и над 4600 при най-перспективния аналог 2*g*.

Научни публикации и прояви:

- Voynikov Y, Valcheva V, Momekov G, et al. Theophylline-7-acetic acid derivatives with amino acids as anti-tuberculosis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2014; 24(14):3043-3045. (IF:2.338)
- Voynikov Y, Momekov G, Peikov P, et al. Cytotoxicity assay on several theophylline-7-acetic acid amides with amino acids. *Pharmacia* 2014; 61(2): 12-16.
- Войников Ю. Аминокиселинни производни на теофилин-7-оцетна киселина с потенциална химиотерапевтична активност. Научна конференция за студенти и докторанти „Предизвикателства в Химията”. Пловдив. 22-23 Ноември 2013г.

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

Договор 70/2013 Експресия на фузионния EML4-ALK онкоген при български пациенти с не-дребноклетъчни белодробни карциноми

Водещ изследовател: Доц. д-р Янина Георгиева Славова-Маринова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Димитър Костадинов, дм
- Ас. д-р Дора Маринова, дм
- Чл.-кор. проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн
- Доц. Радка Кънева, дб
- Гл. ас. Атанаска Миткова, дб
- Гертана Станчева

- Дарина Качакова

Базова организация: МУ – София, МФ, УСБАЛББ „Св. София”

РЕЗУЛТАТИ: Фузионният EML4-ALK онкоген е установен при около 5-13% от недребноклетъчните белодробни карциноми (НДКБК). Характерна за тези карциноми е резистентността им към терапия с EGFR тирозин киназни инхибитори, поради отсъствието на EGFR мутации. Същевременно EML4-ALK киназата би могла да се инхибира успешно от ALK-тирозин киназни инхибитори, като Crizotinib. Ето защо установяването на EML4-ALK позитивните НДКБК е от важно значение за избора на правилна терапевтична стратегия. В настоящото проучване беше изследвана експресията на варианти 1 (EML4 ex13-ALK ex20) и 3a/b (EML4 ex6a/b -ALK ex20) на EML4-ALK фузията при 59 НДКБК на български пациенти, с помощта на RT-PCR. След анализ на агарозна електрофореза, положителните за фузията варианти бяха потвърдени чрез директно секвениране. В изследваната извадка от НДКБК вариант 3 a/b бе установен с честота 5% при три пациентки с аденокарциноми, което съответства на предходни проучвания. Два от туморите (T1bN2/IIA и T1bN0/IA, съответно) бяха положителни за вариант 3b, а третият (IIIВ/T4N2 - и за двата 3 a/b варианта) Вариант 1 не беше наблюдаван. Тези резултати ще послужат като основа за разработване на генетичен тест за откриване на EML4-ALK позитивни белодробни тумори, подходящи за насочена терапия с ALK-тирозин киназни инхибитори и въвеждането му в клиничната практика у нас.

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

Договор 15/2013 Тестуване на чувствителността на *Helicobacter pylori* и анаеробни бактерии към някои „забравени” антибиотици и проучване на гена *jhp0562* на *H. pylori*

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

Членове на изследователския екип:

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

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по медицинска микробиология

РЕЗУЛТАТИ: Резистентността на *Helicobacter pylori* беше amoxicillin 2.0%, metronidazole 34.0%, tetracycline 2.0%, levofloxacin 18.0%, rifampin 12.0%, fosfomycin 8.3% и двойна/множествена резистентност 22.0%. Clarithromycin резистентността надвиши 20.0%. Хинолоновата резистентност нарасна двукратно от 2005-07 до 2012-13 г. Резистентността към fosfomycin и rifampin беше по-ниска от тази към metronidazole и МПК₉₀ на fosfomycin и rifampin бяха по-ниски от тези на clarithromycin и metronidazole. В страни с висока *H. pylori* резистентност, рифамицини и fosfomycin могат да бъдат полезни в спасителните схеми. Fosfomycin резистентността при клостридиите беше 2.5 пъти по-ниска в сравнение с тази на clindamycin. Фузидиевата киселина показа 10.7 пъти по-ниска МПК₉₀ срещу клостридиите в сравнение с clindamycin. Срещу Грам-отрицателните анаероби, активността на fosfomycin и clindamycin беше сходна. Сред 22 clindamycin-резистентни щама, $\geq 1/2$ бяха чувствителни към fosfomycin, или фузидиева киселина. Fosfomycin и фузидиева киселина може да се използват за инфекции над диафрагмата, причинени от clindamycin-резистентни анаероби. Проучването на

гена *jhp0562* на *H. pylori* показа, че у нас той няма връзка с клиничната изява на *H. pylori*-инфекцията. Това допринася за разбирането, че значението на *jhp0562* като фактор на вирулентност варира в зависимост от географския произход на щамовете. Необходими за по-нататъшни проучвания, за да се установи специфичното значение на *jhp0562* като фактор за клиничната прогресия при деца.

Научни публикации и прояви:

- Boyanova L, Davidkov L, Gergova G, et al. *Helicobacter pylori* susceptibility to fosfomycin, rifampin and five usual antibiotics for *H. pylori* eradication. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79:358–361. (IF 2,26)
 - Боянова Л, Давидков Л, Гергова Г, и др. Чувствителност на *Helicobacter pylori* към fosfomycin, rifampin и 5 антибиотици за ерадикация на *H. pylori* инфекцията. 12^{ти} Нац. Конгрес по клинична микробиология и инфекции на Българската асоциация на микробиолозите. София, 24-26.IV. 2014.
 - Гергова Г, Боянова Л, Милев Н, и др. Чувствителност на анаероби към фузидиева киселина и фосфомицин в сравнение с тази към клиндамицин. 12^{ти} Нац. Конгрес по клинична микробиология и инфекции на Българската асоциация на микробиолозите. София, 24-26.IV. 2014.
- Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 61/2013 Изследване ролята на аберации в кандидат гените SKAP2, SUMF1, CROCC и TNS1 за патологията на вродените аномалии на бъбреците и отделителната система

Водещ изследовател: Доц. Анелия Христова Буева, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. Олга Белчева, дб
- Ас. д-р Галя Златанова-Рашкова, дм
- Валентин Пенчев, докторант
- Даниела Дачева, докторант
- Доц. Радка Кънева, дб
- Чл.- кор. проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ–София, МФ, УСБАЛ Детски болести „Проф. Иван Митев”

РЕЗУЛТАТИ: Вродените аномалии на бъбреците и отделителната система (ВАБОС) са сред най-честите педиатрични малформации и водеща причина за хронична бъбречна недостатъчност. Настоящата работа е продължение на предходни изследвания на колектива, при които ВАБОС пациенти бяха изследвани с помощта на сравнителна геномна хибридизация (aCGH). При част от децата бяха открити делеции и дупликации засягащи гените SKAP2 и CROCC. Въз основа на информацията за ролята на тези гени предположихме, че дефекти в тях може да имат отношение към патологията. Целта на проекта бе да се изясни значението на тези аберациите за етиологията на ВАБОС. Пациентите, при които бяха открити тези генетични варианти бяха изследвани с Real-Time PCR с TaqMan проби. Включени бяха още популационни

контроли и референтните геноми използвана за нуждите на aCGH. Резултатите от настоящето проучване показаха, че дупликациите в SKAP2 наблюдавани при пациентите, всъщност се дължат на делеция в референтната проба за aCGH. Въз основа на данните от популационните контроли може да заключим, че става въпрос за рядък дефект, с неясен клиничен ефект. Дефектите в CROCC са често срещани сред здрави индивиди. Макар това да не изключва модифициращ ефект върху фенотипа при ВАБОС, този резултат ни позволява да отхвърлим евентуалната ключова роля на тези аберациите за патологията на болестта.

Научни публикации и прояви:

- Белчева О, Бучева А, Русинов Д, и др. „Има ли мяста генетиката в педиатричната нефрология?“, Семинар „Бъбреци и възраст – мисли за бъбреците от най-ранна възраст“, посветен на Световния бъбречен ден, София, 13.03.2014

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

Договор 16/2013 Молекулярно-генетични проучвания върху факторите на вирулентност на клинично значими щамове от род *Enterococcus*

Водещ изследовател: Доц. д-р Таня Василева Стратева, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Иван Митов, дмн
- Ас. д-р Даниела Атанасова
- Гл. ас. д-р Иво Сираков, дмн, НДНИВМИ

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска микробиология

РЕЗУЛТАТИ: Двеста и четиридесет клинично значими щамове *Enterococcus* spp. (185 *Enterococcus faecalis* и 55 *Enterococcus faecium*), определени до вид едновременно чрез микробиологични и молекулярно-генетични методи, бяха проучени за определяне честотата на разпространение (обща, видова, според локализацията и начина на придобиване на инфекциите) на гени, кодиращи различни фактори на вирулентност: адхезини (агрегираща субстанция (*agg* и *asa1* гени, съотв. при *E. faecalis* и *E. faecium*), ентерококов повърхностен протеин (*esp* при двата вида), ендокардит-специфичен антиген А (*efaA* при *E. faecalis*), колаген-свързващи протеини (*ace/acm*); инвазини (хиалуронидаза (*hyl*) и желатиназа (*gelE*) при двата вида); цитотоксини (активиране на цитолизин (*cylA*) при *E. faecalis*) и модулатори на гостоприемниковия имунитет и възпалението (полови феромони (*eep*, *enhanced expression pheromone*) при *E. faecalis*). За гените, характерни за двата вида ентерококи, беше установена следната обща честота: *esp* – 46,3%, *agg/asa1* – 40,8%, *ace/acm* – 63,3%, *gelE* – 67,5%, и *hyl* – 25,8%. беше доказано следното видово разпространение на гените: *esp* – 59,5% при *E. faecalis* и 1,8% при *E. faecium* ($p < 0,001$), *agg/asa1* – 44,3%/29,1% ($p < 0,05$), *ace/acm* – 61,1%/70,9%, *gelE* – 82,2%/18,2% ($p < 0,001$), *hyl* – 25,3%/27,3%. Генните детерминанти, характерни само за *E. faecalis*, показаха следното присъствие: *efaA* – 84,9%, *cylA* – 64,9%, *eep* – 95,7%. Гените за някои адхезини (*esp* и *agg/asa1*) значимо преобладаваха сред неинвазивните изолати *Enterococcus* spp. (съотв. 46,8–51,4% и 38,0–59,5%), в сравнение с инвазивните при бактериемии (съотв. 23,1% и 15,4%) ($p < 0,001-0,05$), докато *ace/acm* показаха сигнификантно по-висока честота при инвазивните изолати (84,6%) спрямо неинвазивните (54,1-58,1%) ($p < 0,02-0,05$). Щамовете, причинители на придобити в

обществото инфекции, притежаваха значимо по-висока честота на разпространение ($p < 0,001-0,05$) на следните гени за фактори на вирулентност, в сравнение с щамовете, причиняващи нозокомиални инфекции: *agg/asaI* (58,9% / 35,3%), *efaA* (83,9% / 59,8%), *eep* (92,9% / 67,9%), *gelE* (78,6% / 64,1%) и *cylA* (73,2% / 42,9%). В настоящото проучване беше идентифициран един ванкомицин-резистентен щам *E. faecium* (BG139/2013), изолиран от хемокултура на пациент на хемодиализа. За първи път в България и Европа беше установен изолат с несъответствие между фенотипа и генотипа – VanB фенотип и *vanA* генотип. В сравнение със VanA секвенции от GenBank, NCBI (JN207933, JN207928 и JN207930), нашият щам показва несинонимна мутация в нуклеотидната верига, водеща до замяна на Аланин с Валин в 227. позиция на аминокиселинната верига. Получената от BG139/2013 секвенция беше изпратена в GenBank и получи accession no KJ920339. В заключение, съвременните аспекти на ентерококовите инфекции включват: комплексен подход за видова идентификация, съчетаващ микробиологични и молекулярно-генетични методи; изучаване на факторите на вирулентност с различно патогенетично значение в развитието на инфекции и откриване на нови механизми на антимикробна резистентност.

Научни публикации и прояви:

- Strateva T., Atanasova D., Mitov I., et al. Emergence of VanB phenotype-*vanA* genotype *Enterococcus faecium* clinical isolate in Bulgaria. *Braz. J. Infect. Dis.* 2014; 18 (6): 693-695. (IF2013/2014–1,096)
- Стратева Т., Атанасова Д., Димов Св., и др. Видова идентификация на клинично значими щамове от род *Enterococcus* – приложение на микробиологични и молекулярно-генетични методи в лабораторната практика. *Медицински преглед.* 2014; L (3): 24-30.
- Атанасова Д., Стратева Т., Стратев А., и др. Съвременен подход за диагностика на ентерококови уроинфекции. *Здраве и наука.* 2014; IV (2): 3-7.
- Atanasova D., Strateva T., Savov E., et al. Microbiological and molecular genetic diagnosis of enterococcal urinary tract infections. *Compt Rend Acad Bulg Sci* 2014;67(11):1561-1568.
- Атанасова Д., Стратева Т., Митов И. Приложение на микробиологични и молекулярно-генетични методи за диагностика на ентерококови уроинфекции. XV Юбилейна Национална Конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие. Слънчев бряг, 23–25 май 2014 г.: стр. 42.
- Strateva T., Atanasova D., Savov E., et al. Prevalence of virulence genes among clinical isolates of *Enterococcus* spp. from Bulgaria. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* Copenhagen, Denmark, 25-28 April 2015; P22: Paper Poster Session “Gram-positive bacterial pathogenesis and virulence”, Poster No P0402, Sunday, 26 April 2015, 12:30 – 13:30.

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

Договор 18/2013 Молекулярно-генетични и микробиологични проучвания на проби от български жени в репродуктивна възраст с бактериална вагиноза

Водещ изследовател: Доц. д-р Райна Цветанова Гергова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Таня Стратева, дм
- Проф. д-р Иван Митов, дмн
- Ас. д-р Иво Сираков, дм; НДНИВМИ

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по медицинска микробиология

РЕЗУЛТАТИ: От изследваните 1523 български жени при 47.80% е установена бактериална вагиноза (БВ), 60 % са симптоматичните, 14% безсимптомните. С висока честота 88,87% резултатът от микроскопската диагноза корелира с положителните резултати от първите генетичните изследвания за доказване на *G. vaginalis* в България. Установяването на този микроорганизъм с PCR може да се използва като маркер за БВ. Създадените от нашия колектив нови варианти на PCR дават възможност за проучване участието на фактори на вирулентност в патогенезата и нови микроорганизми в етиологията. Установяването на *vly* във всички проби с *G. vaginalis* е показателно за решаващата роля на вагинолизина в патогенезата. Секвенирането на пет проби *vly* показва за първи път мутации, които корелират с различни клинични прояви. С мултиплекс PCR бяха установени едновременно *G. vaginalis*, *A.vaginae*, *Mobiluncus spp.* с цел изясняване ролята им в етиологията на БВ. От първото българско епидемиологично проучване се установява, че най-засегната е групата на българските жени с БВ във възрастта от 21 до 25г. (33.21%±2.81). Като фактори предразполагащи към БВ са, че 75% от жените с БВ са започнали полов живот на възраст 15-18г., 63.63% от тях имат рецидивираща инфекция и/или наличие на съпътстваща друга, повече от половината са пушачки и над 36% са сменили партньор през последния месец.

Научни публикации и прояви:

- Gergova R, Tosheva K, Shtereva M, et al. Risk factors for bacterial vaginosis - a 3-year study in four medical centers in Sofia, *Obstetr & Gyn.* 2014;53(3): 8-12
- Gergova R, Sirakov I, Mitov I, et al. Detection and phylogenetic characterization of *Gardnerella vaginalis* exotoxin in samples from Bulgarian women with bacterial vaginosis (submitted, Manuscript number АОМІ –D-14-00245) *Arch micr.*

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

Договор 19/2013 Клонален произход на множествено резистентни инвазивни и респираторни щамове *Streptococcus pneumoniae* изолирани преди и след въвеждането на масова имунизация с пневмококова конюгирана ваксина (2006-2013)

Водещ изследовател: Доц.д-р Румяна Донкова Марковска, дм

Членове на изследователския екип:

- Александра Александрова, молекулярен биолог
- Проф. д-р Лена Сечанова
- Даниела Дачева, докторант
- Ас. д-р Томислав Костянев

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по медицинска микробиология

РЕЗУЛТАТИ: Сред проучените 591 щама *S.pneumoniae* множествена резистентност (R към три или повече от три АМЛС) показаха приблизително половината - 46.7%. Най-често доказвани

серотипове в пневмококовата колекция за предвакциналния период (2006-2010г.) бяха от ваксинални серотипове 19F (25.1%), 6B (14.0%), 23F(9.6%), 19A(7.9%) и 14(7.4%). В следващия период (2011-2013г.) най-разпространени бяха: 19F(28.8%), 3(16.7%), 14(7.6%), 6B(6.1%) и 19A(6.1%). Серотиповото покритие на инвазивни пневмококови щамове от PCV7, PCV10 и PCV13 за предвакциналния период беше 46.4%, 67.8% и 84.5%, съответно. В следващия период покритието на PCV7, PCV10 и PCV13 беше 36.6%, 43.3% и 76.6%, съответно. Серотиповото покритие на неинвазивни пневмококови щамове от предвакциналния период беше 66.9%, 67.4%, 83.3% за PCV7, PCV10 и PCV13, съответно. За следващия период покритието на PCV7 и PCV10 беше еднакво - 67.6%, а на PCV13 - 94.0%. Два генотипа на макролидна резистентност бяха доказани за периода 2006-2013г.: *erm(B)* при 135 щамове (56.5%) и *mef(E)* при 70 щамове (29.3%). Щамовете, носещи и двата гена бяха 34 (14.2%). Анализът на геномна ДНК с PFGE доказва 13 различни рестрикционни модела сред 19A пневмококовите щамове. Най-разпространен беше клъстер С (n=28), (53.8%) и обхващаща от С1 до С5 субтипове. Анализът на данните от MLST показва присъствие на 15 секвенционни типа (ST) сред 19A пневмококовите щамове в България с предполагаем първоизточник: ST 276. Преобладаващ беше клонален комплекс CC 230 (63.5%), вариант на капсулно превключване на широко разпространеният международен клон Denmark14-32/ST230. За останалите 36.5% от проучените 19A изолати беше установена принадлежност към 6 генетично разнородни клонални комплекси, а два ST – типа не принадлежаха към известни PMEN-клонове, но съответстваха на известна eBURST група.

Научни публикации и прояви:

- Alexandrova A, L Setchanova, I Mitov. Trends in serotype prevalence in invasive pneumococcal isolates before and after pneumococcal vaccination in Bulgaria, 2006-2013. 24-th Annual Assembly of IMAB, 15-18 May, 2014, Varna, Bulgaria. Abstracts

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

Договор 23/2013 Честота на полово предаваните бактериални инфекции, причинени от *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Chlamydia trachomatis*, при спонтанни аборти

Водещ изследовател: Проф. Алексей Йорданов Алексеев, дб

Членове на изследователския екип:

- Чл.кор.д-р Ваньо Митев, дбн
- Доц. Албена Тодорова, дб
- Анита Цветкова, докторант
- Теодора Стойчева, д-р, ГМДЦ "Геника"

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: Хламидията и микоплазмите, са сред най-често срещаните полово предавани инфекции, поради което диагностиката, профилактиката и лечението им са от голяма социална значимост. Широкото им разпространение до голяма степен се дължи на безсимптомното протичане на инфекцията в голяма част от случаите. Подобни неустановени и нелекувани бактериални генитални инфекции могат да причинят различни патологични състояния и усложнения на бременността, включително и спонтанни аборти. Получените в настоящото

изследване резултати представляват първите данни за честотата на инфекциите, причинени от *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Chlamydia trachomatis* при пациенти, претърпели аборт в българската популация. Единствената установена инфекция в изследваната група пациенти е с *Chlamydia trachomatis* при един от пациентите с прекъсната бременност по желание и един от пациентите със спонтанен аборт, което съответства на ниската честота на хламидийната инфекция в ендометриална тъкан, посочена в литературата. Диагностицирането на инфекциозните агенти като вероятна причина за спонтанни аборти е важно за предотвратяването им, поради което е препоръчително провеждането на скринингово изследване за полово предавани инфекции при планиране на бременност, особено при пациенти с един или повече спонтанни аборти.

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

Договор 29/2013 Методики за приготвяне и определяне на параметрите на монодисперсни катионни преносители за вътреклетъчна доставка на нуклеинови киселини

Водещ изследовател: Проф. Борис Гоцев Тенчов, дбн

Членове на изследователския екип:

- Доц. Иван Антонов, дф
- Гл. ас. Любомир Трайков, дбф
- Гл. ас. Борислава Мирчева, дф
- Ас. Надя Христова-Авакумова

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра медицинска физика и биофизика

РЕЗУЛТАТИ: Катионните липиди и пептиди са съединения, които се използват като носители при генна трансфекция и доставка на олигомерни ДНК и РНК с регулаторни функции в клетките. Поради по-слабото електростатично свързване на олигомерите с катионните носители в сравнение с полимерната ДНК, редица свойства на олигодеоксинуклеотидните (ОДН) комплекси, касаещи тяхната стабилност, не са добре разбрани. Посредством флуоресцентен резонансен пренос на енергия (FRET) и измервания на размера и зета-потенциала на частиците са охарактеризирани формирането и стабилността на ОДН комплекси с катионни фосфолипиди и с нативния катионен пептид протамин, който напоследък с успех се използва в различни преносители. Най-съществените наблюдения могат да бъдат обобщени, както следва: ОДН образуват стабилни комплекси с протамин и катионни фосфолипиди при NaCl концентрации под 0.3-0.5 М. При по-високи електролитни концентрации комплексите се разпадат и освобождават ОДН молекулите, за разлика от по-стабилните липоплекси на ДНК с високо молекулно тегло; Налице са значителни различия между разпределенията по размери на ДНК/липидни и ДНК/протаминови частици. ДНК/протаминовите частици са хомогенни по размер и имат много по-ниска полидисперсност от ДНК/липидните комплекси; След формирането си ОДН/протаминовите комплекси с положителни зета-потенциали постепенно увеличават размерите си в течение на дни, докато размерите на комплекси с отрицателни зета-потенциали остават постоянни.

Научни публикации и прояви:

- Koynova R, Tenchov B. (2014) Enhancing Nucleic Acid Delivery, Insights from the Cationic Phospholipid Carriers. Current Pharmaceutical Biotechnology 2014; 15(9): 806-813.
- Koynova R, Tenchov B. Cationic phospholipids as gene carriers – relationship between phase behavior and transfection activity. II национален конгрес по физически науки – София 2013г.
Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 39/2013 Сравнително ин витро изследване на ултразвукови накрайници за отстраняване на фрактурирани ендодонтски пили

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

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Калин Шияков

Базова организация: МУ – София, ФДМ, Катедра по консервативно зъболечение

РЕЗУЛТАТИ: В момента на пазара съществува разнообразие от ендодонтски ултразвукови накрайници за изваждане на счупени инструменти от коренови канали. Липсват обаче сравнителни изследвания на накрайниците и информация, подпомагаща избора на накрайник за конкретна клинична ситуация. В разработката са сравнени шест вида неизследвани досега ендодонтски ултразвукови накрайници – ултразвукови К-пиле №25 (EMS), ET25 (Satelec), Redo 2 (VDW), Proultra8 (Dentsply-Maillefer), RT3 (EMS), E7 (NSK) при изваждане на счупени стоманени пиле от извивката на кореновия канал и апикалната зона на прави канали. Изследването е проведено върху 60 криви изкуствени коренови канали на Dentsply-Maillefer и 60 прави изкуствени коренови канали на Frasaco. Използвана е ултразвуковата техника, описана от Ruddle. Работено е под увеличение 10x, 16x и 25x с дентален операционен микроскоп (OPMI Pico, Carl Zeiss). Сравнението е извършено по следните показатели – процент успех в отстраняване на фрагмента, време, необходимо за пълно отстраняване на фрагмента, степен на разширение на канала (диаметър на канала след отстраняване на фрагмента). Криви канали - Успех: К-пиле – 80%, ET25 – 90%, Redo 2 – 80%, Proultra8 – 80%, RT3 – 70%, E7 – 50%. Разликите не са статистически значими (χ^2 test, $p>0.05$). Работно време в мин: К-пиле - 8,44, ET25 – 9,28, Redo 2 - 9,53, Proultra8 – 10,31, RT3 – 11,57, E7 – 21,45. Времето на E7 е статистически значимо по-дълго, разликите между останалите накрайници не са значими (one-way ANOVA, T-test, $p>0.05$). Диаметър на каналите в мм: К-пиле – 1,10, Redo 2 – 1,24, ET25 – 1,25, Proultra8 – 1,49, RT3 – 1,59, E7 – 1,69. Между К-пилите, ET25 и Redo 2, както и между Proultra8, RT3 и E7 няма статистически значими разлики (one-way ANOVA, T-test, $p>0.05$). Пррави канали - Успехът е 100%. Работно време в мин: К-пиле - 9,06, ET25 – 9,33, Redo 2 - 9,41, Proultra8 – 11,41, RT3 – 12,21, E7 – 27,32. Времето на E7 е статистически значимо по-дълго, разликите между останалите накрайници не са значими (one-way ANOVA, T-test, $p>0.05$). Диаметър на каналите в мм: К-пиле – 1,00, ET25 – 1,12, Redo 2 – 1,13, RT3 – 1,39, Proultra8 – 1,44, E7 – 1,58. Няма статистически значими разлики между К-пилите, ET25 и Redo 2, както и между RT3, Proultra8 и E7 (one-way ANOVA, T-test, $p>0.05$). Ендодонтските ултразвукови накрайници с активен връх и по-малък диаметър работят по-ефективно и запазват кореновия канал по-добре. Заради риска от значителни канални аберации, в извивката на канала и

апикалната зона на прави канали препоръчваме употребата на активни накрайници с диаметър при върха до 0,3мм.

Научни публикации и прояви:

- Шияков КК, Василева РИ. Ефективност на шест ендодонтски ултразвукови накрайници в извивката на кореновия канал. Дентална Медицина 2014.
- Шияков КК, Василева РИ. Ефективност на шест ендодонтски ултразвукови накрайници – апикална зона. Дентална Медицина 2014.
- Shiyakov KK, Vasileva RI. Effectiveness in the curve of eight types of endosonic tips for broken instruments removal. 24th annual Assembly of IMAB, Varna, 15-18.05.2014, poster
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 40/2013 Сравнително изследване на продължителността на употреба на никел-титанови пили с непрекъснатата и реципрочна ротация

Водещ изследовател: Проф. д-р Снежанка Запринова Топалова-Пиринска, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. Ас. д-р Емилия Карова, дм

Базова организация: МУ – София, ФДМ, Катедра „Консервативно зъблечение”

РЕЗУЛТАТИ: Сравнени са продължителността на употреба и кумулативната преживяемост на пилите Wave One с реципрочно движение и на One Shape с непрекъснатата ротация. Обработени са 200 изкуствени и 100 естествени канала, разделени в 6 групи, в зависимост от вида на обработвания канал, използваната система и предварителното създаване на гладък път. Всички пили са използвани до настъпване на счупването им. Резултатите показват, че при обработката на силно извити изкуствени и естествени канали пилите WaveOne са с по-висока средна продължителност на живот и кумулативна преживяемост в сравнение с пилите One Shape. Пилите WaveOne работят с еднаква ефективност и сигурност в силно извити изкуствени и естествени канали, докато пилите One Shape показват по-висока преживяемост при обработката на естествени зъби. Използването на пили с реципрочна ротация, с различни ъгли на въртене по посока и обратно на часовниковата стрелка увеличава съществено продължителността им на живот и ги прави по-сигурни по време на обработката на каналното пространство. Предварителното създаване на гладък път с ротационни никел-титанови пили увеличава преживяемостта на пилите WaveOne и One Shape при обработката на изкуствени и естествени канали. Създаването на гладък път запазва съществуващата тенденция за по-голяма преживяемост на WaveOne инструментите в сравнение с тази на One Shape при работа в различна среда.

Научни публикации и прояви:

- Карова Е, Сн Топалова-Пиринска. Фактори, влияещи върху фрактурирането на ротационните никел-титанови инструменти. I част. Дентална медицина, 95, 2013, №1, 104-110
- Карова Е, Сн Топалова-Пиринска. Фактори, влияещи върху фрактурирането на ротационните никел-титанови инструменти. II част. Дентална медицина, 95, 2013, №2, 181-185

- Karova E, Topalova-Pirinska S. The influence of a glide path on the lifespan of WaveOne reciprocating files. International Journal of Dental Sciences and Research. 2014;2(3), 59-62.
- Karova E, Topalova-Pirinska S. Instrument life of two rotary NiTi single-file techniques with reciprocating and continuous rotation used in curved canals after a glide path creation. J of IMAV 2014 Jan-Jun; 20(1):494-499.
- Karova E, Topalova-Pirinska S. WaveOne and One Shape Files: Survival in Severely Curved Artificial Canals. GJMR:(J) Dentistry and Otolaryngology 2014;14(4):
- Topalova-Pirinska S, Karova E, Stoeva I. Lifespan of two rotary nickel-titanium files with continuous and reciprocating rotation. 19th Congress of BASS, Belgrade, Serbia, 24-27 April 2014, Abstracts PP266, pp 220
- Карова Е, Топалова-Пиринска Сн, Стоева И. Продължителност на употреба на NiTi пили One Shape преди и след създаването на гладък път. XIV Научен конгрес на БЗС, Бургас, 12-14.06.2014, Орална презентация стр. 50
Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 44/2013 Микротвърдост при калциево-силикатни цименти. Сравнително изследване

Водещ изследовател: Доц.д-р Иванка Веселинова Димитрова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Янета Иванова

Базова организация: МУ – София, ФДМ, Катедра консервативно зъболечение

РЕЗУЛТАТИ: Целта на това изследване е да се установи въздействието на симулирани тъканни течности върху микротвърдостта на 3 калциево-силикатни цимента. В цилиндрични полиетиленови форми с диаметър 5 мм и височина 3 мм са приготвени общо 60 образеца от калциево-силикатни цименти, по 20 броя от бял ProRoot MTA, Bioaggregate и Biodentine, разделени в 6 групи по 10 броя. Образците са потопени в симулирани тъканни течности, като при три от групите, по една от всеки материал, след 24 часа престой е измерена микротвърдостта по Verkovich (НВ), а при останалите три групи – след 30 дни. На всеки образец са направени по 12 индентации. Резултати: На 24-я час от престоя в симулирани тъканни течности най-висока микротвърдост показва Biodentine ($0,74 \pm 0,07$ НВ), следван от бял ProRoot ($0,58 \pm 0,14$ НВ), със статистически значима разлика между трите материала ($p < 0,05$). На 30-я ден в СТТ ProRoot достига най-висока микротвърдост ($0,66 \pm 0,30$ НВ), а Biodentine остава на втора позиция ($0,48 \pm 0,07$ НВ). Няма статистически значима разлика между двата калциево-силикатни цимента. След 30 дни престой в симулирани тъканни течности микротвърдостта на Biodentine намалява спрямо тази на 24-я час със статистически значима разлика. И в двата времеви интервала Bioaggregate е с най-ниска микротвърдост, със статистически значима разлика с другите калциево-силикатни цименти. С времето микротвърдостта нараства при бял ProRoot и Bioaggregate. Изключение прави Biodentine, при когото се наблюдава редукция на средната ѝ стойност.

Научни публикации и прояви:

- Kouzmanova, Y, I Dimitrova. Microhardness of calcium silicate-based cements. 24th Annual Assembly of IMAV 15-18 May, 2014, Varna, Bulgaria, Programme, p.10.
- Кузманова Я, И Димитрова. Микротвърдост при калциево-силикатни цименти. Дентална медицина, 2014.
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 42/2013 Динамика при стабилизиране на дентални импланти в зависимост от оперативния метод, оздравителните процеси в алвеолите – от коагулум или след третиране с ксенографти Bio Oss® и Emdogain® и функционалното натоварване /десет месечен in vivo експеримент на кучета

Водещ изследовател: Доц. д-р Ходор Факих, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Жермен Инджова
- Доц. д-р Димитър Сиврев, дм
- Гл. ас. д-р Димитър Йовчев, дм
- Гл. ас. д-р Цветан Чапръзов, дм, Тракийски университет

Базова организация: МУ – София, ФДМ, Катедра по Орална и лицево-челюстна хирургия

РЕЗУЛТАТИ: Цел на експеримента е проследяване на стабилността на импланти поставени по имедиатен, отложен имедиатен и конвенционален протокол, в алвеоли с оздравителен процес от НКР с коагулум или костозаместващи материали. Материал и методи: Поставени са 18 импланти в алвеоли на екстрахирани премолари на долна челюст на 3 кучета.

Стабилността на имплантите е измерена с Osstell ISQ и Periotest M. Резултатите от статистически обработени данни са изчислени с помощта на статистически софтуер GraphPad InStat 3.0. При мониторирането на стабилността се установява сравнително висока първична стабилност. В края на първия месец се измерва нейното намаляване при всяка една от наблюдаваните групи. На третия месец – вторичната стабилност е над нивото на първичната. Постепенно измерваните стойности с двете устройства нарастват, като на етап X+9 нивата на стабилност са съпоставими при различните протоколи и среди, в които са поставени имплантите. Процесът на биологична стабилизация на интраосалните дентални импланти поставени в опитните алвеоли с трансплантирана смес от Bio Oss+Emdogain по метода на НКР е сравнително по-бавен от този, когато имплантите са поставени в контролните алвеоли с оздравителен процес от коагулум и НКР. Измерените стойности за вторична стабилизация с Osstell ISQ и Periotest M между двете групи се изравняват след шест месечен оздравителен период.

Научни публикации и прояви:

- Indjova J, Fakih Kh, Sivrev D, et al. Stability of intraosseous dental implants with guided bone regeneration (in vivo experiment in dogs). Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 2014; 17 (1): 50-60.
- Indjova J, Fakih Kh, Sivrev D, et al. Primary stability of intraosseous dental implants with guided bone regeneration (in vivo experiment on dogs). Oral presentation. 90 years Faculty of

veterinary medicine in Bulgaria, International scientific conference. Stara Zagora, Bulgaria, May 30-31, 2013, p. 46-47

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

Договор 5/2013 Проучване на антиоксидантна активност на пептидни естери на Galantamine

Водещ изследовател: Проф. Данка Петрова Обрешкова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. Иванка Пенчева, дф
- Доц. Бойка Цветкова, дф
- Гл. ас Димитрина Желева-Димитрова, дф
- Гл. ас Добринна Цветкова
- Бранимир Златков, студент

Базова организация: МУ – София, МУ – София, ФФ, Катедра по Фармацевтична химия

РЕЗУЛТАТИ: Антиоксидантната активност е оценена чрез фери – редуциращ антиоксидантен метод чрез измерване на абсорбцията при $\lambda = 593 \text{ nm}$. Естерите притежават антиоксидантен ефект, по – нисък от този на стандарта бутилхидрокситолуен: $(26.85 \pm 0.15) \mu\text{M TE mmol}^{-1}$. GAL – LEU $(22.65 \pm 0.15) \mu\text{M TE mmol}^{-1}$, е по – слабо активен от GAL – VAL $(24.30 \pm 0.30) \mu\text{M TE mmol}^{-1}$. За проучване на радикал – свързващата активност на естерите са приложени ABTS – метод (измерване на абсорбция при $\lambda = 734 \text{ nm}$) и DPPH – метод (измерване на абсорбция при $\lambda = 516 \text{ nm}$). При ABTS: $y = 60.09.x + 0.823$ (GAL – LEU), $y = 238.3.x + 9.585$, (GAL – VAL): $y = 173.1.x + 43.20$ (BHT). Естерите са по – слабо активни: GAL – VAL ($\text{IC}_{50} = 0.17 \text{ mM}$); GAL – LEU ($\text{IC}_{50} = 0.82 \text{ mM}$) от стандарта BHT ($\text{IC}_{50} = 0.039 \text{ mM}$). При DPPH – метода: 1) 1 mM GAL – VAL притежава по – висока радикал – свързваща активност (62.62 %), в сравнение със стандарта 1 mM BHT (47.37 %), 1 mM GAL – LEU (9.89 %), 1 mM Galantamine hydrobromide (4.24 %) и 1 mM Pymadine (0.66 %); 2) 5 mM Galantamine hydrobromide/5 mM Pymadine (20.19 %) оказва по – силно радикал – свързващо действие от 5 mM Galantamine hydrobromide (15.44 %).

Научни публикации и прояви:

- Tsvetkova D, Zheleva-Dimitrova D, Obreshkova D. Estimation of an antioxidant activity of new peptide esters of Galantamine by applying of Ferric reducing antioxidant power (FRAP) method. Compt Rend Acad Bulg Sci. 2013; 66(3):445-50.
- Tsvetkova D, Obreshkova D, Zheleva-Dimitrova D et al. Antioxidant activity of Galantamine and some of its derivatives. Curr Med Chem. 2013; 36(20):4595-4608.
- Obreshkova D. Reactive oxygen species induced neurodegeneration in Alzheimer's disease. Pharmacia. 2013;60(1):71-82.

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

Договор 38/2013 Синтез и свойства на 1,4-заместени пиперазини с потенциална антиоксидантна активност

Водещ изследовател: Проф. Александър Борисов Златков, дф

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Николай Данчев дм
- Проф. Георги Момеков, дф
- Доц. Яна Колева, дх – Университет „Проф. д-р Асен Златаров” - Бургас
- Гл. ас. Мая Георгиева, дф
- Гл. ас. Явор Митков, дф
- Гл. ас. Димитрина Желева-Димитрова, дф
- Ас. Лилия Андонова
- Стефка Панкова, студент

Базова организация: МУ – София, ФФ, Катедра по фармацевтична химия

РЕЗУЛТАТИ: Синтезирани са общо 15 нови производни на пиперазина – безхидрилпиперазини и производни на пиперазина с 3,7-диметилксантинов фрагмент на 4-то място. Структурите им са потвърдени чрез IR и ¹H NMR. За предсказване на потенциалната степен на взаимодействие на новополучените бензхидрилпиперазинови производни с ензима β-секретаза 1 бе използван web-сървърът PharmMapper. От направените експерименти бе установено, че най-важният фармакофорен параметър е хидрофобността на молекулата. От получените резултати може да се заключи, че структури притежаващи 4-7 хидрофобни позиции и ароматен пръстен или четири въглеродни атома в страничната верига са от особен интерес при разработването на пиперазинови производни с потенциална активност към ензима β-секретаза 1. Втората група производни са подложени на *in vitro* скрининг за определяне активността им като антиоксиданти. Установено е, че разликите в химичната структура на съединенията се отразяват на способността им да блокират пероксилни и свободни радикали в *in vitro* системи. Едно съединение проявява най-висока антиоксидантна активност, определена по три метода. Съединенията са изследвани и за липидна пероксидация. Не се наблюдава значително инхибиране на липидната пероксидация за описаната серия съединения, с изключение на същото съединение, като ефекта е сравним с този на позитивната контрола ВНТ. От направените изследвания може да се заключи, че хидроксилната група в структурата е есенциална за антиоксидантните свойства.

Научни публикации и прояви:

- Andonova L, D Zheleva-Dimitrova, M Georgieva et al. Synthesis and antioxidant activity of some 1-aryl/aralkyl piperazine derivatives with xanthine moiety at N4. *Biotech & Biotech Eq* 2014;28(6): 1165–71.
- Georgieva M, Zlatkov B, Zlatkov Al. Synthesis and potential drug target identification, using PharmMapper server for group of amide derivatives of diphenylmethylpiperazine. 1st European Conference on Natural Products: Research and Application. Frankfurt am Main, Germany, September 22 – 25, 2013, 70.

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

Договор 1/2013 Стимулирана продукцията на антиоксиданти флавоноиди в ин витро култури на *Astragalus angustifolius* Lam**Водещ изследовател:** Проф. Илиана Илиева Йонкова, дфн**Членове на изследователския екип:**

- Павлина Апостолова, докторант
- Павлинка Димова, биолог
- Максим Банков, студент
- Гергана Леткарска, студент

Базова организация: МУ – София, ФФ, Катедра по Фармакогнозия и фармацевтична ботаника**РЕЗУЛТАТИ:** За първи път бе проучено влиянието на фитохормони и тяхната комбинация върху растежа на биомаса и продукцията на флавоноиди в суспензионни култури на *A. angustifolius*. Установено бе, че продукцията на флавоноиди е свързана с добър растеж на клетките. Съдържанието на флавоноиди намалява при по-високи концентрации на 2,4 - дихлорфеноксисоетна киселина (2,4 - D). Добавяне на цитокинин стимулира както пролиферацията така и флавоноидната продукция. Кинетинът стимулира флавоноидния биосинтез в ин витро клетки на *A. angustifolius*. След оптимизиране на хранителната среда бе постигната максимално количество флавоноиди - 1.78%. Намерено е максимално количества на Isoquercitrine и Quercitrine в оптимизирана среда. Установено е, че кверцетин притежава антиоксидантни и антипролиферативни ефекти срещу различни туморни клетъчни линии. По тази причина потенциалното използване на кверцетин като превантивен или химиотерапевтичен агент, го правят интересен обект за промишленото производство.**Научни публикации и прояви:**

- Ionkova I, P Pavlinka, Proksch P. Optimization of flavonoid production in *Astragalus angustifolius* Lam., using in vitro cultures, 8th CMAPSEEC on Medicinal and Aromatic Plants, Durres 2014, p. 281

Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.**Договор 3/2013** Ацилфлороглуциноли от българските видове *Hypericum maculatum* Crantz. (Петниста звъника) и *Hypericum aucheri* Jaub. Et Spach (Аухерова звъника) - изолиране, структурно охарактеризиране и изпитване за цитотоксична и антинеопластична активност**Водещ изследовател:** Доц. Параскев Тодоров Недялков, дф**Членове на изследователския екип:**

- Проф. Георги Момеков, дф
- Гл. ас. Димитрина Желева-Димитрова, дф
- Гл. ас. Златина Коканова-Недялкова, дф

Базова организация: МУ – София, ФФ, Катедра по Фармакогнозия и фармацевтична ботаника**РЕЗУЛТАТИ:** Установени са главните ацилфлороглуцинолови съединения в дихлорметановите екстракти от видовете Жълт кантарион: *Hypericum maculatum* и *H. aucheri*. Изолираните вещества са идентифицирани с помощта на спектрални техники (УВ, ИЧ, ЯМР, Мас). От

Hypericum maculatum са изолирани и идентифицирани следните нови природни продукти: (*E*)-4-(3,7-диметилокта-2,6-диенил)-5-хидрокси-2-(3-метилбут-2-енил)-3,6-диоксоциклохекс-1,4-диенил изобутират (НМАС2), (*E*)-2-(3,7-диметилокта-2,6-диенил)-5-хидрокси-4-(3-метилбут-2-енил)-3,6-диоксоциклохекс-1,4-диенил изобутират (НМАС3), (*E*)-4-(3,7-диметилокта-2,6-диенил)-5-хидрокси-2-(3-метилбут-2-енил)-3,6-диоксоциклохекс-1,4-диенил изобутират 2-метилбутаноат (НМАС4) и (*E*)-2-(3,7-диметилокта-2,6-диенил)-5-хидрокси-4-(3-метилбут-2-енил)-3,6-диоксоциклохекс-1,4-диенил изобутират 2-метилбутаноат (НМАС5). За първи път в таксона *H. maculatum* са установени познатите природни продукти хиперполифилин (НМАС1), еректхион А (НМАС6), (*E*)-1-(3-(3,7-диметилокта-2,6-диенил)-2,4,6-трихидроксифенил)-2-метилпропан-1-он (НМАС7), (*E*)-1-(3-(3,7-диметилокта-2,6-диенил)-2,4,6-трихидроксифенил)-2-метилбутан-1-он (НМАС8), 1-(5,7-дихидрокси-2-метил-2-(4-метилпент-3-енил)хроман-8-ил)-2-метилпропан-1-он (НМАС9) и 1-(6,8-дихидрокси-1,1,4а-триметил-2,3,4,4а,9,9а-хексахидро-1*H*-ксантен-5-ил)-2-метилпропан-1-он (НМАС10). От *Hypericum aucheri* са изолирани и идентифицирани два нови природни продукта (*R*)-2,5-дихидрокси-2-изопропил-7-(3-метилбут-2-енилокси)хроман-4-он (НАУ6) и (*R,E*)-7-(3,7-диметилокта-2,6-диенилокси)-2,5-дихидрокси-2-изопропилхроман-4-он (НАУ8). Освен това, е установено за първи път в изследвания таксон наличието на познатите съединения хиперполифилин и еректхион А. А също така в *H. aucheri* се установяват новите вещества НМАС2, НМАС3, НМАС4 и НМАС5, които в процеса на работата по текущия проект са изолирани и идентифицирани първоначално от *H. maculatum*. Новите природни продукти са изпитани за цитотоксична активност върху клетъчни линии К-562, SKW-3, BV-173, EJ, HL-60, HL-60/DOX и MDA-MB. Като IC₅₀ е в границите на 3.80 – 76.96 μМ.

Научни публикации и прояви:

- Nedialkov P, Bücherl D, Momekov G et al. Polyprenylated phloroglucinol derivatives from *Hypericum maculatum* (PI76). 61st International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Muenster (Germany), 1-5 September 2013, *Planta Medica* 2013;79:1199.
- Nedialkov PT, Momekov G, Kokanova-Nedialkova ZK, et al. Polyprenylated Phloroglucinols from *Hypericum maculatum*. *Nat Prod Commun.* 2015; 10(7):1231-5.
Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 33/2013 Изолиране и идентифициране на сапонини и флавоноиди от корените на *Chenopodium bonus-henricus*. Проучване на ефектите на пречистен екстракт от корени на *C. bonus-henricus* и на изолираните от него вещества при модели на индуцирана хепатотоксичност при плъх.

Водещ изследовател: Проф. Стефан Димитров Николов, дфн

Членове на изследователския екип:

- Доц. Параскев Недялков, дф
- Гл. ас. Златина Коканова-Недялкова, дф
- Гл. ас. Румяна Симеонова, дф

- Гл. ас. Магдалена Кондева-Бурдина, дф
- Дона Бойчинова, студент

Базова организация: МУ–София, ФФ, Катедра по Фармакогнозия и фармацевтична ботаника

РЕЗУЛТАТИ: Четири сапонина и три флавоноида, съответно съединения 3-O- α -L-арабинопиранозил-фитолакагенин-28- β -D-глюкопиранозилов естер (Chbhs-01), 3-O- β -глюкуронопиранозил-байогенин-28-O- β -глюкопиранозилов естер (Chbhs-02), 3-O- α -L-арабинопиранозил-байогенин-28-O- β -глюкопиранозилов естер (Chbhs-03), 3-O- β -глюкуронопиранозил-медикагенова киселина-28- β -ксилопиранозил(1 \rightarrow 4)- α -рамнопиранозил(1 \rightarrow 2)- α -арабинопиранозилов естер (Chbhs-04), спинацетин-3-O-[β -апиофуранозил(1 \rightarrow 2)]- β -глюкопиранозил(1 \rightarrow 6)- β -глюкопиранозид (Chbhf-01), 6-метоксикемпферол-O-3-[β -апиофуранозил(1 \rightarrow 2)]- β -глюкопиранозил(1 \rightarrow 6)- β -глюкопиранозид (Chbhf-02) и спинацетин-3-O- β -гензиобиозид (Chbhf-03) са изолирани от корените на *Chenopodium bonus-henricus* L. Структурите на изолираните вещества са идентифицирани чрез различни спектрални методи (1D, 2D NMR, UV, IR, HRMS-ESI). Съединение Chbhs-01 е нов природен продукт. В изолирани плъщи хепатоцити, в комбинация с тетрахлорметан, изолираните сапонини и флавоноиди от корените на *Chenopodium bonus henricus* проявяват добър цитопротективен и антиоксидантен ефект. Ефектите им са подобни на ефектите на флавоноида силимарин – класически хепатопротектор и антиоксидант. Резултатите от това проучване още показват, че метанолния екстракт от корените на *Chenopodium bonus-henricus* L. притежава хепатопротективна и антиоксидантна активност в in viro/in vivo модели при CCl₄ индуцирана с чернодробна токсичност при плъх

Научни публикации и прояви:

- Kokanova-Nedialkova Z, Nikolov S, Nedialkov P et al. Triterpene saponins from *Chenopodium bonus-henricus* roots. 61st International Congress and Annual Meeting of the Society for medicinal Plant and Natural product Research, Münster, Germany, 1-5 September 2013, p 1194.

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

Договор 4/2013 Ефекти на ГАМК-ергични средства върху хипертермичната реакция при експериментален серотонинов синдром у плъхове

Водещ изследовател: Доц. д-р Румен Павлов Николов, дм

Членове на изследователския екип:

- Соня Иванова, химик
- Галина Добревска, биолог
- Йорданка Миткова, студент

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по фармакология и токсикология

РЕЗУЛТАТИ: Серотонинов синдром е възможно да се наблюдава като резултат на предозиране на серотонинергични лекарства или на взаимодействия при комбинирано прилагане на две или повече лекарства, повишаващи синаптичната концентрация на серотонин (5- хидрокситриптамин). Цел на настоящето изследване е установяване ефектите на диазепам, натриев валпроат и вигабатрин върху хипертермичната реакция при експериментален

серотонинов синдром у плъхове. В нашите експерименти беше използван модел на серотонинов синдром предизвикан от приложение на 5-hydroxy-L-tryptophan и clorgyline или от приложение на fluoxetine и clorgyline. По време на експериментите температурата на околната среда се поддържаше 22 ± 1 °C. Телесната температура на животните се мониторира чрез използване на ректални термисторни проби (ТХ-8), свързани към работещ с компютърна програма мултиканален апарат Iso-Thermex 16. След лубрикация с вазелин термисторните проби се въвеждаха ректално на дълбочина 6 см. Предварителното приложение на диазепам (5 mg/kg i.p.), натриев валпроат (300 mg/kg i.p.) и вигабатрин (300 mg/kg i.p.) намалява хипертермичната реакция при експериментален серотонинов синдром у плъхове. Получените резултати са в подкрепа на хипотезата за взаимодействие между ГАМК-ергичната и серотонин-ергичната система в процесите на терморегулация.

Научни публикации и прояви:

- Николов Р. Ефекти на натриев валпроат върху хипертермичната реакция при експериментален серотонинов синдром. Медицински преглед 2014; 50 (2): 45-48.
- Todorov I, I Mitkova, V Stenev, et al. Influence of sodium valproate on hyperthermia induced by experimental serotonin syndrome in rats. XIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, 08-11 May 2014, Abstr. Tribuna Medica, 66, 2014, Suppl. 1, 59.
- Nikolov R, K Yakimova. Effects of GABAergic drugs on hyperthermia in experimental serotonin syndrome. VII National Congress of Pharmacology, Pleven, 17-19 October 2014
Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 21/2013 Експериментални изследвания върху ролята на IL-1 beta и на IL-1R/TLR4 провъзпалителен комплекс в механизмите на неонатална епилепсия и ефектите на Levetiracetam

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

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас.д-р Павлина Гатева
- Ас. д-р Евгений Харитов
- Мадлен Нестерова
- Емануела Стайкова
- Евдокия Василева

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра „Фармакология и токсикология“

РЕЗУЛТАТИ: Проведени са фармакологични изследвания върху плъхове с експериментална епилепсия, създадена чрез еднократно въвеждане на каинова киселина (30 мг/кг). Определено е влиянието на леветирацетам върху гърчовата активност на каинова киселина и върху концентрацията на IL-1 beta в хипокампус. Леветирацетам подтиска ефектите на каинова киселина върху изследваните показатели. Цитокинът IL-1 beta е про-възпалителен медиатор в мозък. Способността леветирацетам да инхибира на концентрациите на IL-1 beta, активирани от каинова киселина е нов факт за възможен механизъм на действие на лекарството върху невровъзпаление в мозък с епилептичен статус.

Научни публикации и прояви:

- Харитов Е, Е Ангелеска, Н Бояджиева. Публикация „Астроцитна дисфункция при епилепсия; Д-р Сп. Лекарска практика, стр. 22-28, бр. 1/2014 г.
- Бояджиева Н, Е Ангелеска, Е Харитов. Сравнително изследване на неонаталните ефекти на levetiracetam и valproic acid върху поведенческите промени и нивата на проинфламаторни цитокини в неонатален каинатен модел на епилепсия. VII Национален Конгрес по Фармакология, 17-19 Октомври 2014 г., Плевен
Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 22/2013 Изследвания върху експресията на NADPH-d в UVB стимулирана кожа на експериментални модели на хипотиреоидни мъжки плъхове

Водещ изследовател: Доц. Д-р Жоржета Стоянова Бочева, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Бойчо Ланджов, дм
- Д-р Мария Вълчева-Трайкова, дх

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по фармакология и токсикология

РЕЗУЛТАТИ: С настоящият проект установихме, че състоянието на хипотиреоидизъм намалява активността на прооксидантните ензими -NOS и ксантинооксидаза в кожата на плъхчета, в сравнение с нормотиреоидните контроли. При хипотиреоидният модел беше отчетено също и намаляване на количеството на свободните радикали, но значително беше повишена тъканната увреда, в сравнение с контролата. Голямата тъканна увреда на кожата при състояние на хипотиреоидизъм може да се свърже основно с компрометирана антиоксидантна защита. След облъчване на хипотиреоидните животни беше наблюдавана още по-голяма тъканна увреда, не само в сравнение с тази на необлъчениите контроли, но и в сравнение с тази при облъчените нормотиреоидни животни. Очевидно е, че облъчването със SSUV на фона на хипотиреоидизъм, постигнат чрез тиреостатика Propylthiouracil, води до повишаване на риска за увреда на кожата, в сравнение със същия риск при нормотиреоидни животни.

Научни публикации и прояви:

- Bocheva G, Valcheva-Traykova M, Landzhov B. Alteration of NADPH-d activity in the skin of hypothyroid and solar simulated UV-irradiated rats. VII Национален конгрес по фармакология гр. Плевен, 17–19 октомври 2014.
- Valcheva-Traykova M, Bocheva G. Effect of solar simulated UV radiation on the free radicals formation in hypothyroid rat liver. VII Национален конгрес по фармакология гр. Плевен, 17–19 октомври 2014.
- Valcheva-Traykova M, Traykov T, Bocheva G. Interaction of Propylthiouracil with model systems generating superoxide radical. VII Национален конгрес по фармакология гр. Плевен, 17–19 октомври 2014.
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 34/2013 Проучване върху токсичността на наноразмерни лекарство-доставящи системи в черен дроб *in vitro* и *in vivo***Водещ изследовател:** Доц. Вирджиния Йорданова Цанкова, дф**Членове на изследователския екип:**

- Проф. Николай Данчев, дм
- Гл. ас. Румяна Симеонова, дф
- Гл. ас. Магдалена Кондева-Бурдина, дф
- Гл. ас. Борислав Цанков, дф,
- Стоян Дириманов, докторант

Базова организация: МУ–София, ФФ, Катедра по Фармакология, фармакотерапия и токсикология

РЕЗУЛТАТИ: След интравенозно, перорално или дермално приложение на наночастици, те кумулират основно в черния дроб. Въпреки, че различните наноматериали се изследват като потенциални лекарство-доставящи системи, все още информацията за възможната им хепатотоксичност е недостатъчна. Цел на проекта бе проучване на цитотоксичността и прооксидантните ефекти на мезопорести силициеви наночастици МСМ-41 и на полицивтерийонен съполимер (р (VA-KO-DMAPS) в черен дроб *in vitro* и *in vivo*. Резултатите, получени от стандарния МТТ – тест и оценка на освобождаването на ензима LDH показват, че МСМ-41 и р (VA-KO-DMAPS), не са цитотоксични в изолирани хепатоцити на плъх и човешка хепатомна линия HepG2 (в концентрации до 100 mcg/ml). Повишаването на концентрациите до 500 mcg/ml се наблюдава дозозависимо повишение в цитотоксичността *in vitro*. Обвиването с полимер (карбопол) понижава цитотоксичността на силициевите наночастици в HepG2 клетки *in vitro*. Тези ефекти са в съответствие с вътреклетъчните нива на оксидативен стрес, определени чрез изчерпване на редуцирания глутатион и на малондиалдехид, което показва, че оксидативният стрес може да играе ключова роля в индуцирането на цитотоксичност при по-високи дози. Не е установена токсичност в черен дроб *in vivo*, тъй като не са наблюдавани статистически значими промени в нивата на чернодробните антиоксидантни ензими, и в биомаркерите ALAT и ASAT. Проучването показва, че и двата изследвани наноматериала - МСМ-41 и р (VA-KO-DMAPS) не са хепатотоксични в дози до 100 mcg/ml. Тези резултати дават практическа полза при избора на подходящата концентрация за биосъвместимите наноматериали, за приложение като лекарство-доставящи системи.

Научни публикации и прояви:

- Tzankova V. Cytotoxicity evaluation of inorganic silica nanoparticles used as drug carriers, Workshop “Synthesis and Characterization of Nano-materials”, April 2014, Borovetz, Bulgaria.
- Tzankova V, R Simeonova, M Kondeva-Burdina, V Vitcheva. Effects of single and repeated oral administration of mesoporous silica nanoparticles in Wistar rats, EUROTOX 2014, September 2014, Edingurgh, UK.
- Tzankova V, C Gorinova, B Tzankov, et al. Toxicological characterization of silica nanomaterials as drug delivery systems *in vitro*. VII National congress of Pharmacology, October, 2014, Pleven, Bulgaria.

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

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2012”

Договор 55/2012 Проучване на ролята на RELN гена в патогенезата на отосклерозата

Водещ изследовател: Проф. д-р Диана Петрова Попова, дмн

Членове на изследователския екип:

- Гл. асистент д-р Орлин Стоянов
- Доц. Радка Кънева, дб
- Дарина Качакова, докторант

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по УНГ болести, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“

РЕЗУЛТАТИ: Отосклерозата е честа форма на прогресивна загуба на слуха, характеризираща се с абнормено костно ремоделиране на отичната капсула. Етиологията на това заболяване все още не е изяснена, но се знае, че както фактори на средата, така и генетични фактори оказват влияние. За да се идентифицират генетичните фактори, водещи до отосклероза е необходимо провеждането на големи асоциативни проучвания, включващи различни популации. До този момент има малко на брой проучвания оценяващи ролята на полиморфни варианти в RELN и BMP2 за развитието на отосклероза. В хода на това изследване бяха привлечени 58 пациенти чрез Университетска болница „Царица Йоанна -ИСУЛ” (19 пробанди с отосклероза с техни близки родственици и 11 пациента без родственици). От кръвта беше получена ДНК. Част от този материал използвахме за генетичен анализ. Постави се началото на ДНК банка от пациенти с отосклероза и техни родственици в Центъра по молекулярна медицина, МУ-София. За да се осъществи проучване от типа случаи-контроли, в анализа бяха включени пробанди с отосклероза без техните родственици и 100 контроли, от които 50 мъже и 50 жени с български етнически произход. Все още е трудно да се направи заключение, че полиморфизмите в RELN или BMP2 са асоциирани с отосклерозата, тъй като все още няма достатъчно на брой проучвания в различни популации. До този момент българската популация не е била изследвана и това е началото на оценяването на ролята на полиморфизмите в тези два гена за развитието на отосклероза при българските пациенти. Получените от нас статистически значими резултати за полиморфните варианти rs39374 и rs39395 в RELN, и rs3178250 в BMP2 са в съгласие с литературните данни. Статистически значими резултати не получихме за останалите изследвани полиморфизми, показали асоциация в предходни проучвания, вероятно поради малката група от изследвани пациенти и контроли.

Научни публикации и прояви:

- Stoyanov O, Todorov S, Popova D. Genetical aspects in otosclerosis pathogenesis. XIII Belinov Symposium, 28-30 September 2012, Golden Sands, Bulgaria, p.60
Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на СМН.

Договор 16 /2012 Полиморфизми на кортикостероидния и прогестероновия рецептор при пациентки със системен лупус еритематодес**Водещ изследовател:** Проф. д-р Златимир Господинов Коларов, дмн**Членове на изследователския екип:**

- Проф. Рашо Рашков, дмн
- Д-р Добромир Танев
- Доц. Алексей Савов, дб
- Силвия Андонова
- Гл. Ас. Ралица Робева, дм

Базова организация: МУ–София, Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски” ЕАД,

РЕЗУЛТАТИ: Невроендокринно-имунната система има съществено значение за възникването на автоимунните заболявания, както и в частност за развитието на системен лупус еритематозус (СЛЕ). Кортикостероидите и прогестеронът са известни като естествени имunosупресори, но въпреки това ролята на полиморфизмите на техните рецептори за развитието на СЛЕ не е проучена. Затова нашето проучване си постави за цел да изясни ролята на PROGINS хаплотипа, както и на ER22/23ЕК и VcII полиморфизмите на кортикостероидния рецептор при лупус. Бяха изследвани 115 жени със СЛЕ и 105 здрави контроли. PROGINS вариантът (Alu insertion) беше установен при 15.45% от изследваните жени. Не се установиха значими различия в генотипните честоти на PROGINS хаплотипа между пациентите със СЛЕ и контролната група. Наличието на PROGINS полиморфизма не беше значимо свързано с ACR критериите, тежестта на автоимунното заболяване или използваните терапевтични схеми. Кортикостероидният ER22/23ЕК рецепторен полиморфизъм се срещаше по-често при пациенти с лупус отколкото при здравите жени, като полиморфният алел беше значимо по-чест при вторичен синдром на Съогрен. Кортикостероидният VcII рецепторен полиморфизъм беше свързан със значими имунологични нарушения при болните с лупус. Необходими са по-големи мултиетнически проучвания, както и мета - анализи, за да може да се установи специфичното влияние на кортикостероид рецепторните полиморфизми за патофизиоло-гичните механизми и клиничните особености на автоимунните заболявания.

Научни публикации и прояви:

- Tanev D, Andonova S, Savov A, et al. PROGINS progesterone receptor polymorphism in healthy women and patients with systemic lupus erythematosus. Bulgarian Medicine 2013;3(4):4-9.
- Andonova S, Tanev D, Savov A, et al. PROGINS progesterone receptor polymorphism in systemic lupus erythematosus. The European Human Genetics Conference, Milan, Italy, May 31 - June 3, 2014.

Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.**Договор 48/2012 Диференциран подход в лечението на ранния ревматоиден артрит****Водещ изследовател:** Проф. д-р Румен Малинов Стоилов, дм**Членове на изследователския екип:**

- Д-р Силвия Маринчева
- Гл. ас. д-р Цветанка Петранова
- Ас. д-р Ива Първова-Христова
- Доц. д-р Симеон Монов, дм
- Проф. д-р Искра Алтънкова, дмн
- Доц. д-р Доброслав Кюркчиев, дм
- Гл. ас. д-р Екатерина Иванова-Тодорова
- Д-р Боряна Тодорова

Базова организация: МУ – София, Катедра вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Клиника по ревматология

РЕЗУЛТАТИ: Анализирани са данните на общо 86 визити проведени при 52 пациента на средна възраст $49,51 \pm 14.75$ г. Съотношението мъже:жени е 1:4. Анализът показва най-често съвпадение между клинични и ехографски данни за големи стави, както и за втора и трети МКФ и ПИФ стави на ръце, както и втора и пета МТФ стави на долни крайници, като в посочените малки стави е налице и корелация между полуколичествената оценка и клиничната изява на оток и болка. Кумулативните PD-скор и синовит-скор за всички 66/68 стави на горни и долни крайници корелират помежду си. Вероятно липсата на корелация между кумулативните ехографски данни за синовит и PD и клиничните прояви на болестта, както и с лабораторните показатели за възпалителна активност са следствие на голямата честота на несъвпадение между тези показатели за малки стави на ръце и стъпала с изключение на втора и трета МКФ стави и втора и пета МТФ стави на стъпала. Статистически значима връзка се установява само между RF-IgM в норма спрямо повишение на концентрацията му над 3 пъти над нормата и клинични и ултразвукови показатели за активност. Получените резултати определят ставната ехография на специфични 14 стави като чувствителен метод за проследяване на болестна активност на РА при пациенти с ранен артрит. В анализиранията група болни едно единствено анти тяло показва корелация с ехографската оценка – РФ – IgM.

Научни публикации и прояви:

- Маринчева С, Стоилов Р, Маринчев А. Ултразвуково изследване специфических зон суставов у больных ранним ревматоидным артритом. Юбилейной конференции ревматологов, посвященной 55-летию ФГБУ „НИИР им. В. А. Насоновой“ РАМН, Москва 1-4 Октября 2013 г.
- Маринчева С, Р Стоилов. Сонографска оценка на пациенти с ранен и много ранен артрит. XVI национален конгрес по ултразвук в медицината. Пловдив 7-9 Ноември 2013.
- Маринчева С, Стоилов Р. Клинична и ултразвукова характеристика на пациенти с ранен артрит сред българската популация. Българо-Руски симпозиум. Плевен 10-12 Април 2014.

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

Договор 22/2012 Изследване на регулаторни и ефекторни цитокини на Th17 субпопулация клетки в лигавицата на гастроинтестиналния тракт и ролята им във възпалителните чревни заболявания

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

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Искра Алтънкова, дмн, УБ Лозенец
- Проф. Спаска Станилова, дбн, Тракийски Университет, гр. Стара Загора
- Проф. д-р Зоя Спасова, дм
- Доц. д-р Ирена Манолова, дм, Тракийски Университет, гр. Стара Загора
- Асист. д-р Екатерина Иванова-Годорова
- Д-р Цветелина Великова, докторант

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД,

РЕЗУЛТАТИ: Изследвахме генната експресия на цитокините IL-17A, IL-6 и TGFβ1 във възпалена и подлежащата ѝ нормална лигавица на 37 пациента с хронични възпалителни чревни заболявания (ХВЧЗ) – 23 с улцерозен колит (УК) и 14 с болест на Крон (БК) и в нормалната лигавица на 12 лица без ХВЧЗ чрез сравнителен количествен PCR в реално време (qRT-PCR). Паралелно изследвахме белтъчното ниво на IL-17A и TGFβ1 в биопсични екстракти и серуми на пациентите с ХВЧЗ и лицата без ХВЧЗ чрез ELISA метод. Всички изследвани гени бяха с повишена експресия във възпалената мукоза в следния ред, съобразно стойността на RQ (relative quantification): IL-6 > TGFβ > IL-17A. Генната експресия на IL-6 беше сигнификантно по-висока във възпалената мукоза в сравнение с прилежащата ѝ нормална лигавица при пациентите с ХВЧЗ (p=0.03), по-висока спрямо експресията при контролната група лица– за УК (p=0.000) и БК (p=0.000), а експресията на TGFβ беше повишена само при пациентите с БК в сравнение с контролната група лица (p=0.041). IL-6 и TGFβ бяха свръхекспресирани (RQ>10) в незасегнатата лигавица на пациентите с ХВЧЗ в сравнение с лигавицата на контролната група лица. Нивата на IL-17A серума, както и на TGFβ в серума и в биопсичните екстракти на пациентите с ХВЧЗ бяха повишени, но не открихме корелация с генната експресия или клиничната активност.

Научни публикации и прояви:

- Великова Ц, Алтънкова И. Роля на Th17-лимфоцитната субпопулация при възпалителните чревни заболявания. Годишник на Българска асоциация по клинична имунология 2014. 23-29 стр.
- Mladenova T, Karakolev I, Spassova ZA, et al. Expression of mRNA specific cytokine profiles in the colonic mucosa of patients with IBD. FALK Symposium №188: Inflammatory bowel disease: Microbiota versus the barrier, Stuttgart, Germany, 07-08.06.2013.
- Velikova T, Karakolev I, Spassova Z, et al. Overexpression of the regulatory cytokines` mRNA in inflamed colonic mucosa of patients with Inflammatory Bowel Disease. 5th EFIS-EJI South East European Immunology School (SEEIS 2013), 20-23.09.2013, Sofia, Bulgaria
- Velikova T, Karakolev I, Spassova Z, et al. Upregulation of mRNA Cytokine Expression Profile in Inflamed Colonic Mucosa of Patients with Inflammatory Bowel Disease. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences 2013, vol. 66 (12): 1769-1776.

- Velikova T, Karakolev I, Spassova Z, et al. Th17 Specific Gene Expression Profile in Patients with Inflammatory Bowel Disease. XIII - ICMS– 08-11.05.2014.
- Velikova T, Karakolev I, Spassova Z, et al. Differences in gene expression profile in IBD patients treated with 5-ASA and immunosuppressive drugs. Falk Symposium 192: Inflammatory Bowel Disease: Thinking out of the box, 30-31.05.14, Paris/France
- Jordanov S, Belinski E, Velikova T, et al. mRNA and Protein Expression of TGFbeta1 in Inflamed Mucosa of Inflammatory Bowel Disease Patients. 25th European Students Conference - Rethinking Medical Research. Berlin, Germany (17-20.09.14.)
Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 8/2012 Алергичен риносинусит и бронхобструкции в детска възраст

Водещ изследовател: Проф. д-р Димитър Темелков Костадинов, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Албена Спасова

Базова организация: МУ – София, МФ, Клиничен център по Белодробни Болести, УСБАЛББ „Света София”, Детска клиника

РЕЗУЛТАТИ: Ранната диагностика и лечение на децата с алергичен ринит (AR) са от значение с цел да се осигури по-високо качество на живот и да спре прогресията до астма. Това изследване има за цел да се оцени ефективността на определянето на серумните нива на ЕСР при деца с респираторни алергии. В нашето изследване 50 пациента с клиника на алергичен ринит са разпределени в следните три групи: в Група 1 са включени деца с алергичен ринит (n = 15, 30%), Група 2 деца с неалергична ринит (n = 12, 24%) и група 3- неалергична ринит с еозинофилия синдром (n = 23, 46%). При всеки пациент е изследван ЕСР в серум, кожно алергични проби, еозинофилия в назален секрет и общ IgE. Серумните нива на ЕСР бяха измерени чрез имунна методика (Pharmacia CAP). Пациентите с астма и ринит, имат по-високи стойности на общ IgE спрямо тези само с алергичен ринит. Няма статистически значима разлика в нивата на ЕСР между трите групи, въпреки че средната концентрация на ЕСР е по-висока при астматичите с алергичен ринит. Установихме, че степента на алергичното възпаление при алергичния ринит с астма може да повлияе на серумните нива на ЕСР.

Научни публикации и прояви:

- Спасова А. Диагностична стойност на серумния ЕСР като маркер за алергично възпаление при деца с респираторни алергози. Под печат в списание „Български медицински журнал”
- Спасова А. Патогенетични фактори на еозинофилното възпаление при бронхиална астма. Български Медицински Журнал 2013;3
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 59/2012 Въвеждане на мутационен скрининг за транскрипционните фактори POU1F1 (PIT-1), HESX1, SOX3 при пациенти с вроден хипосоматотропизъм: пилотен проект

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

Членове на изследователския екип:

- Д-р Ани Аройо, докторант
- Даниела Дачева, докторант
- Шина Пашова, докторант, БАН
- Д-р Атанаска Миткова, дм
- Доц. Радка Кънева, дбн,
- Чл.-кор.проф. Ваньо Митев, дм, дбн
- Ганка Динева, дбн

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по Педиатрия, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, лаборатория „Скрининг и функционална ендокринна диагностика“

РЕЗУЛТАТИ: Участниците в настоящото изследване бяха подбрани между 98 пациенти с нисък ръст. Критерии за включване: *облигатен* – вроден дефицит на РХ, допълнителни: МТД, хипоплазия на аденохипофизата и други отклонения от ЯМР на хипоталамо-хипофизарната област. Критерии за изключване: придобит МТД; установени PROP1 мутации. 49 пациенти бяха селектирани като кандидати за изследване на транскрипционните фактори (ТФ) POU1F1, HESX1, SOX3. Методи: фенотипна характеристика, базирана на: ауксология, костна възраст, хормонални изследвания (GH, TSH, fT4, Prl, LH, FSH, Т, Е2 чрез Delfia®, IGF1 и ВРЗ, cortisol чрез ELISA); молекулярно генетичен анализ на екзон 1-6 на POU1F1, екзон 1-4 на HESX1 и единствения екзон на SOX3. Всички 49 пациента (15 момичета; 34 момчета, средна възраст 16.1 ± 10.3 години) бяха анализирани за мутации в POU1F1. HESX1 за HESX1 -16 (10 момичета и 6 момчета) на средна възраст 16.3 ± 11.1 години. За SOX3 - 23 пациенти на средна възраст 14.7 ± 9.8 години. От тях 35 пациенти са изследвани само за POU1F1 и 2 – за SOX3. При 7 пациента са изследвани POU1F1 и SOX3, а при 9 HESX1 и SOX3 Трите ТФ са изследвани при 7 пациента. Не се установиха мутации в нито един от ТФ. Заключение: вроденият МТД, дължащ се на мутация в гените на POU1F1, HESX1 и SOX3, е значително по-рядко срещан от PROP1-мутациите при български пациенти. Следователно, мутационната стратегия при вроден МТД трябва да изключи първо мутация в PROP1; При негативен резултат е показан панела POU1F1, HESX1 и SOX3. Въведените методи дават възможност както за бъдещото им рутинно прилагане при по-голям брой пациенти, така и за разширяване на панела от ТФ чрез методите на next generation sequencing.

Научни публикации и прояви:

- Aroyo A, I Stoeva, D Dacheva, et al. Screening for POU1F1 mutations among Bulgarian patients with congenital hyposomatotropism, Horm Res, 2013, suppl 1, 317-318
Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 23/2012 Диагностична стойност на контраст усилената ехография в диагнозата на възпалителни бъбречни заболявания, бъбречни тумори и бъбречна исхемия

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

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Борис Богов, дм
- Проф. д-р Чавдар Славов, дмн
- Проф. д-р Васил Хаджидеков, дм
- Д-р Тая Цочева, докторант

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, Клиника по Нефрология

РЕЗУЛТАТИ: Въпреки широките си възможности триплекс ехографията има и редица ограничения: неясно разграничаване на тъкани с подобна или близка ехогенност, неясно изобразяване на най-малките кръвоносни съдове и на съдове с бавен кръвоток. Чрез ултразвуковите контрастни средства се увеличава видимостта на съдовото русло. Това позволява по-добра оценка на микро- и макроциркулацията в зоната на интерес. При 7.7% от пациентите с КУЕ се доказва огнищен пилеонефрит (липса на контрастиране в зоната на интерес). 34 пациенти са с бъбречни тумори като при 26.5% от тях се диагностицира злокачествено образуване с КУЕ, което бе потвърдено и с КАТ. При 2.9% от болните с КУЕ имаше съмнение за бъбречно клетъчен карцином (хетерогенно контрастиране, перилезионна капсула), докато с КАТ се доказва ангиомиолипом. При 50.8% от бъбречните тумори - от триплекс ехографията имаше съмнение за неоангиогенеза, докато с КУЕ и КАТ се доказва доброкачествен тумор - кортиаклен възел/киста. При 5.2% от всички пациенти е установена бъбречна исхемия, като КУЕ диагнозата на тромбозата на вена реналис бе затруднена от наличието на хипоконтрастна формация, обхваща и бъбречния хилус. Резултатите показват, че чувствителността на КУЕ за диагнозата на доброкачествени бъбречни лезии е 100%.

Научни публикации и прояви:

- Tsocheva T, Djerassi R, Vlahova A, et al. The value of imaging methods in the diagnosis of the renal cell carcinoma combined with renal tuberculosis. Maced. J. Med. Sci. 2013;6(4):428-430
- Цочева Т, Джераси Р, Богов Б, и др. Образни методи на изследване в диагностиката на бъбречните тумори. XV конгрес по Ултразвук в медицината, гр. Велико Търново, 12-14 октомври 2012. стр 25-26.
- Tsocheva T, Djerassi R. For which renal tumors contrast enhanced ultrasonography is preferred and sufficient imaging method for diagnosis. 25th Congress of EFSUMB. Stuttgart 9-12 October 2013. S 16

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

Договор 47/2012 Приложение и оценка на вируслогичен мониторинг за *Human Polyomavirus 1* (вирус ВК) при бъбречно трансплантирани пациенти

Водещ изследовател: Проф. д-р Емил Паскалев Димитров дмн

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Валентин Владимиров, дм
- Д-р Илия Цеков, ВМА
- Гл. ас. д-р Методи Кунчев, дм - ВМА

- Д-р Цветан Лазаров

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по Нефрология, УМБАЛ “Александровска” ЕАД, Клиниката по нефрология и трансплантация

РЕЗУЛТАТИ: Бе избран и адаптиран комплексен подход за вирусологично проследяване при бъбречно-трансплантирани пациенти. Периодично бяха събирани и изследвани уринни проби от 22 бъбречно-трансплантирани лица: 17 мъже и 5 жени, както и серумни проби при двама от пациентите. След екстракция на нуклеинови киселини и ензимно подобрена полимеразна верижна реакция за амплификация на участък от вирусния геном бе извършвана сравнителна полу-количествена оценка на изходния вирусен товар и анализ на всеки конкретен резултат. Това позволи точна оценка на състоянието на трансплантираните болни като част от комплексен алгоритъм за проследяване. Резултати бяха разглеждани в съответствие с общите клинично-лабораторни данни. При двама от пациентите с положителен вирусологичен резултат с голяма количествена характеристика, с нарушения в лабораторните показатели (повишен креатинин и/или урея), както и с клинични симптоми (фебрилитет, субфебрилитет, астено-адинамия) бе изискана и изследвана и серумна проба. Резултатът от серумното изследване не показва наличие на ВК вирус над предлагания в световната литература праг от 10 000 копия. Въпреки това тези пациенти бяха проследени с повишено внимание. Изследването на урина с последваща оценка на вирусния товар е лесен и бърз скринингов подход като позволява бърза интерпретация и навременна намеса при проследяване на пациентите.

Научни публикации и прояви:

- Кълвачев З, Цеков И, Владимирова В и др. Активност на Човешкия полиомен вирус ВК при бъбречнотрансплантирани пациенти, Медицински Преглед 2012;48(4):46-50. Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 50/2012 Ехокардиографска оценка и циркулиращи маркери за клапна фиброза при пациенти с пролактином на продължително лечение с допаминови агонисти

Водещ изследовател: Проф. д-р Сабина Захаријева Захаријева, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Сабина Захаријева, дмн
- Гл.ас. д-р Атанаска Еленкова, дм
- Доц. д-р Илиана Атанасова, дм
- Проф. д-р Георги Кирилов, дмн
- Гл.ас. Здравка Абаджијева
- Гергана Тодорова-Николова, химик
- Мария Михайлова, биолог

Базова организация: МУ–София, МФ, Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология (КЦЕГ); УСБАЛЕ ”Акад. Иван Пенчев”

РЕЗУЛТАТИ: Лечението с Cabergoline и Bromocriptine (допаминови агонисти с доказан агонистичен ефект върху 5-HT_{2b} рецепторите) в конвенционални дози и продължителност съобразно съвременните препоръки при пролактином не е свързано с повишен риск от

клинично значими клапни регургитации, но е възможно да определя повишен риск от субклинична клапна фиброза (СКФ). Установи се силна нелинейна корелация между тежестта на СКФ както с кумулативната доза, така и с продължителността на лечението при лекуваните пациенти с двата медикамента. Левокамернтата маса, представена като индекс (ЛКМи), времето на изоволуметрична релаксация (ВИВР) и систолното пулмонално артериално налягане (СПАН) бяха сигнификантно по-високи при лекуваните с Vismoscriptine и несигнификантно по-високи в групата на Cabergoline в сравнение с нелекуваните болни и здравите контроли. Тези резултати могат да бъдат спекулативно обяснени с известната агонистична активност на двата препарата и по отношение на 5-HT_{1b}-рецепторите, които са силно експресирани в пулмоналната артерия и нейните клонове, коронариите и миокарда. Следователно, ехокардиографското проследяване на потенциално рисковите пациенти трябва да бъде фокусирано не само върху сърдечния клапен апарат, но също да включва измерване на СПАН и оценка на левокамерната морфология и функция. TGF- β_1 , MMP-2 и Fetuin A не могат да бъдат използвани като циркулаторни маркери за клапна фиброза и калцификация при лекуваните с ДА пациенти с пролактином, но TGF- β_1 може да се окаже надежден серумен маркер за инвазивност при тези тумори.

Научни публикации и прояви:

- Elenkova A, I Atanassova, G Kirilov, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF- β_1) is not reliable biomarker for valvular fibrosis but could be a potential serum marker for invasiveness of prolactinomas (pilot study). Eur J Endocrinol 2013 Jul 29;169(3):299-306.
- Еленкова А. Ехокардиографски промени при пациенти с пролактином при продължително лечение с допаминови агонисти. Форум Ендокардиология и кардиоендокринология, RIU Правец, 5-7.04.2013г.
Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 51/2012 Изследване на съвременни костно-метаболитни маркери при пациенти със синдром на дефицит на растежен хормон от туморен и нетуморен произход

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

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Сабина Захариева, дмн
- Д-р Ивайла Узунова, докторант

Базова организация: МУ – София, МФ, Клиничен център по ендокринология и геронтология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев” – ЕАД

РЕЗУЛТАТИ: Сред пациентите с ДРХ не бяха регистрирани сериозни отклонения в рутинните серумни биохимични показатели на Са-Р обмяна (Са, Р, алкална фосфатаза). Установи се обаче изключително висока честота на Витамин Д дефицит и недостатъчност (96.8%), което дава основание определянето на Витамин Д статуса и коригирането му (при необходимост) да бъде препоръчано при всички пациенти с ДРХ. Отклонения в КМП бяха диагностицирани посредством двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия на прешленни тела и фемур при повече от половината изследвани пациенти (56.8%), без разлика по пол, време на изява на ДРХ и точка на измерване (прешленни тела или фемур). Изследването на специфичните костно-

метаболитни маркери остеопонтин и остеокалцин показва ниски стойности и за двата показателя, което кореспондира с характерния за хипосоматотропизма нисък костен turn over. Получените резултати обаче не дават основание тези биомаркери да бъдат приети като достатъчно надеждни за установяване на нарушенията в костния метаболизъм при лицата с ДРХ. Препоръчван метод за диагностика остава остеодензитометрията, която следва да бъде извършвана при възможно най-голяма част от пациентите предвид голямата честота на намалена КМП при тях.

Научни публикации и прояви:

- Uzunova I, Kirilov G, Zacharieva S. Extremely High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Adult Patients with Growth Hormone Deficiency. 7th International Congress of the GRS and IGF Society. Singapore. 15th-18th of October 2014
- Uzunova I, Kirilov G, Zacharieva S. Serum Markers of Bone Turnover in Bulgarian Patients with Growth Hormone Deficiency. 7th International Congress of the GRS and IGF Society. Singapore. 15th-18th of October 2014

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

Договор 13/2012 Сравнително проучване активността на слюнчената алфа-амилаза на бременни с и без преекламписия като маркер за симпатикова активност при спинална анестезия за Цезарово сечение

Водещ изследовател: Проф. д-р Силви Любчов Георгиев, дм

Членове на изследователския екип:

- Д-р Гергана Николова

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по Анестезиология и Интензивно лечение, УСБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД

РЕЗУЛТАТИ: Артериалното налягане се регулира чрез съдовия тонус от симпатикуса и субстанции, произведени от ендотела. Валидиран маркер за симпатиков тонус е активността на слюнчената α -амилаза. В настоящото проучване си поставихме за цел да оценим симпатиковия тонус при бремените чрез неинвазивния маркер слюнчена α -амилаза. В проучването са включени 100 бременни жени, които са клас I-III по ASA, при които е осъществено оперативно родоразрешение чрез планово Цезарово сечение. Обособени са две групи пациенти- група I от бременни с преекламписия и група II – контролна група от бременни без преекламписия. От всяка пациентка се вземат по две проби слюнка- в болничната стая и в операционната зала. Активността на ензима се определя спектрофотометрично. Средните стойности на α -амилазата при бременните с преекламписия са по-големи от тези на бременните без преекламписия. Установихме, че между бременни с преекламписия и без преекламписия практически няма разлика в изчислената биологична вариабилност на ензима (53,01% и 52,30%). Установихме значима корелационна зависимост ($R=0,561$) между систолното артериално налягане и α -амилазата при бременните с преекламписия. Оценката на съдовия тонус чрез използването на неинвазивен маркер като слюнчената α -амилаза ще позволи изграждането на оптимален алгоритъм на поведение към тази рискова категория бременни.

Научни публикации и прояви:

- Огнянова Г, С Георгиев, И Смилов. Някои аспекти на анестезията при бременни с прееклампсия. *Анестезиология и интензивно лечение*. 2013;1:58-60.
 - Огнянова Г, С Георгиев, И Смилов. Симпатиков тонус при бременни с прееклампсия. *Анестезиология и интензивно лечение*. 2013;1:56-57.
 - Огнянова Г, С Георгиев, И Смилов. Хипотензия и хидратиране при спинална анестезия за Цезарово сечение. *Акушерство и гинекология*. 2013;3:69-72.
- Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 2/2012 Разработване на имунохимичен ELISA метод за изследване на плазмените нива на **Hepcidin** - ключов регулатор на обмяната на желязото

Водещ изследовател: Проф. Д-р Камен Николаев Цачев; дмн

Членове на изследователския екип:

- Доц. Бисера Атанасова, дм
- Д-р Виктор Манолов
- Д-р Милена Велизарова, дм
- Доц. Евгений Хаджиев, дмн

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология; УМБАЛ „Александровска” ЕАД, Централна клинична лаборатория

РЕЗУЛТАТИ: В рамките на проекта е валидиран имунохимичен ELISA метод за количествено определяне на серумни нива на хепсидин при Българската популация според специфичните изисквания за въвеждане на нов метод в клинично-лабораторната практика. Определена е неговата аналитична надеждност чрез доказване на: а) аналитичен обхват с помощта на стандарт, който представлява рекомбинантен човешки хепсидин с прицелна стойност 16 µg/l, определена с метод от много висок метрологичен клас – WCE-TOF MS (Laboratory of Genetic, Endocrine and Metabolic Diseases; Dept. of Labor. Medicine, Radboud University Medical Centre; Nijmegen, Холандия; б) граница на откриване на метода (limit of detection, LoD, 0.022 µg/l); в) верифициране точността на получената крива чрез low level of quantification (LLOQ, с CV% = 7.8), middle level of quantification (MLOQ, с CV% = 4.8) и upper level of quantification (ULOQ, с CV% = 3.8); г) невъзпроизводимост в серия и между различните аналитични серии, с получени CV% близки до обявените от производителя; д) достоверност на метода с похвата recovery и получен CV% 96.5 - 97.6. Определени са референтните граници на серумен хепсидин за Българската популация, 3.052 µg/l – 37.750 µg/l. До този момент това не е правено в клинично-лабораторната практика у нас. Установи се корелационна зависимост $r = 0.392$ между хепсидин и феритин; $r = 0.224$ между хепсидин и процентно трансфериново насищане; $r = -0.111$ между хепсидин и трансферин и $r = 0.338$ между хепсидин и хемоглобиново съдържание в ретикулоцити при статистическа значимост $p < 0.001$. Въвеждането на рутинен метод за определяне на серумен хепсидин дава възможност за значително подпомагане на клиничната практика при диагностика и терапия на нарушения в обмяната на желязото при състояния на дефицит и натрупването му в организма.

Научни публикации и прояви:

- Манолов В, Атанасова Б, Хаджиев Е, Цачев К. Хепсидин: нов диагностичен маркер при клинични нарушения в обмяната на желязото. сп. Клинична и Трансфузионна Хематология vol. XLVIII 1-2 2012, 39–45.
 - Манолов В, Атанасова Б, Велизарова М, Цачев К. Изследване на Хепсидин в биологични течности. сп. Медицински Преглед vol. XLIX 2013, № 2, 41–46.
 - Manolov V, Atanasova B, Vasilev V, et al. ELISA method for serum hepcidin quantification in Bulgarian population. Acta Medica Bulgarica 1/2014, 22-29.
 - Manolov V, Atanasova B, Velizarova M, et al. Serum hepcidin levels in Bulgarian population. Clin Lab 2014, 60, 2001-2006.
 - Манолов В, Атанасова Б, Хаджиев Е, Цачев К. Хепсидин - нов диагностичен маркер при нарушения в хомеостазата на желязото. IX^{ти} Национален Конгрес по Клинична лаборатория, септември 2012, Самоков, Боровец.
 - Manolov V, Atanasova B, Vasilev V, Tzatchev K. Hepsidin levels in Bulgarian population (preliminary study). 20^{ти} Международен Конгрес на IFCC по Клинична Химия в Милано през м. май 2013; Biochimica Clinica vol 37 SS стр. 627.
 - Атанасова Б, Манолов В, Велизарова М, Цачев К. Hepsidin - нов кандидат-биомаркер при клинични нарушения в обмяната на желязото. Първи Конгрес на Съюза на Българските Медицински Специалисти, ноември 2013, Пловдив.
- Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 1/2012 Субгингивален микробиологичен профил във връзка с активността на деструкцията (експресия на IL-6 и TNF- α) при хроничен пародонтит

Водещ изследовател: Проф. д-р Христина Лазарова Попова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Величка Досева-Панова
- Гл. ас. д-р Владимир Панов
- Мая Кичева, дмб - Проген ООД

Базова организация: МУ – София, ФДМ, катедра по Пародонтология

РЕЗУЛТАТИ: Настоящото проучване цели определяне на диагностичната стойност на клиничните измервания и идентифицирането на субгингивалната бактериална находка в диагнозата на умерения и тежък хроничен пародонтит. От друга страна проучването е фокусирано върху получаване на информация за отговора на организма, изразен чрез генната експресия на основни проинфламаторни цитокини, за които се знае, че са замесени в патогенезата на хроничния пародонтит и имат роля в манифестацията на тежкия пародонтит. В проучването са включени 20 пациента на средна възраст $50,25 \pm 8,45$ години. *T. denticola* и *P. gingivalis* бяха установени в голям процент от взетите субгингивалните проби от джобове с различна дълбочина (*P. gingivalis* - в 95,8%; *T. denticola* - в 98,2%). Тези патогени са тясно свързани с умерените и дълбоки пародонтални места, но те също така присъстват в по-ниски нива и в плитките пародонтални джобове. В нито едно от изследваните пародонтални места не се установи наличието на *A. Actinomycescomitans*, който се свързва с агресивните и

рефрактерните пародонтити, отколкото с хроничния пародонтит. В настоящето проучване пародонталните джобове бяха разделени в зависимост от дълбочината на джоба при сондиране на: плитки (<4 mm), средно-дълбоки (4-6 mm) и дълбоки (> 6 mm). Количеството на изследваните бактерии *P. gingivalis* и *T. denticola* се характеризира с по-ниски нива в плитките джобове и се повишава паралелно с увеличаване на дълбочината на джоба. Въз основа на изследването направихме следните заключения:

- Потвърдено е, че кървенето при сондиране има диагностична стойност в определяне на рисковия профил на пациентите с хроничен пародонтит.
- Потвърдена е значимостта на процента на кървящите места за тежестта на пародонтита, изразена чрез загубата на кост.

Резултатите относно влиянието на тютюнопушенето върху тежестта на пародонтита показват, че тютюнопушенето оказва влияние с гранична сигнификантност ($p < 0,1$) при показателя Дълбочина на сондиране – средна ст. (mm); присъствието на фактора пушене е свързано с по-високи стойности на изследваните параметри (дълбочина на джоба при сондиране и загуба на прикрепване). Тютюнопушенето като изследван фактор оказва най-голямо влияние върху изследваните генни експресии. Това се отразява върху експресията предимно в по-голяма дълбочина (> 6 mm) и различията в експресията на IL6 и TNF между (> 6 mm) и (4-6 mm).

Резултатите от настоящото изследване в известна степен потвърждават характера на умерения и хроничен пародонтит като заболяване, основно свързано с нивата на пародонтопатогените субгингивално. Беше установена взаимовръзка между генната експресия и концентрацията на изследваните бактерии. Количеството на пародонталния патоген *P. gingivalis* (4-6 mm) и общия брой бактерии (4-6 mm) корелират с промяната на генната експресия на **IL-6**; количеството на пародонталния патоген *T. denticola* (4-6 mm) корелира с генната експресия и степента на промяна на генната експресия на **TNF- α** .

Научни публикации и прояви:

- Попова Х, В Досева, В Панов. Микробиологичен анализ при диагностика и мониторинг на пародонталните заболявания - PET тест. II-ри Научен Конгрес на БЗС – СК, гр. София, 13-14 октомври 2012г.
- Dosseva V, Mlachkova A, Popova C, et al. The main periodontopathogens in shallow and deep periodontal pockets in patients with chronic periodontitis. 18-th congress of the Balkan Stomatological Society (BASS), Skopje, 25-28 April 2013.
- Popova C, Dosseva-Panova V, Panov VI. Clinical and microbiological data in patients with chronic periodontitis. Annual Assembly of International Medical Association Bulgaria, Varna, 9-12 may 2013.
- Досева-Панова В, Попова Х, Панов В, и др. Данни за локалната експресия на IL-6 и TNF- α в гингивални тъкани при пациенти с хроничен пародонтит. 13-ти Конгрес на БЗС, Бургас, 13-16 юни 2013г.
- Попова Х, В Досева, В Панов. Микробиологичен анализ при диагностика и мониторинг на пародонталните заболявания - PET тест. II-ри Научен Конгрес на БЗС – СК, София, 13-14 октомври 2012г. Стр. 37-39.
- Popova Chr, V Dosseva-Panova, VI Panov. Microbiology of periodontal diseases. A review. Biotechnol. & Biotechnol. eq. 2013, 27(3), 3754-3759. **IF – 0.760**

- С Popova, V Dosseva-Panova, V Panov. Clinical and microbiological data in patients with chronic periodontitis. Journal of IMAV, vol.19, issue 4, p.313-316.

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

Договор 41/2012 Орални прояви на хранителна алергия и връзка със сенсibiliзация към атопични алергени – с фокус поленова свръхчувствителност

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

Членове на изследователския екип

- Акад. д-р Богдан Петрунов, дмн –НЦЗПБ
- Доц. д-р Георги Николов, дм – НЦЗПБ
- Румяна Христова, дх – химик – НЦЗПБ
- Д-р Мартин Георгиев – НЦЗПБ
- Мариела Христова-Савова, биолог – НЦЗПБ
- Яна Кандова, биолог – НЦЗПБ
- Доц. д-р Илияна Стоева-Иванова, дм – ФДМ-Пловдив
- Гл. ас. д-р Ася Кръстева-Панова, дм
- Гл. ас. д-р Мария Денчева-Гарова, дм
- Д-р Мариана Цекова-Янева, дм
- Гл. ас. д-р Миглена Балчева-Енева – ФДМ-Варна

Базова организация: МУ – София, ФДМ, Катедра по образна и орална диагностика

РЕЗУЛТАТИ: 68,75% от изследваните пациенти са жени – това корелира с факта, че хранителната алергия се среща по-често сред жените. Оралният алергичен синдром е проява на II тип хранителна алергия, ето защо средната възраст на изследваните пациенти е сравнително висока (40,8±19 год.) и в над 50% от случаите тези пациенти са развили симптоми на хранителна алергия в настоящето при липсващи такива в детска възраст. 66,7% от изследваните пациенти с хранителна алергия развиват ОАС – делът им е висок и това от части се обяснява със специфичните изисквания към целевата група. Според данните, събрани до момента, най-честите симптоми на ОАС са оро-фарингеално дразнене (сърбеж), еритем на оралната лигавица и оток на езика. В случаите, проявени само с оро-фарингеално дразнене (сърбеж), не се доказва участие на имунологичен механизъм в реакцията. ОАС често е описван като проява на pollen-food синдрома – в нашето проучване 68,8% от пациентите с орални оплаквания страдат и от алергия към полени. Въпреки, че около 80% от тестуваните пациенти показаха сенсibiliзация към един или повече дентални материали, броят им е недостатъчен, за да се направят заключения. Силно положителни реакции са отчетени към никел, BIS-GMA и живак.

Научни публикации и прояви:

- Balcheva-Eneva M, Krasteva A, Kisselova-Yaneva A et al. Oral allergy syndrome and dental allergology. Online J.of IMAV 2013, vol. 19, issue 4, p. 332-335
 - Balcheva M, Krasteva A, Kisselova A et al. Oral allergy syndrome and dental allergology. 23rd Annual assembly of IMAV, Varna, Bulgaria, 09-12 May 2013, p 11
- Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 9/2012 Неоперативно лечение на некавитиранни проксимални кариозни лезии на временни и постоянни дистални зъби – нови лечебни възможности**Водещ изследовател:** Проф. д-р Росица Илиева Кабакчиева, доктор**Членове на изследователския екип:**

- Доц. д-р Наталия Грънчарова, дм
- Доц. д-р Христина Михайлова, дм
- Венелина Велева, студент

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра по детска дентална медицина

РЕЗУЛТАТИ: Резултатите от проведеното клинично и експериментално проучване отнесени към съвременни научни изследвания имат потвърдителен характер и внасят допълнителна научна и практическа стойност за българската дентална лечебна практика. Авторите проследяват успеха от приложение на неоперативен метод на инфилтрация със средството Icon на некавитиранни апроксимални кариозни лезии на временни и постоянни детски зъби. Доколкото е известно на колектива настоящото проучване е първото проучване на Icon® у нас в областта на детската дентална практика. Резултатите подкрепят необходимостта от ранна диагностика на кариеса и осигуряване на лечебни процедури за стационариране на лезията. В резултат на това авторите проявяват повишен интерес към разработване и въвеждане в клинична употреба на алтернативни медикаменти, материали и процедури целящи запазване развитието на кариеса. Представените данни дават допълнителна СЕМ експериментална подкрепа относно добрите запечатващи свойства на инфилтранта Icon®. Ползите са насочени към лечебната дейност на детските дентални лекари, в усилията им да лекуват ранния некавитиран кариес на временните и постоянните зъби. Методиката е лесна, добре калибрирана и напълно безболезнена за децата. Наличието на средството Icon® в професионалната търговска мрежа ще улесни въвеждането на тази методика в обучението на студенти и специализанти и ще повиши качеството на профилактично-лечебната дейност при децата.

Научни публикации и прояви:

- Кабакчиева Р, Н Гатева. Неоперативно лечение на некавитиранни апроксимални кариозни лезии на временни и постоянни дистални зъби – нови лечебни възможности. Съвременна стоматология 2014;3.
- Кабакчиева Р, Н Гатева. Неоперативно лечение на некавитиранни кариозни лезии с ICON, XIII научен конгрес на БЗС, организиран съвместно с ФДИ, 13-16 юни 2013, Бургас, България, сб. р. 60, рез.17
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 20/2012 Сравняване на ефективността на Hawley ретайнерите и термопластичните вакуум-оформящи се ретайнери**Водещ изследовател:** Проф. д-р Вера Борисова Крумова, дм**Членове на изследователския екип:**

- Гл. ас. д-р Красимира Гайдарова
- Гл. ас. д-р Валери Петров

- Ас. д-р Мартин Мариянов

Базова организация: МУ – София, ФДМ, Катедра Ортодонтия

РЕЗУЛТАТИ: Ретенционният период е основен етап от ортодонтското лечение. Изборът на подходящ ретенционен апарат гарантира стабилност на постигнатия резултат за продължителен период от време. Нашата цел при реализирането на проекта беше клинично да се изследва ефективността на вакуум-оформящите се ретайнери, за предпазване от рецидиви след ортодонтско лечение. На 40 пациенти бяха поставени вакуум-оформящите се ретайнери след ортодонтското лечение. Те бяха разделени на две групи. Първата група включваше 22 пациенти, на които след 6-месечния период на ретенция се оценяваха наличието на ротации при инцизивите и интерпремоларната и интермоларната ширини. Тази оценка се съпоставяше с оценката на други 20 пациенти, носещи ретенционен апарат на Hawley и оценени по същите показатели. Във втората група се включиха 18 пациенти, с поставени термопластични ретайнери, на които се оценяваха наличието на ротации и промените в ширината на зъбната дъга през период от 2, 4 и 6 месеца. При първата група не бяха забелязани съществени промени в ширината на зъбните дъги и позицията на резците в горната челюст при пациентите носещи термопластични ретайнери. Като цяло няма и значима разлика в дълбочината на оклузията при използването на двата вида ретайнери. Hawley ретайнерите са по-ефективни за запазване поддредането на долните фронтални зъби и позволяват допълнително вертикално прорастване на страничните зъби, там където е необходимо. При втората група установихме, че след първите два месеца имаме само в три случая намаление на ширината на зъбната дъга. Четири месеца след поставяне на вакуум-оформящите се ретайнери се наблюдава леко намаление на ширината при 12 пациента и леки ротации при 4. След 6 месеца имаме стабилизиране на ширината на зъбната дъга и при още трима пациенти леки ротации. Термопластичните вакуум-оформящи се ретайнери са здрави, лесно се почистват и са икономически по-изгодни от апаратите на Hawley. Въпреки, че се откриха минимални промени в зъбните дъги, термопластичните ретайнери са добра алтернатива на Hawley ретайнерите.

Научни публикации и прояви:

- Гайдарова К, В Петров. Сравняване на ефективността на Hawley ретайнерите с термопластичните вакуум-оформящи се ретайнери. II научен конгрес на Софийска районна колегия на БЗС, 2012, 55 – 57.
- Гайдарова К, В Петров. Сравняване на ефективността на Hawley ретайнерите с термопластичните вакуум-оформящи се ретайнери. II научен конгрес на Софийска районна колегия на БЗС, София, 13 – 14 октомври 2012, 54.
- Krumova V, Gaydarova K, Petrov V, et al. A study of the effectiveness of vacuum-formed retainers during the retention. Participation in the poster session of 89th Congress of the European Orthodontic Society, Reykjavik, 26-29 June, 2013 SP 118.
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 40/2012 Създаване на методика за приложение на системата за снемане на работна оклузия на ортодонтски апарати за лечение на възрастни и деца предразположени към Обструктивна Сънна Апнея (OSAS)

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

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас., д-р Палмира Алагъзова
- Гл. ас., д-р Владимир Петрунов
- Проф. Вера Крумова, дм

Базова организация: МУ - София, ФДМ, Катедра по Ортодонтия

РЕЗУЛТАТИ: Създадена беше методика за проучване на възможностите на системата за определяне на прецизна работна оклузия на двучелюстни ортодонтски апарати. От създадената методика освен обективно отчитане на преместването на челюстите може да се прогнозира и колко би могло да бъде промяната в освобождаване на въздушните пътища от преместване на обкръжаващите ги меки тъкани(корена на езика и мекото небце), когато то е необходимо. Методиката бе приложена при пациенти с II и III скелетен клас,предразположени към OSAS.Чрез анализ на профилни рентгенови снимки обективно бе доказано,че се увеличава сагиталния размер на орофаринкса при медиално преместване на долната челюст на пациенти с диагноза скелетен клас II₁ и се увеличава сагиталния размер на назофаринкса при медиално преместване на горната челюст след RME и приложение на Face mask, при пациенти с диагноза скелетен клас III. Създаде се методика за комплексно лечение на ортодонтски пациенти със затруднено носно дишане и пациенти с устно дишане. Систематизирах се на насоките за лечение на пациенти - деца със ЗЧД и OSAS в зависимост от вида на съзъбието и степента на развитие на челюстите и лицевия скелет: ортопедично, ортодонтско и миофункционално лечение в смесено съзъбие(незавършено краниофациално развитие). С методите и средствата на ортопедичното въздействие бихме могли да повлияем развитието на лицевият скелет в посока превенция на OSAS.

Научни публикации и прояви:

- Алагъзова П. Миофункционален комплекс упражнения прилагани при ортодонтското лечение на пациенти с устно дишане. Ортодонтски преглед том 13/2011, кн. 2, 12-14
- Алагъзова П. Обструктивна сънна апнея и деца - насоки за ортодонтско лечение преди и след завършване на растежа. Ортодонтски преглед том 14/2012, кн. 2, 33-40
- Алагъзова П. Комплексно лечение на пациенти със затруднено носно дишане- ортодонтско лечение в смесено съзъбие. Кн. Втори научен конгрес на БЗС 13-14 октомври 2012г, София
- Петрунов Вл. Епидемиологично проучване на сагиталните отклонения в оклузията във фронталния участък при деца от 7 до 14 годишна възраст. Проблеми на денталната медицина, 2012; 38; 1: 26-33
- Петрунов В. Дистална захапка при деца от 7 до 14 годишна възраст – разпространение и клинична изява, Съвременна стоматология 2013;1.
- Андреева Л, В Царик. Изменение зубо-альвеолярных соотношений с помощью лицевой маски у пациентов с III скелентым классом. 15^й съезд ортодонтов России, Москва 30.05-01.06.2013

- Alagyozova P. Algorithm for approach for orthodontic patients with difficult nasal breathing and predisposition to osas. 88th Congres EOS, Santiago de Compostela, 19-23 juni 2012
 - Alagyozova P. Orthodontic treatment of a patient with maxillary deficiency and UARS. 18th Congress of BaSS, Skopje, 25-28 april 2013
- Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на СМН.

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2013”

Договор 32/2013 Изследване на ролята на полиморфизми в RELN и BMP2 гените в патогенезата на отосклерозата

Водещ изследовател: Проф. д-р Диана Петрова Попова, дмн

Членове на изследователския екип:

- Гл. асистент д-р Орлин Стоянов, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“
- Доц. Радка Кънева, дб
- Дарина Качакова, докторант

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по УНГ болести

РЕЗУЛТАТИ: Етиологията на отосклерозата не е напълно изяснена. Все още се търсят генетичните причини за възникването и. Редица проучвания намират асоциация на полиморфни варианти в RELN и BMP2 с развитието на отосклерозата, но резултатите са противоречиви. Текущото проучване има за цел да изясни ролята на тези полиморфни варианти за развитието на отосклерозата при български пациенти. Бяха включени 101 пациенти, от които 66 имат отосклероза, а останалите са близки родственици на пациентите, а така също и 100 популационни контроли. Единствено полиморфните варианти rs39395 ($p=0.01963$), rs35465021 ($p=0.01963$), rs1914131 ($p=0.0455$), rs1914132 ($p=0.0455$) в RELN показва статистически значима корелация с развитието на отосклероза при TDT анализа. Хаплотипната комбинация ATGACT (rs28628152- rs28417410- rs39395- rs35465021- rs3914131) при TDT хаплотипния анализ показва статистически значима асоциация с отосклерозата ($p=0.0455$). Този хаплотип се наблюдава по-често в здравите родственици на пробандите с отосклероза. Сходно на него ATG хаплотипът (rs28628152- rs28417410- rs39395) също показва статистически значима асоциация ($p=0.02$). Резултатите от текущото проучване са първоначални. Не могат да се направят окончателни изводи за ролята на изучаваните полиморфизми в RELN и BMP2 за развитието на отосклероза при българските пациенти тъй като проучването има малка статистическа сила. Необходимо е да се изследва по-голяма група от болни и техни родственици.

Научни публикации и прояви:

- Стоянов О, Тодоров С, Върбанова С, и др. Отосклероза. Medical, 2014 (6):22-25
 - Стоянов О, Тодоров Сп, Върбанова С, Попова Д. Проучване на ролята на RELN гена в патогенезата на отосклерозата. Съвременни концепции в лечението на ушите, носа и гърлото. Пловдив. 28-30 Март 2014
 - Stoyanov O, Todorov Sp, Popova D. Genetical aspects in otosclerosis pathogenesis. XIII Belinov Symposium, 28-30 September 2012, Golden Sands, Bulgaria, p.60
- Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 11/2013 Сравнителен анализ на нивата на хомоцистеин в плазма, слюнка и плака при пациенти с хронично-рецидивиращ псориазис вулгарис**Водещ изследовател:** Чл. кор. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дб, дмн**Членове на изследователския екип:**

- Проф. Любка Стоянова-Митева, ККВБ УМБАЛ „Александровска”
- Д-р Валентина Броцилова-Николова, ККВБ УМБАЛ „Александровска”
- Валентин Лозанов, химик
- Силвия Русева, химик
- Анелия Василева, химик, МФ, Катедра по Медицинска химия и биохимия
- Доротея Александрова, докторант

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по Медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: Полиамините играят жизненоважна роля при процесите на кератиноцитна пролиферация, диференциация и регулация. Синтезът им в клетката е свързан с метаболизма на хомоцистеина и някои автори предполагат за съществуването на връзка между нивата на тези метаболити при различни патологии. Целта на изследването бе да се съпоставят на нивата на хомоцистеин, спермидин и спермин в кожни лезии, слюнка и серум на пациенти с псориазис вулгарис и извеждане на евентуална зависимост между нивата им. Бяха определени нивата хомоцистеин, метионин, спермидин и спермин в слюнка, серум и кожни проби. Наблюдавано бе състояние на умерена хиперхомоцистеинемия при псориазисните пациенти. Псориазисните лезии демонстрираха сигнификантно завишени нива на метионин ($p < 0.05$) и спермин ($p < 0.001$), понижени нива на хомоцистеин ($p < 0.05$) и в сравнение с нелезионалните проби. Статистическата обработка на данните показва умерена корелация между нивата на спермин в лезии и слюнка ($r = 0.468$ и $p < 0.05$). Получените резултати потвърждават важната роля на полиамините при кератиноцитната пролиферация и образуването на лезионалните плаки. Понижените нива на хомоцистеин в лезиите предполагат неговото участие в усиления полиаминен синтез. Наблюдаваната корелация между нивото на спермин в лезии и слюнка би могла да се приложи като допълнителен диагностичен критерий при пациентите с псориазис вулгарис.

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

Договор 7/2013 Циркадни ритми и мелатонин при пациенти с дихателни нарушения по време на сън**Водещ изследовател:** Проф. д-р Даниела Стоичкова Петрова-Николова, дм**Членове на изследователския екип:**

- Проф. д-р Огнян Георгиев, дм
- Ас. д-р Радослав Билюков
- Ас. д-р Цанко Мондешки
- Проф. д-р Вихра Миланова, дмн
- Гл. ас. д-р Аделина Цакова
- Мартин Николов, СУ „Св. Климент Охридски“

- Гл. ас.д-р Светлин Цонев, дм

Базова организация: МУ–София, МФ, КПВБ, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

РЕЗУЛТАТИ: Синдромът на обструктивна сънна апнея има характерни водещи симптоми, които са определящи за заболяването и начина, по който то влияе върху когнитивните способности и афективното състояние. Нашето проучване показва връзка между сънна апнея, нива на мелатонин в хода на денонощието, когнитивни нарушения, и афективни промени. Тази връзка се обяснява с директното въздействие на болестта върху пациента, като основни свързващи фактори са циркадният ритъм, тежестта на заболяването и ексцесивната дневна сънливост. Нарушенията в модела на секреция на мелатонина, който представлява базов фактор за регулирането на циркадния ритъм, стоят в основата на ексцесивната дневна сънливост. Последната е основен симптом, специфичен за това заболяване и корелира с когнитивните функции и афективните промени. Общо понижени когнитивни възможности, повишена сънливост, по-висока честота на афективните нарушения по типа на депресивен синдром и тревожност са характерни за пациентите с нарушено дишане по време на сън и са значимо зависими от модела и циркадния ритъм на секреция на мелатонина. Тези зависимости, заедно с променената регулация и активност на вегетативната нервна система могат да хвърлят нова светлина в етиопатогенезата на заболяването и имат съществено теоретично и практическо, клинично значение за терапевтичния подход при болните с дихателни нарушения по време на сън.

Научни публикации и прояви:

- Билюков Р, Николов М и колектив. Когнитивни нарушения и афективни промени при пациенти с дихателни нарушения по време на сън. Торакална Медицина 2014; 6(3):8-21
- Билюков Р, Николов М и колектив. Модел на мелатонинова секреция при пациенти с дихателни нарушения по време на сън. Торакална Медицина 2015.
Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на СМН.

Договор 53/2013 Проучване на генетичните варианти на цитокини, имащи отношение към нарушените невро-имунологични регулаторни механизми при депресия

Водещ изследовател: Доц. д-р Весела Стоянова Стоянова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Вихра Миланова, дмн
- Гл. ас. д-р Снежина Кандиларова, дм
- Цветелин Луканов, докторант
- Д-р Елена Иванова–Генова, дм

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по психиатрия, УМБАЛ „Александровска“

РЕЗУЛТАТИ: Анализът на IL—6 показва повишена честота на C/C и G/C генотипите за пациентите с депресия. При болните преобладава генотипа на TT на кодон 10 (+869) за TGF- β 1, в сравнение със здравите. При IL-10 генотипа и неговата експресия показват слаба положителна корелация с тежестта на заболяването. Двата най-редки генотипа (ACC/ACC и ATA/ATA) се срещат в 35% от пациентите с умерена депресия, докато при тежка и много

тежка те са 9% и 13%. Ниската експресия на IL-10 е по-характерна за пациентите с лека и умерена депресия. TGF- β генотипа показва слаба положителна корелация с диагнозите по МКБ-10 и слаба отрицателна корелация с броя на депресивните епизоди. Всички най-редки генотипи се откриват при пациентите с диагнози по МКБ-10: F 33.0-2, докато тези с F 32.0 - 2, носят от двата най-чести генотипи. TNF- α генотипа показва слаба положителна корелация с наличието на съпътстващи соматични заболявания. Общият цитокининов профил (хаплотип) показва слаба положителна корелация с опитите за самоубийство. Установи се наличието на корелация между фамилната обремененост и опитите за самоубийство, както и изявата на депресията преди 30 годишна възраст. Съществува връзка между броя на депресивните епизоди и суицидните опити, а те от своя страна с наличието на соматични заболявания и броя на хоспитализациите.

Научни публикации и прояви:

- Иванова – Генова Е, Сн. Михайлова, Е. Наумова и др., „Връзка на генетичният полиморфизъм на тумор-некротизиращ фактор-алфа с развитието на хипертонична болест при пациенти с депресия” „Обща медицина” 2015г, том XVII , брой 3, 26-30. Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 58/2013 Изследване на маркери за ендотелна дисфункция, активирани Т хелпери, IL-17 и хемопоеични стволови клетки при васкулитни синдроми

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

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Доброслав Кюркчиев, дм
- Д-р Екатерина Иванова-Тодорова, дм
- Д-р Десислава Калинова, дм
- Д-р Валентина Решкова, дм
- Д-р Цветелина Великова, дм
- Д-р Цветелина Йонева

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ “Св. Иван Рилски”, Клиника по Ревматология

РЕЗУЛТАТИ: Представяме лонгитудинално изследване на 32 болни с различни васкулитни синдроми и 30 здрави лица. Пациентите с васкулит бяха разделени на две групи: 18 болни с васкулит, развиващ се в хода на системно заболяване на съединителната тъкан, като това са васкулити без положителни ANCA и 14 болни с ANCA-асоцииран васкулит. Серумните нива на sICAM-1, sPECAM, IL-10, IL-8, TNF α бяха изследвани чрез ELISA метод. За установяване на активирани Т хелпери (CD3+CD4+CD69+) и хемопоеични CD45+CD34+ стволови клетки използвахме флуоцитометрия. **Резултати:** Бяха установени статистически значимо по-високи серумни нива на sPECAM и IL-8 ($p=0.028$, съответно $p=0.002$) при болните с васкулит, в сравнение с контролната група. Процентът на CD3+CD4+CD69+ Т хелперни клетки беше по-висок сред пациентите с васкулит, като разликата беше със статистическа достоверност ($p < 0.001$). По отношение на IL-10, TNF α и sICAM-1 не беше установена статистически значима

разлика между групата болни и здравите контроли. Процентът хемопоеични CD45+CD34+ стволови клетки беше по-висок при здравите лица в сравнение с болните с васкулит, като разликата не беше сигнификантна ($p > 0.05$). Изследването на различни маркери, свързани с процесите на ендотелно възпаление и възстановяване на съдовите дефекти допринася за по-детайлно разбиране патогенезата на различните васкулитни синдроми и в бъдеще мониториране активността на васкулита и ефекта от приложената терапия.

Научни публикации и прояви:

- Kalinova D, Todorova E, Velikova Ts, Tumangelova-Yuzeir K, Parvova I, Kyurkchiev D, Rashkov R. Markers of endothelial inflammation and repair in a group of patients with systemic vasculitis. EULAR15-3092, EULAR, Rome, Italy, 7-10 June 2015. Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 59/2013 г. Биомаркери в ликвор и серум при ранна диагноза на заболяването Болест на Алцхаймер

Водещ изследовател: Доц. д-р Анета Веселинова Иванова, дм

Членове на изследователския екип:

- Д-р Ирена Иванова
- Доц. Бистра Ценова, дп
- Гл. ас. д-р Детелина Желязкова, дм
- Д-р Марин Пенков

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ ”Св. Иван Рилски” ЕАД, София, Клинична лаборатория

РЕЗУЛТАТИ: Проучването включи 29 индивида, от които 19 контроли и 10 с Болест на Алцхаймер (БА), които бяха изследвани за: обща и „свободна” мед в серум, ликвор/серум отношението на албумина (CSF/S Alb), както и мед, β -амилоид-42 ($A\beta_{42}$) и тау-протеин в ликвор. В контролната група (11 мъже и 8 жени) се получиха следните резултати : обща серумна мед - $16,5 \pm 3,1 \mu\text{mol/L}$; несвързана с церулоплазмина мед (NCC) – $3,3 \pm 0,24 \mu\text{mol/L}$; CSF/S Alb - $5,75 \pm 1,9$, ликворна мед – $0,49 \pm 0,1 \mu\text{mol/L}$; $A\beta_{42}$ – $754.4 \pm 198.9 \text{ pg/ml}$; тау-протеин – $254,22 \pm 112,2 \text{ pg/ml}$; резултатите при пациентите с БА (5 жени и 5 мъже) са респективно: $14,33 \pm 0,8 \mu\text{mol/L}$; $1,42 \pm 1,6 \mu\text{mol/L}$; $6,99 \pm 1,2$; $0,50 \pm 0,75 \mu\text{mol/L}$; $192,42 \pm 104,88 \text{ pg/ml}$; $397,8 \pm 269,4 \text{ pg/ml}$. Наблюдава се тенденция за по-висока серумна мед при контролите без статистическа значимост ($p=0.070$). Ликворните нива на медта са почти еднакви и в двете групи ($p=0.8$), както и в двете групи функцията на кръвно-ликворната бариера, оценена чрез отношението CSF/S Alb, е запазена (< 10.2). Статистически значима разлика ($p < 0.001$) с по-ниски нива в групата с БА се установиха за $A\beta_{42}$, докато тау-протеинът е с несигнификантно по-виски нива при БА ($p=0,19$). По непубликувани наши данни средната стойност за серумната мед в българската популация е $16,04 \pm 3,32 \mu\text{mol/L}$, а за NCC – $4,22 \pm 0,86 \mu\text{mol/L}$ ($n=379$), т.е. изследваните болни с БА са с тенденция за по-ниски нива на обща серумна мед ($14.3 \mu\text{mol/L}$) и NCC ($1.42 \mu\text{mol/L}$).

Научни публикации и прояви:

- Иванова И, Атанасова Б, Цачев К. Мед – физиологично и клинично значение, настоящи аспекти и бъдещи перспективи. VIII Национална конференция по Клинична

лаборатория. Златни пясъци. България. 11-13 септември 2014. Страници 24-25 в сборника.

- Иванова И, Атанасова Б, Цачев К. Мед: физиологично и клинично значение. Български медицински журнал. 2014;8(2):13-9.
- Иванова И, Атанасова Б, Илиева А, Цачев К. Серумни нива на мед и цинк в здрави индивиди от българската популация. 22nd International congress of Clinical chemistry and laboratory Medicine (IFCC Worldlab Istanbul 2014). Истанбул Турция. 22-26 Юни 2014. Страници 176-177 в сборника.
- Спечелен грант към International Federation of Clinical Chemistry and laboratory medicine (IFCC, EFLM) с проект на тема „Trace elements and Alzheimer’s disease – current tendencies and future perspectives“ (Микроелементи и болест на Алцхаймер – настояще и бъдеще). Рим. Италия. 16.09 – 10.10. 2015г.
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 60/2013 Експресионен анализ на микроРибонуклеинови киселини - 146 и - 155 в кръв и синовиална течност при пациенти с ревматоиден артрит и остеоартроза и определяне на диагностичната и прогностичната им стойност

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

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Симеон Монов, дм
- д-р Руска Шумналиева, докторант
- Доц. Радка Кънева, дб
- Дарина Качакова, докторант

Базова организация: МУ – София, МФ, КВБ, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Клиника по ревматология

РЕЗУЛТАТИ: Експресията на miR-146a в синовиална течност (СТ) е повишена в 69.55% от болните с RA в сравнение със здравите контроли. ROC curve анализът показва, че експресията на miR-146a може да разграничи пациентите от контролите с висока чувствителност и специфичност (AUC=0.757 (95%CI=0.597-0.917, p=0.006), чувствителност - 68.1 и специфичност 66.7, при гранична стойност на RQ =2.1). Нивата на miRNA-146a в СТ корелират с DAS28 (0.039), рентгеновия стадий, в частност наличието на ставни ерозии (0.008), както и с нивата на експресия на miR-155 (p=0.000001), със Spearman’s корелационен коефициент: 0.270, 0.318 и 0.788, съответно. Експресията на miR-155 в СТ е повишена в 80.43% от пациентите с RA при сравнение със здравите контроли. Експресията на miR-155 в СТ е по-надежден диагностичен маркер в сравнение с miR-146a (AUC=0.865 (95%CI=0.770-0.961), p=0.000105), чувствителност - 80.9% и специфичност - 79.1 при гранична стойност на RQ=2.1). Нивата на експресия на miR-155 в СТ корелират статистически значимо със SJC (p=0.036), TJC (p=0.020), VAS (p=0.014), DAS28 (p=0.015), наличието на ставни ерозии (p=0.001) и положителен Доплер сигнал (p=0.016), със Spearman’s корелационен коефициент: 0.274, 0.303, 0.319, 0.314, 0.412 и

0.313, съответно. Експресията на miR-146a и miR-155 в периферна кръв не се повлиява значимо от развитието на заболяването и по тази причина голям процент от пациентите нямат значима промяна в експресията им при сравнение със здравите контроли. Изследването на нивата на тези две miRNAs в ставната течност показва по-добра корелация с клинично-лабораторните показатели.

Научни публикации и прояви:

- Шумналиева Р, Д Качакова, С Монов и др. Експресия на микроРНК-146a в периферна кръв и синовиална течност при болни от ревматоиден артрит, Българо-Руски симпозиум, Правец, България, 10-12 Април, 2014.
- Shumnalieva R, Kachakova D, Monov S, et al. miRNA expression profile in Bulgarian patients with rheumatoid arthritis compared to patients with osteoarthritis and healthy controls in regard to their use as biomarkers in the clinical practice, 34th European Workshop for Rheumatology Research, Lisbon, Portugal, poster A05.16.
- Shumnalieva R, Kachakova D, Monov S, et al. Relationship between miRNA expression profile, laboratory data and clinical picture in Bulgarian patients with rheumatoid arthritis, MYRACE young rheumatologist forum, Bad Wiessee, Germany, 26-28 September, 2013

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

Договор 57/2013 Имунотипизиране на локални дендритни и НК клетки при мултиформен глиобластом

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

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Доброслав Кюркчиев, дм
- Д-р Екатерина Иванова-Годорова, дм
- Проф. Севдалин Начев, дмн
- Д-р Емануил Найденов, докторант
- Д-р Цветелина Великова, докторант
- Калина Тумангелова-Юзеир, докторант

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по Клинична лаборатория и клинична имунология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”

РЕЗУЛТАТИ: Нашият екип проведе изследвания върху свежа тъкан, изолирана от глиобластома мултиформе при 12 пациента с хистологично доказана диагноза, като търсихме налична инфилтрация и разпределение на дендритни (ДК) и НК клетки в центъра и периферията на тумора. В нашето проучване изследвахме маркерите CD83 и HLA-DR. Тези маркери са характерни за ДК, но се експресират също и от микроглия/макрофагите в ЦНС. Ето защо не може да кажем, че изследваните от нас двойно позитивни клетки са дендритни, но със сигурност можем да твърдим че са антиген представящи клетки (АПК). Изследвахме още какъв процент от АПК експресират костимулационния комплекс В7, необходим за инициране на имунен отговор. Получените от нас резултати показват наличие на 0,296% АПК от цялата клетъчна маса, взета от центъра и 0.086% - от периферията на тумора. Само 0,017% от АПК в

центъра експресират B7 и 0.008% - в периферията. Липсата на костимулационния комплекс предполага, че АПК са неспособни да активират имунните клетки и липсва ефикасен имунен отговор. Изследването на НК показва наличие на 4.054% от цялата клетъчна маса в центъра на тумора и 1,050% – в периферията. Инфилтрацията на тумора с НК показва, че се осъществява антитуморен имунен отговор, но явно не достатъчно ефективен, за да предотврати туморното оцеляване и разрастване.

Научни публикации и прояви:

- Tumangelova-Yuzeir K, Ivanova-Todorova E, Naidenov E et al., Immune cells infiltrating GBM. IInd International Neurooncology Academic Meeting, Sofia, Bulgaria, 24.10.2013
- Tumangelova-Yuzeir K, Ivanova-Todorova E, Nachev S et al., Missing B7 in a part of antigen-presenting cells infiltrating Glioblastoma multiforme, Comptes rendus de l'Acad'emie bulgare des Sciences 2014;7:1005-10.

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

Договор 63/2013 Роля на някои генетични полиморфизми за репродуктивните нарушения при жени със системен лупус еритематозус

Водещ изследовател: Доц. Алексей Славков Савов, дб

Членове на изследователския екип:

- Проф. Златимир Коларов, дмн
- Проф. Рашо Рашков, дмн
- Добромир Танев, докторант
- Гл. Ас. Ралица Робева, дм,
- Силвия Андонова-Бъклова, магистър, генетик

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по акушерство и гинекология, СБАЛАГ „Майчин дом”, Национална Генетична Лаборатория

РЕЗУЛТАТИ: Вродените тромбофилии са значим рисков фактор за репродуктивен неуспех, но тяхната роля при пациентки със SLE е много слабо проучена. Затова настоящото проучване си постави за цел да изясни влиянието на най-честите протромботични генетични полиморфизми при жени с лупус. Бяха събрани 223 жени - 112 пациентки със SLE и 111 здрави контроли. След снемане на подробна репродуктивна анамнеза беше осъществено генотипиране чрез PCR-RFLP анализ за полиморфизмите FV_{Leiden} , $FII_{G20210A}$, $MTHFR_{C677T}$, $PAI-1_{4G/5G}$ и ACE_{2871D} . Не се установи значима разлика в честотата на посочените тромбофилии между пациентки и контроли. Болните с лупус, положителни за FV_{Leiden} имаха значимо по-малък брой бременности в сравнение с останалите (0.57 ± 0.98 срещу 2.18 ± 1.58 , $p=0.007$), докато носителството на $FII_{G20210A}$, както и на $PAI-1_{4G/4G}$ генотип не беше свързано с репродуктивни отклонения. 41.67% от жените с $MTHFR_{C677T}$ ТТ генотип имаха най-малко един спонтанен аборт в сравнение със само 14.00% от останалите болни ($p=0.030$). Самостоятелно, ACE_{2871D} полиморфизмът не беше значимо свързан с репродуктивния изход при болните с лупус, но двойните хомозиготи, носещи едновременно $MTHFR_{C677T}$ Т/Т и ACE_{2871D} D/D генотип бяха с най-висок риск за

неуспешна бременност. В заключение, носителството на мутации на фактор V Leiden и MTHFR_{C677T} определя най-голям риск за репродуктивен неуспех при болни с лупус.

Научни публикации и прояви:

- Andonova S, Savov A, Tanev D, et al. Inherited thrombophilia in women with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). European Society of Human Genetics Conference 2014. Milan, Italy. May31-June03 2014. page 423
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 30/2013 Нови уринни биомаркери за ранно диагностициране на остро бъбречно увреждане при пациенти след кардио-пулмонален байпас

Водещ изследовател: Проф. д-р Камен Николаев Цачев, дмн

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р Жулиета Христова-Димитрова
- Д-р Антоанета Димитрова-Карамфилова, дм,
Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, Централна клинична лаборатория

РЕЗУЛТАТИ: NGAL, KIM-1 и IL-18 в урина са чувствителни количествени показатели за ранно диагностициране на остро бъбречно увреждане. Целта на настоящия проект беше аналитичното валидиране на тези маркери и установяването на референтни интервали за българската популация. Беше използван ELISA тип сандвич за валидиране на аналитичния обхват на метода, възпроизводимост в серия и между серии, аналитична чувствителност и откриваемост. За първи път бяха определени референтни интервали за трите показателя за българската популация. С цел по-добра сравнимост на резултатите те бяха нормализирани и представени като съотношение с уринния креатинин. При uNGAL/UCreat се очертах статистически значими разлики между двата пола, като резултатите на доброволците от двата пола бяха обработени поотделно при правилно разпределение във всяка група. За uKIM-1/UCreat и uIL-18/UCreat резултатите не показаха статистически значими разлики между двата пола. Въз основа на получените данни бяха установени следните референтни интервали за предложените нови уринни показатели:

- uNGAL/UCreat (ng/mg) за женски пол за българската популация: 24.14 – 45.5 ng/mg
- uNGAL/UCreat (ng/mg) за мъжки пол за българската популация: 12.37 – 28.25 ng/mg
- uKIM-1/UCreat (ng/mg) за българската популация: 0.003 – 0.243 ng/mg
- uIL-18/UCreat (pg/mg) за българската популация: 0 – 25.15 pg/mg

Научни публикации и прояви:

- Христова Ж, К Цачев. Нови структурни биомаркери за оценка на реналната функция и ранно диагностициране на остро бъбречно увреждане. Медицински преглед. 2013; XLIX (4):5-13.
- Hristova J, Tzatchev K. Proteins in biological fluids. In: Tzatchev K (Ed.), Guide to practical trainings in clinical chemistry for pharmacy students, Lax Book Ltd., Plovdiv, 2014, pp 17-26

- Hristova J, Tzatchev K. Urinalysis. In: Tzatchev K (Ed.), Guide to practical trainings in clinical chemistry for pharmacy students, Lax Book Ltd., Plovdiv, 2014, pp 123-142
Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 69/2013 Промени в белодробния сурфактант в условията на еднобелодробна вентилация при торакална хирургия

Водещ изследовател: Доц. Йорданка Тодорова Ямакова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц д-р Росен Петков, дм
- Гл.ас. д-р Свилен Алексов
- Чл. кор. Проф. Здравко Лалчев, дбн - БФ на СУ
- Проф. Данаил Петров, дм
- Доц. Албена Йорданова, дм - МФ на СУ
- Гл.ас. Ася Цанова, МФ на СУ
- Мая Бангъзова, докторант- БФ на СУ
- Виктория Илиева, студент
- Соня Илчева, студент
- Васил Стенев, студент
- Боряна Георгиева, студент

Базова организация: МУ – София, СБАЛББ „Света София”, Катедра по Анестезиология и интензивно лечение

РЕЗУЛТАТИ: Изследвани бяха 65 пациента: проучвана група (n=36) – 11 жени и 27 мъже със средна възраст 66.67±9.8, контролната група (n=29) - 7 жени и 21 мъже със средна възраст 60.23±9.22. Пациентите от проучваната група са с по-висок ко-морбидитет от тези от контролната група. Интраоперативни усложнения наблюдавахме при 4 пациента от проучваната група: предсърдно мъждене - 3 пациента, при 1 пациент - миокарден инфаркт. Изследването на биохимичния състав и биофизичните отнасяния на белодробния сурфактант(БС) показа: В контролната група средната стойност на белтък (Pr) е 0.11 mg/ml и фосфолипиди (PhL) е 24.10 mg/ml. В проучваната група установихме по-високо количество белтък в БС в края на анестезията на вентилирания бял дроб(0.47 vs. 0.34 mg/ml, p=0,008) и по-високо количество белтък след хипоксията на оперирания (0.54 vs. 0.47, p=0,015). В проучваната група установихме по-високо количество фосфолипиди в БС в края на анестезията на вентилирания бял дроб(76.51 vs. 36.8mg/ml, p=0,006) и по-високо количество фосфолипиди след хипоксията на оперирания бял дроб (52.59 vs. 30.39 p=0,001). Отчетохме влошаване на равновесното повърхностно напрежение γ_{eq} при карциномно болните в сравнения с КГ (45.27 vs. 24 mN/m). При компресия и декомпресия на монослоеве от БС не се установяват статистически значими разлики в повърхностното напрежение преди и след анестезия, преди и след хипоксия.

Научни публикации и прояви:

- Ямакова Й, Петков Р, Бангъозова М et al. Промени в белодробния сурфактант при пациенти с белодробен карцином, подложени на оперативна интервенция . 5-ти конгрес на българското дружество по белодробни болести, София, 5-8 юни 2014. 51.
- Ямакова Й, Петков Р, Цанова А et al. Интраоперативни промени в белодробния сурфактант при пациенти с белодробен карцином. Анестезиология и интензивно лечение. 2014, бр.4
- Yamakova Y, Petkov R, Bangjozova M et al. Surfactant changes in patients with lung cancer underwent to resection (accepted abstract number: 854459), European Respiratory Society Congress Munich, 2014, 6-10 September.
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 64/2013 Нива на витамин Д при жени, родили преди 32 г.с. и техните новородени с ниско и екстремно ниско тегло

Водещ изследовател: Проф. д-р Боряна Петрова Слънчева дм

Членове на изследователския екип:

- Проф.д-р Асен Николов, дм
- Ас.д-р Станислава Хитрова-Николова
- Гл.ас. д-р Лилия Вакрилова, дм
- Гл.ас.д-р Анета Попиванова
- Гл.ас.д-р Нина Яркова
- Гл.ас. д-р Таня Праматарова, дм
- Ас.д-р Петя Радулова
- Гл.ас.д-р Здравка Дренкова
- Доц.д-р Нели Жекова дм

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по акушерство и гинекология, УСБАЛАГ „Майчин дом”

РЕЗУЛТАТИ: Адекватният витамин Д статус по време на бременността е решаващ за нормалния фетален растеж и определя запасите от витамин Д у новородените. Да се определят плазмените нива на витамин Д (25-ОНД) при жени, родили преди 32 г.с. и техните новородени с ниско тегло. Да се потърси корелация между майчините нива и нивата от пъпна връв. Да се анализират социо-демографските характеристики на майките, както и връзката между нива на 25-ОНД и усложненията на бременността. Да се проследи динамиката на витамин Д и биохимичните показатели на костен метаболизъм при децата на 8 седмица. Изследвани са 35 майки и техните 41 новородени с тегло <1500 гр. за периода август 2013-януари 2014год. При раждането са определени са серумни нива на 25-ОНД на майчина венозна кръв и от пъпна връв на новородените чрез електрохемилюминисцентен анализ „ECLIA”. Анализирани са данни като майчино хранене, прием на витамини, заболяемост през бременността. Витамин Д суплементацията на децата стартира от 20 постнатален ден в доза витамин D3-1334 IU /дн. При децата са проследени нива на 25-ОНД на 8 седмица, биохимични показатели за костен метаболизъм /серумен калций, фосфор, алкална фосфатаза, паратхормон / и развитието на

хронични заболявания като – бронхопулмонална дисплазия. Установихме, че през изследваният период 63% от майките са с дефицит на 25-OHD /12,61±4,8 ng/ml/, 28,5% са с недостиг/26,66±2,59/ и едва 8,5% /40,4±8,48/ са с нормални нива на витамин Д. За новородените данните са съответно 32% /20,08±3,69/ -дефицит ,49%/27,39 ±2,70/-недостиг, и при 19% - норма / 41,6±10/. Установена е положителна корелация между майчини и детски нива на витамин Д. Статистически значими разлики се наблюдават в нивата на витамин Д и наличието на инфекция и прееклампсия при майките. Не беше отчетена сезонна зависимост в нивата на витамин Д при двойките майка-бебе за периода на проучването. На 8 седмична възраст установихме нормални нива на витамин Д при 70 % от децата, при 30 % от децата остава в поднормени нива /27,09 ng/ml/. Статистически значима отрицателна линейна зависимост се наблюдава в динамиката на нивата - паратхормон и витамин Д (P<0,0001). Останалите биохимични маркери за костен метаболизъм останаха в референтни граници. Дефицит на витамин Д се установява при 63% от изследваните родилки и 32% от децата. Майчиният дефицит увеличава риска от неонатален дефицит. Препоръчваме изследване на серумни нива на витамин Д при жени с рискова бременност и пренаталната му суплементация. Препоръчваме ранен внос на витамин Д - 7-10 постнатален ден при предтерминно родени деца в доза 1334UI/дн.

Научни публикации и прояви:

- Хитрова Ст, Б Слънчева, А Николов, и др. Особености на вит.Д статус при майки и новородени с тегло под 1500 гр.и интраутеринна хипотрофия, Пета Национална Конференция по Неонатология с международно участие, Хисаря 22-23 Ноември 2013, стр.31-32
- Хитрова Ст, А Николов, Б Слънчева, и др. Витамин Д дефицит при жени, родили преди 32г.с.-XIII Национален конгрес по акушерство и гинекология, Пловдив, 13-16 Март 2014, сборник резюмета стр.76-77
- Nitrova-Nikolova St, L Vakrilova, B Slancheva et al. Vitamin D deficiency in premature and iugr neonates born before 32 G.W. XXIV European Congress of Perinatal Medicine Florence, Italy June 4th – 7th 2014. J Mat-Fetal & Neonatal Med Electronic Abstract Book 2014; 27(Suppl 1) Popivanova, S Nitrova, L Vakrilova, et al. Seasonal variations in vitamin D levels in pregnant women and their very low and extremely low birth weight infants. WCO-IOF-ESCEO Seville, Spain 2-4 April 2014; Poster ID 586

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

Договор 65/2013 Следродилен ендометрит – етиология, клиника, съвременен диагностичен и терапевтичен подход

Водещ изследовател: Проф. д-р Асен Иванов Николов, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Ангел Димитров, дмн
- Доц. д-р Росанка Русева, дм
- Ас. д-р Анна Мъсева, дм

- Ас. д-р Елена Шопова
- Гл. ас. д-р Анатолий Дуковски
- Гл. ас. д-р Сузана Нашар, дм
- Гл. ас. д-р Теодор Гарнизов, дм
- Доц. д-р Весела Райкова, дм

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по акушерство и гинекология, УСБАЛАГ “Майчин дом“

РЕЗУЛТАТИ: Инфекциозните усложнения след раждане присъстват в клиничната практика на съвременния акушер, въпреки подобреното проследяване на бременността и перипарталната антибиотична профилактика. Целта на изследването бе да се проучат възможностите за подобряване на диагностичния подход (микробиологично изследване и ултразвуков преглед) и терапевтичните мерки прилагани в случаите на постпартален ендометрит. Изследвани бяха 52 родилки с предразполагащи фактори за развитие на ендометрит, които разделихме: *тест група* – при които беше приложен реорганизиран модел на поведение и *контролна група* с рутинно проследяване, само при признаци на пуерперална инфекция бяха предприемани активни диагностични и лечебни действия. Резултатите показват, че честота на ендометрита след раждане е 1,15% за едногодишен период (2013). Подобна честота е наблюдавана през предходните години (2012 г. - 0,91%; 2011 г. - 0,94%), въпреки използването на различни антибиотици за предоперативна профилактика - Cefazolin (24h, i.v.) и Cefuroxime (24h, i.v.). Предварителното микробиологично търсене на влагалищните патогени дава статистически достоверна възможност за намаляване на броя антибиотици използвани при лечението на пуерпералния ендометрит и нуждата от промяна на някой от тях. Въпреки липсата на статистически достоверна зависимост, ранното микробиологично идентифициране на влагалищните патогени, намалява най-малко два пъти случаите на антибиотичен курс по-дълъг от 7 дни. Използването на ултразвуковата диагностика за ранно откриване на пуерперален ендометрит показва достоверност само в случаите с категорични данни за резидуа. Нашите резултати показват, че в селектирана високо рискова за следродилна инфекция група е уместно да бъдат проведени рано микробиологично изследване на влагалищен секрет и ултразвуково изследване с цел по-ефективно лечение, но дали този подход е икономически оправдан за общия поток бременни е дискутабилен въпрос.

Научни публикации и прояви:

- Мъсева А, Димитров А, Маринов Б, и др. Въртематочната инфекция – причина и спътник на предтерминното раждане. Акуш. и гинекол., Vol. 52, Suppl. 2, 2013, 15-21
- Гарнизов Т, Мъсева А, Фръндева Б. Febris puerperalis – съвременни аспекти. Акуш. и гинекол., 2013, Vol. 52, 5, 58-60
- Maseva E, Shopova E. Post-delivery endometritis: when to perform the microbiology study? 4th Southeast European Conference on Chemotherapy and Infection in Istanbul, Turkey, 15th – 17th Nov 2013
- Maseva E, Shopova E, Marinov B. Emerging infections of terminal pregnancy. 5th Southeast European Conference on Chemotherapy and Infection in Bled, Slovenia, 16th – 19th October 2014

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

Договор 66/2013 Оценка на риска от преждевременно раждане с тест за фетален фибронектин**Водещ изследовател:** Проф.д-р Стоимен Георгиев Иванов, дмн**Членове на изследователския екип:**

- Асистент д-р Весела Карамешева
- Проф.д-р Асен Николов, дмн
- Д-р Ирина Петрова, докторант

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по акушерство и гинекология, УСБАЛАГ "Майчин дом" ЕАД, Клиника "Майчин риск"

РЕЗУЛТАТИ: Фибронектините представляват група от гликопротеини, които образуват "молекулно лепило" и са необходими при взаимодействието на клетка с клетка. Наличието на фетален фибронектин във влагалището на бременната жена до 22 г.с. е нормално. При една нормално протичаща бременност между 22 г.с. и 35 г.с. не би трябвало да се открива фетален фибронектин в цервико-вагиналната секреция. Присъствието му е високоинформативен биологичен маркер за риск от преждевременно раждане. Целта на проучването беше да се оцени риска от преждевременно раждане чрез приложение на метод за фетален фибронектин. За пръв път в България е осъществено такова голямо проспективно проучване. Ние приложихме теста при хоспитализирани пациентки в СБАЛАГ „Майчин дом” в клиника по Патологична бременност и Родилна зала. Тестовите бяха приложени общо върху 116 пациентки за периода - 01.12.2013г до 30.06.2014г. Използван беше тест QuikChek fFN за детекция на фетален фибронектин в цервиковагиналния секрет (HOLOGIC ,Inc). Бременните бяха разделени в две групи в зависимост от наличие или отсъствие на признаци за преждевременно раждане. Подгрупите са разделени в зависимост от броя на плодовете – едноплодна или многоплодна бременност. От всички 116 броя пациентки, при 78 получихме позитивирание на теста за фетален фибронектин, а при 38 отрицателен тест. Високият процент пациентки с положителен тест се дължи на факта, че почти половината бяха от клиника Родилна зала, т.е. с признаци на активно раждане. От всички 78 пациентки с положителен тест, раждане до 7-ия ден се наблюдава при 8 от тях, от останалите 70 –до 14 дни при 15 , а до 33 г.с – при 18 от останалите 55 пациентки. Това, което прави впечатление при разпределение на родилите пациентки с положителен тест, е че броят им е най-голям в групата 24-26 г.с. като броят им намалява с увеличаване на гестационната възраст. При асимптомните пациентки, с повишен риск от предтерминно раждане, процентът на позитивирание на теста беше по-малък (14%) При асимптомните пациентки с най-голям процент от рисковите фактори бяха –къса маточна шийка(38%), многоплодна бременност(29%), последвани от пациентки с анамнеза за предтерминно раждане(25%) и кървене в по-ранни срокове (8%). При изчисляване на положителната и отрицателна предиктивна стойност, се получиха следните резултати: Тестът за фетален фибронектин има отлична отрицателна предиктивна стойност- 97%, което съвпада с повечето проучвания до момента в света. По отношение на положителната предиктивна стойност- тя не е достатъчно – само 19 %.

Научни публикации и прояви:

- Карамешева В, Иванов С, Николов А, и др. Определяне риска от предтерминно раждане-роля на феталния фибронектин при симптомни пациентки. Акуш. и гинекология 2013.

- Карамишева В, Иванов С, Николов А, и др. Оценка на риска от преждевременно раждане с тест за фетален фибронектин. Акуш. и гинекология 2013.
- Карамишева В, Иванов С, Николов А, и др. Определяне риска от предтерминно раждане-роля на феталния фибронектин при симптомни пациентки. 13-16.03.2014г., XIII Национален конгрес по Акушерство и гинекология с презентация, Пловдив
Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на СМН.

Договор 49/2013 Влиянието на генетични варианти в 17q21 регион върху риновирус-индуцирани бронхообструктивни прояви в ранна детска възраст.

Водещ изследовател: доц. д-р Иванка Огнянова Галева дм

Членове на изследователския екип:

- д-р Сирма Димитрова, дм
- д-р Милена Иванова-Кръстановна
- доц. Алексей Салов, дб
- Гл. ас. Силвия Андонова- Бъклова, дб
- Надежда Янева

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по педиатрия, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, Клиника по педиатрия

РЕЗУЛТАТИ: Редица генетични проучвания фокусирани върху астмата демонстрират връзката между единичните нуклеотидни полиморфизми в 17q21 локус и развитето на астма в детска възраст. Ние изследвахме зависимостта между генетичните варианти rs2305480C>T в Gasdermin B (GSDMB) ген и rs 8076131A>G в Orosomucoid 1- like 3 (ORMDL3) ген с рецидивиращите бронхообструктивни прояви, тежестта на бронхиалната обструкция и фамилната анамнеза за астма. Анализирани са данните от наблюдението и изследването на 134 деца с прояви на бронхиална обструкция. Извършено бе генотипизиране на единичен нуклеотиден полиморфизъм rs2305480 в ген GSDMB и rs8076131 в ORMDL3 ген чрез PCR RFLP (анализ на рестриктазни полиморфни фрагменти). Проведения рестрикционен анализ AvaII определи Т-алела за rs2305480 и А алела за rs 807613, като рискови. Генетичният анализ на резултатите бе проведен спрямо рецесивен модел на унаследяване. Алелното разпределение в двете нуклеотидни полиморфизми не се отличава от очакваното по закона на Hardy-Weinberg Equilibrium. При хомозигони по Т-алела бе отчетета по-ранна възраст на първо „свиркане” - 6,9 м спрямо контролната група - 9,7 м, $p=0,03$. Децата носители на рисковия алел ТТ имат 1,8 пъти по-висок риск (95%CI 0,3-10,2) от рецидивиращо свиркане, докато генетични варианти в съседно разположения ген допринасят в много малка степен за повишаване на риска (OR 1.16, 95%, CI= 0,2-5,2). Нашите резултати потвърждават ролята на нуклеотиден полиморфизъм rs2305480C>T GSDMB при астматичните фенотипни прояви в детска възраст.

Научни публикации и прояви:

- Милева С, И Галева, М Янкова, и др. Честота на полиморфизми в локус 17q21 при бронхообструктивни състояния в ранна детска възраст. Педиатрия 2015: LV; 22-26.

- Mileva S, N Yaneva, S Andonova, et al. Genetic variant rs2305480 C>T in gasdermin B gene (GDDMB) and the risk of recurrent wheezing and asthma in Bulgarian infants. Poster J03.04. European Human Genetics Conference, Milan, Italy, 31 May - 3 June 2014. European Journals of Human genetics, 2014; vol 22, suppl 1: S392.
 - Galeva I, S Mileva, M Yankova, et al. Genetic variant rs2305480 C>T in gasdermin B gene (GDDMB) among Bulgarian children with recurrent wheezing. European Respiratory Society 2014 International Congress, Munich, Germany, 6-10 September, Abstract № 852388.
- Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

**Договор 2/2013 Сърдечно съдови заболявания и ритъмно-проводна патология –
неинвазивна оценка чрез телеметрично проследяване**

Водещ изследовател: Професор д-р Теменуга Иванова Донова, дмн

Членове на изследователския екип:

- д-р Красимира Кощикова
- Проф. инж. Иво Илиев, дтн - ТУ- София
- Доц. д-р Емил Манов, дм
- Гл. асистент д-р Аделина Цакова

Базова организация: МУ – София, КПВБ ”Проф. Ст. Киркович”, УМБАЛ „Александровска”
Кардиология с направление интензивно лечение

РЕЗУЛТАТИ: Мониторите до леглото на пациента са задължителни за хоспитализирани пациенти със сигнификантен риск от животозастрашаваща аритмия. Те са сигурни, но имат ограничено приложение: най-вече в реанимация и интензивните отделения, защото ограничават свободата на движение. Много често настъпват критични събития точно след изключване на тези монитори във фазата на начално раздвижване, самообслужване и т.н, т.е при обстоятелства без пряко наблюдение на пациента. Ето защо са създадени интелигентни портативни устройства, които да записват и анализират ЕКГ по време на обичайната ежедневна активност. Оценката на риска от внезапна аритмична смърт се извършва и с холтер ЕКГ мониториране, чрез който се регистрират заплашващи аритмии при рискови пациенти, но записа на настъпилите „събития” е достъпен значително по-късно по време след реализирането им. Целта на проекта бе да се изследва приложимостта на телеметричното ЕКГ мониториране в реално време на високорискови пациенти при известна сърдечно съдова патология и сравнителен анализ на телеметрично и холтер ЕКГ мониториране, стратификация на риска и създаване на алгоритми за терапевтично поведение. Приложихме телеметрична ЕКГ мониторираща система, успоредно с Холтер ЕКГ при 85 пациента. Сравнителния анализ (телеметрия и холтер ЕКГ) показва:

- Несъвпадение: честота 1; 1.2%
- Съвпадение: честота 75; 88.2%
- Частично съвпадение: честота 9; 10.6%

Системата за телеметрично мониториране показва много добра ефективност и поносимост. Регистрираните епизоди на ритъмни и проводни нарушения дадоха възможност за своевременно терапевтично повлияване. За периода на проследяване не бяха установени

сериозни технически неизправности. Получените резултати дават основание за рутинно въвеждане в клиничната практика на телеметричното мониториране при пациенти с ритъмни и проводни нарушения.

Научни публикации и прояви:

- Кошикова К, Рунев Н, Цонев Св и др. Приложение на телеметрично мониториране при пациенти с ритъмно-проводни нарушения, MEDINFO, 2014 XIV (01), стр 42-44.
- Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 6/2013 Денонощен ритъм на гликемията при пациенти с предиабетни състояния и дихателни нарушения по време на сън – ефект от лечението с неинвазивна вентилация

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

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Здравко Каменов, дмн
- Проф. д-р Даниела Петрова-Николова, дм
- Ас. д-р Цанко Мондешки
- Ас. д-р Радослав Билюков
- Ас. д-р Антоанета Гатева, дм
- Гл. ас. д-р Аделина Цакова

Базова организация: МУ – София, МФ, КПВБ, УМБАЛ „Александровска“, Клиника по пропедевтика на вътрешните болести

РЕЗУЛТАТИ: Дихателните нарушения по време на сън се характеризират с висока честота на разпространение и засягат хетерогенна група пациенти. Към момента липсват данни свързани с прецизен мониторинг на кръвно захарните нива при болни с предиабетни състояния по време на сън и в будно състояние, провеждащи лечение с неинвазивна вентилаторна терапия /NIV/. Този вид терапия обичайно се свързва с корекция на дихателните нарушения, стойностите на кислородна сатурация по време на сън и хипнограма. В настоящото проучване се представят данни за промяна в стойностите на кръвна захар при тези пациенти разделени в три групи. Резултати демонстрират тенденции, както за нормализиране на нивата на гликемия, така и за повишаване на тези стойности свързано с ефекта от прилагането на NIV. Най-демонстративна позитивна промяна се наблюдава при пациентите с добър кампаниянс към приложеното лечение с корекция на апнея/хипопнея индекса и стойностите на кислородна сатурация по време на сън. При тази група се наблюдава нормализиране на стойностите на кръвна захар, както за 24 часов интервал, така и за периода на сън от 22:00 часа до 06:00 часа. Неэффективното прилагане на NIV се свързва с повишаване стойностите на кръвна захар съпоставено с изходните нива.

Научни публикации и прояви:

- Мондешки, Ц, Билюков Р, Чернева, Р и др. Ефекти на неинвазивната вентилаторна терапия върху нивата на гликемията при пациенти с предиабетни състояния и дихателни нарушения по време на сън. Торакална Медицина 2015.

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

Договор 51/2013 Контрастна ехокардиография при пациенти с остър миокарден инфаркт – оценка на левокамерната функция и миокардна перфузия

Водещ изследовател: Проф. д-р Стефан Веселинов Денчев, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Симеон Димитров, дм
- Д-р Мариана Господинова, дм
- Д-р Рая Иванова, дм
- Д-р Лилия Владимирова

Базова организация: МУ – София, Медицински факултет, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, Клиника по кардиология

РЕЗУЛТАТИ: Възстановяването на проходимостта на епикардна коронарна артерия при перкутанна коронарна интервенция (ПКИ) при остър миокарден инфаркт не е идентично с възстановяване на микроциркулацията. Изследвани са 23 пациенти с първи остър коронарен синдром със ST елевация след първична ПКИ. Постигнат е TIMI 3 кръвоток в свързаната с инфаркта артерия при 95,6% от пациентите. Използва се трансторакална ехокардиография (ЕхоКГ) на 3 ден \pm 2 дни и на 30-60 ден след ПКИ за оценка на левокамерните обеми, кинетика, фракция на изтласкване и диастолна функция, както и миокардна контрастна ЕхоКГ за оценка на перфузионните нарушения. Оценката на миокардното контрастиране бе направена в 91% от изследваните сегменти. Анализът на разликата в перфузията на отделните сегменти и тяхната кинетика в острата фаза и при проследяване, позволява оценка на наличието на витален миокард в съответната зона след реперфузия. При 88,9% от миокардните сегмента с нарушена кинетика при нормална перфузия, непосредствено след ПКИ, се установява възстановяване на сегментната кинетика при повторната ехоКГ. Оптималният период за установяване на виталност на миокарда е 48 ч. след ПКИ, след преодоляване на динамичните промени в перфузията в покой. Миокардната контрастна ЕхоКГ позволява оценка в реално време на миокардната перфузия в резултат от интервенции, водещи до възстановяване на микроциркулацията. Наличието на перфузия в зоната, кръвоснабдена от инфарктната артерия на 2 ден след ПКИ е показателна за виталност на миокарда и има прогностична стойност за възстановяването на глобалната и регионалната ЛК функция.

Научни публикации и прояви:

- Господинова М, Л Владимирова, З Кунева и др. Контрастна ехокардиография при пациенти с остър миокарден инфаркт – оценка на левокамерната функция и миокардната перфузия. XVII Национален конгрес по ултразвук в медицината, Сандански 23-25.10.2014 г.

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

Договор 52/2013 Ротационна тромбеластометрия ROTEM® като метод за оценка на хемостазните промени при болни с чернодробна цироза**Водещ изследовател:** Доц. д-р Евгений Александров Хаджиев, дм.**Членове на изследователския екип:**

- Проф.д-р Диана Стефанова-Петрова, дмн
- Д-р Камен Данов
- Д-р Антоанета Карамфилова

Базова организация: МУ–София, МФ, КВБ, Клиника по хематология

РЕЗУЛТАТИ: В настоящето изследване са изследвани 44 пациенти, на възраст от 36 до 66 години, разделени в две групи по 22 човека, съответно с чернодробна цироза и контролна група. При всички пациенти са изследвани кръвни проби с методиката ротационна тромбеластометрия и са проследени конвенционалните хемостазни показатели (РТ, аРТТ, фибриноген, брой тромбоцити). При всички (100%) изследвани пациенти с чернодробна цироза има промени в теста FIBTEM (определяне максималната лиза на съсирека) като се наблюдава по-ранно активиране на тромболизата. Установи се сигнификантно по-нисък индекс на тромбодинамичния потенциал ТРІ (1%) в групата с чернодробна цироза. Този показател при останалите пациенти е обичайно 2%. Времето на съсирване в теста EXTEM е значително по-високо при пациентите с чернодробна цироза, които имат епизод на кървене, като всички пациенти с епизод на кървене имат промени в теста EXTEM. Значимо по-удължено време на образуване на съсирека в теста INTEM се наблюдава при пациентите с напреднала чернодробна цироза- Child B и C. При всички пациенти (100%), които имат промени в конвенционалните хемостазни тестове има промени в тестовете FIBTEM, INTEM и EXTEM. Оценката на хемостазата при пациентите от контролната група не е установила промени нито в конвенционалните тестове, нито в ротационната тромбеластометрия. Използването на ротационната тромбеластометрия при оценка на хемостазата при пациенти с чернодробна цироза дава значително повече информация в сравнение с конвенционалните хемостазни тестове.

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

Договор 12/2013 21-хидроксилазен дефицит: мутационен спектър и асоциации генотип-фенотип при български пациенти с вродена надбъбречнокорова хиперплазия**Водещ изследовател:** Доцент д-р Ива Христова Стоева, дм.**Членове на изследователския екип:**

- Доцент д-р Ива Стоева, дм
- Д-р Антоанета Костова, докторант
- Доц. Албена Тодорова, дб
- Андрей Киров
- Ганка Динева, дб
- Тихомир Тодоров, дб - ГМДЛ „Геника“
- Д-р Ани Аройо, докторант

- Чл. Кор. проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра „Педиатрия“, Университетска СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД, Лаборатория „Скрининг и функционална ендокринна диагностика“

РЕЗУЛТАТИ: От скринираните 302 066 новородени (17 α -ОНР Delfia®), чрез многостъпален алгоритъм са селектирани 30 кандидата за CYP21A2 генетичен анализ и 9 пациента диагностицирани преди въвеждането на масовия скрининг (6 свързани със скрининга, 3 по клинични данни). Шест са без отклонения в генотипа, 28 са с изяснена/и мутации, 5 - с хетерозиготни мутации. Общо при 85% се откриват мутации в CYP21A2. Честотата в българската популация на доказаня 21-хидроксилазен дефицит – класическа форма е между 1:11 000 и 1:12 000 скринирани новородени. В изследваната популация с най-висока честота са I2G сплайс мутацията, следвана от големи екзонни делеции и точкова мутация П173N. Сред пациентите открити чрез скрининг преобладават солгубещите форми (72%). Резултатите потвърждават добрата корелация между вида на мутацията, остатъчната ензимна активност и клиничния фенотип, което разрешава групирането на пациентите: най-високи нива на 17 α -ОНР Delfia® се установяват при група „0“, следвани от тези в група „А“ и „В“. Потвърждава се и вариабилния фенотип при пациенти хомозиготни по I2G мутация, от едно и също семейство. Открити са две нови мутации, подлежащи на функционални проучвания. Сравнени са две мутационни стратегии, като чрез тристъпалната стратегия се постига по-висок процент на откриване на мутации. Задължителен етап е секвенирането на всички екзони.

Научни публикации и прояви:

- Стоева И, Киров А, Костова А, и др. Хомозиготна с.923dupT комбинирана с хетерозиготна с.334G>A CYP 21A2 мутация: принос на един случай от Българската скринингова програма за вродена надбъбречнокорова хиперплазия. Педиатрия 2015, кн.1
- Stoeva I, Kostova A, Moskova M, et al. The Role of the Newborn Screening Programme (NSP) for the Diagnosis of 17 years old Boy with Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to 21 OH Deficiency. Scripta scientifica medica Varna, 2015, 1
- Stoeva I, Dineva G, Kirov A, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Bulgarian Patients with c.293-13A/C>G Splice Mutation of 21CYP21A2 Picked up by Neonatal Screening (NS).- Horm Res Paediatr. 2014; 82 (suppl 1): 325.
- Kostova A, Stoeva I, Kirov A, et al. Homozygous c.923dupT Combined with Heterozygous c.334G> CYP21A2 Mutation: a Case report from the Bulgarian CAH Screening Programme. Horm Res Paediatr. 2014; 82(suppl 1):328-329.
- Todorova A, Kirov A, Stoeva I, et al. CYP21A2 Mutation Spectrum in Bulgarian CAH Patients. Horm Res Paediatr. 2014; 82(suppl 1):326.
- Dineva G, Stoeva I, Kirov A, et al. Four Years Experience of CAH Newborn Screening and CYP21A2 Genetic Testing in Bulgaria. 9th ISNS European Neonatal Screening Regional Meeting 12-15th October 2014, Birmingham, Programme and Abstracts p20.
- Stoeva I. The National screening for CAH in Bulgaria. Workshop on laying the foundation for future cooperation in the field of disorders of sexual development (DSD) in Bulgaria, Varna 24-25 January 2014.

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

Договор 54/2013 Асоциация между маркери на възпаление и експресия на TLR рецептори върху моноцити с давността, степента на гликемични нарушения и придружаващи хронични усложнения при пациенти с предиабет, захарен диабет тип 2 и захарен диабет тип LADA сред българската популация

Водещ изследовател: проф. д-р Здравко Асенов Каменов, дмн

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р Емануела Захаријева, докторант
- Елена Елефтерова-Флорова, дм - ВМА
- Гл. ас. Росица Андреева, дб, ВМА
- Гл. ас. д-р Аделина Цакова

Базова организация: МУ–София, МФ, КВБ, Клиника по ендокринология

РЕЗУЛТАТИ: Целта на проекта беше характеризирани експресията на молекулни маркери при захарния диабет тип 2 (ЗД2) с оглед включването им в програми за скрининг и профилактика на късните усложнения на заболяването. В проучването бяха включени 28 диабетика и 7 контроли. Приложи се директно 8-цветно имунофлуоресцентно анализиране с моноклонални антитела, конюгирани с флуорохром. Моноцитите бяха разделени на класически, интермедиерни и неклассически. За всеки от тях се измери експресията на CD36, CD64, CD163 и TLR2, TLR4. Установи се понижена експресия на TLR4 и CD36, повишена за TLR2 и CD163 в различните подтипове моноцити при ЗД2 в сравнение с контроли. Експресията на TLR4 намалява с напредване на полиневропатията, с влошаване на гломерулната филтрация и нараства с повишаване на общия и LDL холестерол при диабетичи. CD163 нараства с кръвната захар на гладно. CD36 и CD163 нарастват съответно с индекса на телесна маса и обиколката на талията. Експресията на CD64 не е значимо променена при диабетичи, но нивото и се променя при прием на статини, бета блокери и диуретици. Получените резултати демонстрират мястото на неспецифичната имунна система при захарен диабет. Тя се влияе от компенсацията му, от приема на антихипертензивни и антилипемични медикаменти и активно участва в настъпването на хронични усложнения от заболяването.

Научни публикации и прояви:

- Zaharieva E, Kamenov Z, Vikentieva E, et al. Toll-like Receptors 2 and 4 in Type 2 Diabetes. American Diabetes Association, 75th Scientific Sessions. Boston, June 5-9 2015. LB55.
Научният отчет е приет с *ДОБРА* оценка по скалата на СМН.

Договор 62/2013 Роля на генетичните полиморфизми на естрогенния рецептор-алфа и мелатониновия рецептор 1Б за развитието на поликистозна яйчникова болест

Водещ изследовател: Проф. Филип Цонев Куманов, дмн

Членове на изследователския екип:

- Доц. Анелия Кирилова, дм
- Гл. ас. Ралица Робева, дм
- Силвия Андонова

Базова организация: МУ–София, МФ, Клиничен център по ендокринология и геронтология, УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев”

РЕЗУЛТАТИ: Синдромът на поликистозните яйчници (PCOS) е комплексно ендокринно заболяване с изразена генетична предиспозиция. До момента влиянието на полиморфизмите на стероидните и мелатониновите рецептори не е изяснено, поради което настоящото проучване си постави за цел да изследва връзката между полиморфизмите на естрогенния рецептор алфа (ER α) PvuII и XbaI и развитието на PCOS сред български пациентки, както и ролята на полиморфизмите на мелатониновия рецептор 1B (MTNR1B) rs10830962 и rs10830963 за развитието на синдрома. ER α PvuII (rs2234693) и XbaI (rs9340799) бяха изследвани при 58 пациентки с PCOS и 56 клинично здрави жени чрез PCR-RFLP анализ. Генотипиране за MTNR1B rs10830962 и rs10830963 беше осъществено при 59 болни с PCOS и 59 контроли също чрез PCR-RFLP анализ. Честотното разпределение на rs2234693, rs9340799, rs10830962 и rs10830963 не се различаваше значимо между болните с PCOS и здравите контроли. Носителите на PvuII pp генотип бяха със значително по-високи нива на ДХЕАС в сравнение с пациентките с PvuII Pp генотип. Комбинираният PvuII/XbaI ppxx генотип беше свързан със значимо по-високи концентрации на лутеинизиращия хормон в сравнение с PpXx генотипа. Наличието на MTNR1B rs10830963 G алел беше свързано с повишени нива на ДХЕАС. При обезните пациентки с PCOS наличието на rs10830963 G алел беше свързано със значимо по-ниско съотношението ЛХ/ФСХ. В заключение, резултатите показват, че полиморфизмите на естрогенния рецептор алфа и мелатониновия рецептор 1b не са свързани с повишен риск от развитие на PCOS, но могат да повлияят фенотипната експресия на синдрома, като вероятно ролята им е по-изразена в определени подгрупи пациентки.

Научни публикации и прояви:

- Робева Р, Андонова С, Томова А, и др. Полиморфизми на естрогенния рецептор алфа при български пациентки със синдром на поликистозните яйчници и здрави жени. Българска медицина, 2015.

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

Договор 17/2013 Сравнителни проучвания на микроскопски, културелни и молекулярно-генетични диагностични методи при пациенти с инфекции на урогениталния тракт

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

Членове на изследователския екип:

- Гл. Ас. Радослав Байкушев,
- Доц. д-р Весела Райкова, дм

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по Медицинска Микробиология

РЕЗУЛТАТИ: Недиагностицираните и/или неадекватно лекувани вагинит, цервицит и уретрит могат да доведат до развитието на заболявания с тежък здравословен и финансов товар.

Цел на настоящия проект бе оптимизиране диагностиката на БВ и КВВ. Бяха изследвани 234 вагинални/цервикални секрета, оцветени по Грам, и посети върху Хром агар. Бяха проведени ферментационни тестове API Candida и асимилационни тестове API 20CAUX за идентификация на изолатитите. Бе извършена ДНК екстракция с последваща PCR за

доказването на различни видове кандиди и анаеробни причинители, асоциирани с БВ. От 234 секрета при 112 (48%) имаше микроскопски данни за вагинален проблем. При 65 (28%) от тях от натривката бе суспектна за анаеробна инфекция, а при 47 (20%) имаше данни за КВВ. *G.vaginalis* бе доказана при 63, *Atopobium sp* при 27, *Megasphaera typI* при 18 и BVAB2 при 15. Анаеробна коинфекция бе установена при 40 (62%) секрета. Получените резултати бяха: 42 (89%) изолата *C.albicans*, *C.glabrata* - 6 (13%), *C.krusei* - 1(2%). Резултатите от конвенционалните тестове съвпаднаха с тези от PCR. Диагностицирането на причинителите на КВВ до вид и БВ дава възможност за използването на адекватна терапия и предотвратяването на рекурентни инфекции и усложнения. PCR методите са бързи, специфични, чувствителни и съпоставими с конвенционалните техники, което ги прави метод на избор в диагностиката.

Научни публикации и прояви:

- Байкушев Р, В Узунова-Райкова, И Митов. Оцветяване по Грам и PCR при диагностициране на бактериална вагиноза. 11 Национален Конгрес по Клинична Микробиология и Инфекции на БАМ, София 9-11.05.2013.
- Байкушев Р, В Узунова-Райкова, И Митов. Коректната диагностика на кандидозен вулвовагинит – предпоставка за адекватна терапия. 12 Национален Конгрес по Клинична Микробиология и Инфекции на БАМ, София 24-26.04.2014.
Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 10/2013 Хепсидин: нов кандидат-биомаркер за жлезен статус при хронично бъбречно заболяване

Водещ изследовател: Доц. Бисера Димитрова Атанасова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Камен Цачев, дмн
- Проф. д-р Борис Богов, дмн
- Д-р Виктор Манолов
- Доц. д-р Милена Велизарова, дм
- Проф. д-р Евгений Възелов, дмн
- Доц. д-р Диана Йонова-Иванчева, дм

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология; УМБАЛ „Александровска” ЕАД, Централна Клинична Лаборатория

РЕЗУЛТАТИ: В хода на настоящото проучване бяха изследвани 40 пациента с различен стадий на ХБЗ. Получените резултати бяха сравнени с контролна група, здрави доброволци, които нямат клинично-лабораторни данни за нарушена хомеостаза на желязото. Стадирането на пациентите с ХБЗ бе извършено с помощта на определяне на серумно ниво на креатинин и изчисляване на показателя eGFR, според препоръките на СКД-EPI Creatinine Equation (2009). Установи се статистически значима разлика между серумните нива на хепсидин при здрави доброволци (контролна група) и пациенти с ХБЗ. Получените стойности са $13.1 \pm 8.7 \mu\text{g/L}$ за контролна група и $90.7 \pm 74.2 \mu\text{g/L}$ при пациенти с ХБЗ и $262.49 \pm 203.36 \mu\text{g/L}$ при пациенти с

ХБЗ стадий V, на диализа. Установи се разлика в серумните нива на хепсидин между отделните стадии на ХБЗ. Получените стойности са: а) за При стадий на ХБЗ (eGFR 61 – 90) – 56.13 µg/L; б) за IIIA стадий на ХБЗD (eGFR 46 – 60) – 70.92 µg/L; в) за IIIB стадий на ХБЗ (eGFR 31 – 45) – 93.43 µg/L; д) за IV стадий на ХБЗ (eGFR 16 – 30) – 83.36 µg/L; е) за V стадий на ХБЗ (eGFR < 15, без хемодиализа) – 141.98 µg/L. Установи се сигнификантна корелация между серумните нива на хепсидин, eGFR и hsCRP при всички стадии на ХБЗ (p < 0.005). Нивата на серумен трансферин показаха незначителна отрицателна корелация с тези на хепсидина (r=-0.111).

Научни публикации и прояви:

- Йонова Д, Възелов Е, Манолов В, и сътр. Диагностично значение на хепсидин при пациенти на хемодиализа. Нефрология, диализа и трансплантация г. 19, 2013 бр. 3, 22-27.
 - Манолов В, Атанасова Б, Василев В, и сътр. Хепсидин – диагностични възможности при анемия на хронично бъбречно заболяване. Медицински преглед vol L, 2014/1, 18-24.
 - Манолов В, Богов Б, Велизарова М, и сътр. Серумни нива на хепсидин при анемия на хронично бъбречно заболяване и неговата корелация с нивата на С-реактивен протеин и феритин. МедикАрт 3/2014, 49-50.
 - Манолов В, Богов Б, Йонова Д, и сътр. Корелация между серумен хепсидин и някои показатели за обмяна на желязо при хронични бъбречно заболявания. Български Медицински Журнал vol. VIII, 2014 (3), 33-35.
 - Манолов В, Йонова Д, Възелов Е, и сътр. Корелация на хепсидин с някои показатели на желязния статус при пациенти на хронична хемодиализа. Медицински преглед vol. L 2014, 4; 36-38.
 - Манолов В., Атанасова Б., Цачев К. Хепсидин: нови възможности за диагностика и терапия при клинични нарушения в обмяната на желязото. Първа Конференция с Международно участие, 24.10.-26.10.2013. г., Девин
 - Атанасова Б, Манолов В, Велизарова М, и сътр. Hepsidin - нов кандидат-биомаркер при клинични нарушения в обмяната на желязото. Първи Конгрес на Съюза на Българските Медицински Специалисти, 29.11.-30.11.2013 г., Пловдив
 - Manolov V, Yonova D, Vazelov E, et col. Anemia in chronic dialysis patients – the right therapeutic choice? MRJMMS 2014 Vol 2 (11), pp 270-273.
 - Manolov V, Paskaleva-Peycheva V, Bogov B, et col. Serum hepcidin quantification in differentiation of anemia. IJDR 2015, Vol. 5, Issue, 1, pp. 2918-2920.
 - Manolov V, Bogov B, Atanasova B, et col. Hepsidin-25 and its implication in chronic kidney diseases. Chem Sci Rev Lett 2015, 4(13), 91-95.
 - Manolov V, Atanasova B, Yonova D, et col. Hepsidin levels in dialysis patients (preliminary study). 21st BCLF Congress; 25.09.-28.09.2013 г., Будва, Монтенегро
 - Manolov V, Atanasova B, Vasilev V, et col. The use of hepcidin for a precise diagnosis and treatment of iron deficient anemia in patients on hemodialysis. The 2nd ACC2; 03.04.-05.04.2014, Kyoto, Japan
 - Velizarova M, Manolov V, Vasilev V, et col. Hepsidin analysis in chronic kidney diseases. 22nd IFCC Worldlab 2014, 22nd BCLF Meeting; 22.06.–26.06.2014, Istanbul, Turkey
- Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 31/2013 Функционална оценка (вкл. чрез МКФ) на ефективността на неврорехабилитацията върху качеството на живот на пациенти със заболявания и увреди на централна и периферна нервна система

Водещ изследовател: Проф. д-р Ивет Борисова Колева-Йошинова, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Д-р Диана Георгиева–Атанасова
- Д-р Детелина Желязкова, дм
- Д-р Гергина Ончева, дм
- Давид Кънчев, дп
- Константин Странджев
- Антоанета Байрактарова
- Цветелина Миланова
- Димко Пантев
- Елена Велева
- Валери Първановски
- Магдалена Зехтинджиева
- Милена Георгиева
- Явор Лепоев
- Миглена Пейчева
- Борис Михайлов
- Виолета Михайлова

Базова организация: МФ, Катедра по Медицинска рехабилитация и ерготерапия

РЕЗУЛТАТИ: Въведени са принципите на Международната класификация на функционирането (МКФ) в ежедневната рехабилитационна практика и в България. Приложена е комплексна МКФ оценка за проследяване ефекта от неврорехабилитацията при заболявания и увреди на централната и периферната нервна система (общо 458 неврологични и неврохирургични пациенти, провеждали ФТР-курс в Клиника ФРМ на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – София): хемипареза (слединсултна, посттравматична енцефалопатия, след операция по повод супратенториални мозъчни тумори), множествена склероза, паркинсонизъм, спондилогенни (вертеброгенни и дискогенни) радикулопатии, диабетна полиневропатия. Апробираните в клиничната практика неврорехабилитационни алгоритми са въведени в процеса на обучение в Катедра „Медицинска рехабилитация и ерготерапия“ на Медицински факултет на МУ – София, като са включени в програмите за обучение (дипломно и следдипломно) – на лекари – специалисти и специализанти по физикална и рехабилитационна медицина; при рехабилитатори и медицински рехабилитатори ерготерапевти. Въведена е нова дисциплина „Функционална оценка и МКФ“ в обучението на студенти по Медицинска рехабилитация и ерготерапия (МРЕТ) (задължителна според учебния план на ОКС „Бакалавър“ I курс, избираема за студентите по МРЕТ от II, III и IV курс; задължителна за I курс на ОКС „Магистър“), също и в следдипломното обучение на лекари – специалисти по Физикална и

рехабилитационна медицина, също и в курсове по СДО за рехабилитатори и медицински рехабилитатори ерготерапевти.

Научни публикации и прояви:

- Колева И. Съвременно състояние на неврорехабилитацията в България: функционалната оценка и МКФ-диагностиката като основа на неврорехабилитационните алгоритми. Физикална, курортна и рехабилитационна медицина, 46, 2013, 1-2, 30-50.
 - Колева И, Маринов М. Неврорехабилитация в неврохирургията (основи, алгоритми, казуси). – София: Веридия, 2014.
 - Koleva Y. Programme de MPR pour améliorer la qualité de vie des patients avec polineuropathie diabétique et pied diabétique. – In: Materials of the National congress of SOFMER (with international participation), Reims, Oct 2013.
 - Koleva Y. Potential of Neurorehabilitation for improvement of the Quality of life of patients after neurosurgical interventions due to brain tumours. – In: Materials of 19 European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine - ESPRM-SOFMER Marseille 2014.
 - Колева И, В Първановски, К Странджев, Б Йошинов. Необходимост от функционална оценка в неврорехабилитацията след неврохирургична интервенция: роля на Международната класификация на функционирането, уврежданията и здравето. – В: Сборник научни трудове от XXII национална конференция по неврохирургия, октомври 2013, Велинград. Издание на МУ – Пловдив, 2013, с. 156-159.
 - Колева И. Съвременни методи на Медицинската рехабилитация и ерготерапия за подобряване качеството на живот на пациентите със заболявания и увреди на нервната система и опорно-двигателния апарат. – В: Юбилейно списание с материали от юбилейна конференция на Медицински колеж – Стара Загора, май 2014. Издание на Тракийски университет, МК – Стара Загора, 2014, с. 32-34.
- Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 13/2013 Идентификация на *Candida spp.* и суспектни пародонтални патогени при пациенти с тежък хроничен пародонтит

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

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Христина Попова, дм
- Гл.ас. д-р Величка Досева-Панова
- Доц. д-р Владимир Панов, дм – ФДМ Варна

Базова организация: МУ – София, ФДМ, Катедра по пародонтология

РЕЗУЛТАТИ: В съвременната литература е прието становището за основната етиологична роля на патогенните бактерии от денталния биофилм. До голяма степен развитието и прогресирането на заболяването са свързани с критичното колонизиране на субгингивалното пространство от пародонтопатогенни микроорганизми като: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *Campylobacter spp.* По-нови данни сочат, че между някои от тях е установено формирането на видово специфични комплекси със строги

асоциации, като се смята, че се потенцира тяхната патогенност (*P. gingivalis*, *B. forsythus*, и *T. denticola*) Изследвани са 20 пациенти, диагностицирани клинически и рентгенографски с тежък хроничен пародонтит, от които 8 мъже и 12 жени, 12 пушачи и 8 непушачи. Средната възраст на участниците в проучването е $47,55 \pm 6,42$ години. При всеки пациент са взети субгингивални проби с PET plus test за: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *P. micros*, *F. nucleatum*, *E. nodatum*, *C. gingivalis*+ общ брой бактерии;/ субгингивални проби и проби от орална мукоза с test CAT test за: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* + общ брой *Candida*). Всички проби са изследвани чрез real-time PCR анализ. Получените от нас резултати потвърждават литературни данни за асоциациите на *P. gingivalis* с микроорганизми от червения и оранжевия комплекси на Sokransky и по-специално: Tf, Fn, Td. На базата на приложеният клъстерен анализ (дендрограми) може да се направи извод за обособяването на две асоциации от микроорганизми: 1ва група: Tf – Pm – Td – Fn – Pg (Представители на червения и оранжевия комплекс) и 2ра група: Pi – Cg – En (Представители на оранжев, оранжево-асоциран и зелен комплекс). На базата на приложеният корелационен анализ на данните от пациенти с тежък хроничен пародонтит се установи взаимовръзка между изследваните видове бактерии и общия брой микроорганизми. Общият брой микроорганизми корелира положително с присъствието на *Tannerella forsythia* и корелира отрицателно с присъствието на *Porphyromonas gingivalis* и *Peptostreptococcus micros*. Взаимовръзка между изследваните видове бактерии: положителна корелация между, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *P. micros*; отрицателна корелация между *F. nucleatum* от една страна и от друга - *E. nodatum*, *C. gingivalis*. Взаимовръзка между изследваните видове бактерии и дълбочината на пародонталните джобове като PD (4-6mm) корелира с *C. gingivalis*. Взаимовръзка на загубата на кост (“Bone Loss, mm”) с останалите изследвани показатели: общ брой микроорганизми, HI%, CAL(ср.), PD(ср.), Pg%, Tf%, Pm%. Взаимовръзка на средната дълбочина на джоба („PD mm средно”) с останалите параметри на пародонтита: CAL(ср.), костната загуба(ср.), Tf%, фактора тютюнопушене. При настоящето изследване се установиха достоверни разлики между изследваните параметри в зависимост от пола на пациентите. Количеството на *T. denticola* ($P=0,05$) и *P. intermedia* ($P=0,07$) показват достоверни различия в зависимост от пола на пациентите. При мъжете количествата и на двата вида бактерии са значително по-високи в сравнение с тези при жените и стойностите варират в по-широки граници. При настоящето изследване се установиха достоверни разлики в зависимост от фактора тютюнопушене. Достоверни различия се установяват относно „PD mm средна стойност” като при пушачите стойностите на дълбочината на джоба са значимо по-високи. Макар и с по-ниска степен на достоверност, може да приемем, че различия се наблюдават и по отношение на процентното присъствие на *T. denticola* ($P = 0,9$) в пародонталните джобове и загубата на кост ($P=0,9$). При пушачите се наблюдава по-висок процент от *T. denticola*, както и по-висока степен на костна загуба. Резултатите, получени при нашето изследване по отношение детекцията на *Candida albicans* в пародонтални джобове, показаха присъствие на изследвания показател при 4 от 20 пациента (три: $N \times 10^2$, един: $N \times 10^4$). Макар и да има находка, тя не е със статистическа значимост. Резултатите, получени при нашето изследване по отношение на детекцията на *Candida albicans* по орална лигавица – гърба на езика, показаха, че *C. albicans* присъства при 6 от изследваните 20 пациента с пародонтит в количество $N \times 10^2$ до $N \times 10^4$; *C. glabrata* присъства в една от взетите проби ($N \times 10^4$); *C. parapsilosis* – само в една проба ($N \times 10^3$). Резултатите нямат

статистическа достоверност. Резултатите от това проучване не показват наличие на *Candida spp.* в пародонтални джобове при пациенти с хронични пародонтити. В същото време с настоящето изследване се потвърждават данните от реферираната литература за присъствието и силната връзка на редица Грам(+) и Грам(-) микроорганизми в субгингивалната плака при пациенти с хроничен пародонтит: *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *P. intermedia*, *P. micros*, *F. nucleatum*, *E. podatum*. Потвърждават се и данните от литературата за значимостта на тези микроорганизми за развитието на клиничната картина и увеличаване тежестта на експресия на основните клинични параметри (загубата на клиничен аташман, тежестта на гингивалното възпаление, дълбочината на пародонталните джобове, тежестта на заболяването) и костната загуба при тежкия хроничен пародонтит.

Научни публикации и прояви:

- Досева-Панова В, Попова Х, Киселова-Янева А, и др. Идентификация на *Candida spp.* при пациенти с хроничен пародонтит. III-ри Научен Конгрес на БЗС – Столична колегия, гр. София, 23-24 ноември 2013г.
- Досева-Панова В, Попова Х, Киселова-Янева А, и др. Субгингивална микробиота при тежък хроничен пародонтит 14-ти Конгрес на БЗС, Бургас, 12-14 юни 2014г.
- Досева-Панова В, Попова Х, Киселова-Янева А, и др. Присъствие на суспектни пародонтални патогени и *Candida spp.* при хроничен пародонтит. Проблеми на денталната медицина 2014; 40 (1), 54-59.
- Panov V, Popova C, Dosseva-Panova V, et al. Subgingival microbiota in severe chronic periodontitis. J of IMAV 2014;20 (3), 554-557
- Panov V, Dosseva-Panova V, Popova C, et al. Association of the Bone Loss with main clinical and microbiological parameters in chronic periodontitis. J of IMAV 2014;20(3):542-545.
- Досева-Панова В, Попова Х, Киселова-Янева А, и др. Идентификация на *Candida spp.* при пациенти с хроничен пародонтит. III-ри Научен Конгрес на БЗС – СК, гр. София, 23-24 ноември 2013г.

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

Договор 71/2013 Приложение на мини-импланти за нивелиране на зъбната дъга във вертикална посока. Планиране на лечението и отчитане на резултати с помощта на лицева дъга

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

Членове на изследователския екип:

- Ас.д-р Владимир Богданов
- Д-р Мария Каймаканска
- Д-р Надя Бенкин-Маринова

Базова организация: МУ – София, ФДМ, Катедра Ортодонтия

РЕЗУЛТАТИ: Разработена е методика за оценка на вертикалното прорастване на зъбите при липса на антагонисти едностранно. Методиката е оригинална, създадена за целите на проекта. Тя се състои в следното: на ортопантомография се сравнява засегнатата половина на съзъбието

и референтната, която трябва да е интактна. Спрямо определени равнини -за горна челюст Ро-Ро (равнина между двете точки порион) или Ог-Ог (орбитална равнина) се отчита големината на вертикалното отклонение - прорастване на зъб или група зъби. За долночелюстни зъби се построяват 2 равнини, допирателни към тялото, респективно вляво и вдясно и отчитането се прави по същия начин. При ОПГ в оклузия (без приспособление между резците и отстояние при страничните зъби) е възможна оценка на прораснали долни зъби спрямо равнини в Ро-Ро или Ог-ог, която е по-лесна за построяване. В случая прорасналите зъби са по-близо до равнината, отколкото тези в норма. Приложима е при едностранно запазена оклузална равнина, която да се счита за норма. Планира се механика за нивелиране на зъбната дъга с помощта на миниимпланти и създаване на подходящи условия за последващо протезиране. След постигане на интрузия на засегнатия участък, се прави контролна ортопантомография, която отчита нивелирането. След предварителната подготовка на зъбната дъга се снемат повторно отпечатьци. С помощта на регистрат с лицева дъга моделите се включват в артикулатор. При така получената нова централна оклузия се планира и изпълнява протезирането.

Научни публикации и прояви:

- Богданов В, Андреева Л. Отчитане големината на отклонението във вертикална посока при зъби в страничния участък. Трети научен конгрес на СРК на БЗС, София , 23-24 ноември 2013 г., с. 53-56
- Богданов В, Андреева Л. Нивелиране на оклузалната равнина при частична загуба на зъби чрез ортодонтически минивинтове. 14 научен конгрес на БЗС, Бургас, 12-15 юни 2014г., с. 74

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

Договор 73/2013 Клинично изследване на възможностите за лечение на Клас II зъбночелюстни деформации с апарат за дистализиране на моларите „Frog“ със скелетна опора

Водещ изследовател: Проф, д-р Вера Борисова Крумова, доктор по медицина

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Грета Йорданова-Костова, дм
- Ас. д-р Яна Попова
- Ас. д-р Мартин Мариянов

Базова организация: МУ – София, Факултет по дентална медицина, Катедра по Ортодонтия

РЕЗУЛТАТИ: В хода на проучването бяха поставени 10 ортодонтически апарата за дистализиране на моларите скелетен-Frog на пациенти със клас II ЗЧД. За целта на всеки пациент бяха поставени по 2 миниимпланта с дължина 8мм и диаметър 1,7мм. Лечебният план включваше дистализиране на моларите до клас I оклузални съотношения, като 1-ви етап от цялостно лечение с фиксирана техника. Полученото дистализиране при първите горни молари е 3,4мм, а при вторите- 2,8 мм. Наблюдава се и дистално наклоняване от 5,80 при първите молари и 9,50 при вторите. В областта на премоларите отчитаме дистализиране на нивото на оклузалната повърхност с 1,8 мм при втория горен премолар и 1,15 мм при първия. В областта на резците

отчитаме ретрудиране средно с 3,2. Тези резултати демонстрират предимствата на използването на скелетна опора, при която не се наблюдават негативните ефекти от приложението на други апарати, като медиализиране на премоларите и протрудиране на резците. Времето, за което беше постигнат желаният резултат бе средно 7,25 месеца. Бяха поставени 20 миниимпланта, като всички те останаха на своето място до постигането на желаната лечебна цел. Получихме 100% успех на миниимплантите. Бяха направени подробни клиничен и лабораторен протокол за работа с апарата, които да улеснят специалистите ортоданти и зъботехниците. Апаратът скелетен Frog е надежден и сигурен метод за дистализиране на горните молари, при който не се наблюдава нежеланото медиализиране на моларите и протрудиране на резците.

Научни публикации и прояви:

- Мариянов М, Йорданова Г. Какво печелим и има ли компромиси при лечение с дистализиране на горни молари с апаратите Pendulum и Frog. Трети научен конгрес (столична колегия); 2013; 57-62
- Йорданова Г, Андреева Л, Мариянов М. Ролята на миниимплантите при усложнени ортодонтични лечения. Съвременна стоматология, 2013, 44(2-3); 33-43.
- Yordanova G. Clinical case: Orthodontic treatment of the patient with transposition, microdontia and impacted canines, 19th BASS 2014, 24-27 april, p.293-pp 427.
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 43/2013 Микроинвазивен подход при лечение на дълбок дентинен кариез - клинично и експериментално проучване

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

Членове на изследователския екип:

- Доц. Райна Гергова, дм
- Д-р Надежда Митова
- Д-р Тодор Узунов
- Д-р Дора Кишкилова
- Д-р Христина Ночева-Димитрова
- Димитър Костурков, студент
- Владимир Петрунов, студент

Базова организация: МУ–София, ФДМ, Катедра по детска дентална медицина

РЕЗУЛТАТИ: Чрез клинични и експериментални методи да се проучат различни методи на контрол и екскавация при микроинвазивно лечение на дълбок дентинен кариез при деца. За целта бяха разработени 4 научни задачи: (1)Изработване на цвятова скала за оценка на инфектиран и афектиран дентин, в клинични условия; (2)Проспективно клинично проучване на микроинвазивно двустъпково лечение на дентинен кариез при постоянни зъби при деца; (3)Микробиологично проучване на S.mutans и L.acidophilus в хода на микроинвазивно двустъпково лечение на дентинен кариез при постоянни зъби при деца; (4)Сравнително проучване in vitro на различни методи на контрол и екскавацията при лечение на дентинен кариез с минимална интервенция. Използвани бяха клинични,

микробиологични и експериментални методи. С настоящия проект доказахме, че двустъпковата контролирана екскавация е подходяща за провеждане на успешно микроинвазивно лечение на кариес в дентина. Доказано бе и че запазването на слаб бактериален растеж, чрез консервативно и избирателно екскавиране, може да бъде стационарирано в хода на лечението. Флуоресцентният контрол по време на екскавация е за предпочитане, особено когато се прилагат принципите на минималната интервенция при лечение на кариеса в дентина, поради по-голямата му обективност, точност и индикативност за степента на микробен растеж в дентина в сравнение с визуално-тактилния метод на контрол. Степента на екскавация и избирателният ефект по отношение на запазване на афектирания дентин, зависи от използвания метод, като лазерната екскавация и химио-механичната екскавация са по-щадящи от конвенционалната и са за предпочитане при лечение на кариеса с минимална интервенция.

Научни публикации и прояви:

- Митова Н, М Рашкова, Т Узунов, и др. Контролирана екскавация при кавитиран дентинов кариес с визуално-тактилен метод и флуоресценция с Profase W&N. Проблеми на денталната медицина, 2014,40,1,13-21
- Митова Н, М Рашкова, Т Узунов, и др. Контролирана екскавация при кавитиран дентинов кариес с визуално-тактилен метод и флуоресценция с Profase W&N. III Симпозиум на Асоциацията на лекарите по детска дентална медицина в България, 04-06 октомври 2013, Ханиоти, Гърция
- Митова Н, Т Узунов, Д Костурков, и др. Изработване на цветна скала за оценка на кариозен дентин в хода на контролирана екскавация с Profase W&N. III Научен конгрес на СРК на БЗС, София, 23-24 ноември 2013
- Митова Н, М Рашкова, Р Гергова, и др. Динамика на кариесогенните микроорганизми *Streptococcus mutans* и *Lactobacillus acidophilus* в хода на микроинвазивно лечение на дълбок дентинов кариес. 24-та годишна асамблея на ИМАВ, Варна, 15-18 май 2014
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 72/2013 Неоперативно лечение на некавитирани кариозни лезии по гладките вестибуларни повърхности на временни и постоянни зъби – инфилтрация с ICON® DMG

Водещ изследовател: доц. д-р Наталия Христова Гатева-Грънчарова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Росица Кабакчиева, дм

Базова организация: МУ – София, ФДМ, Катедра Детска дентална медицина

РЕЗУЛТАТИ: Авторите проследяват успеха от приложение на неоперативен метод на инфилтрация със средството Icon на некавитирани кариозни лезии по вестибуларните повърхности на временни и постоянни детски зъби. Получените резултати имат потвърдителен характер, отнесени към съвременните научни изследвания и внасят допълнителна научна и практическа стойност за българската дентална лечебна практика. В хода на изследването бе установено, че освен ограничаване и стационариране на карозния процес, инфилтрационната

техника предлага положителен страничен ефект – емайловите кариозни лезии променят своя вид след инфилтрация с пластмасата. Лезията проявява тенденция за загуба на нейния белезникав вид като изглежда вече подобна по цвят и транспарентност на здравия емайл. Доколкото е известно на колектива настоящото проучване е първото такова за приложението на Icon® у нас в областта на детската дентална практика. Резултатите подкрепят необходимостта от ранна диагностика на кариеса и осигуряване на лечебни процедури за стационариране на лезията и възстановяване естетиката. Ползите са насочени към лечебната дейност на детските дентални лекари, в усилията им да лекуват ранния некавитиран кариес на временните и постоянните зъби и то минимално инвазивно. Методиката е лесна, безболезнена и добре приета от децата.

Научни публикации и прояви:

- Гатева Н, Кабакчиева Р. Неоперативно лечение на кариозни лезии по вестибуларни зъбни повърхности”, Дентална Медицина 2013; 95(2): 169-175
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2012”

Договор 15/2012 Проучване и анализ на тенденцията за инвалидизация от трудови злополуки на работещото население в България

Водещ изследовател: Проф. д-р Каролина Дошева Любомирова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Невена Цачева-Христова, дм
- Гл.ас. д-р София Георгиева, дм
- Гл.ас. д-р Янка Проданова, дм
- Ас. д-р Милена Петкова
- Ас. Ива Митева
- Гл.ас Милена Стойчева, дм
- Д-р Лидия Христова, докторант

Базова организация: МУ – София, ФОЗ, Катедра „Трудова медицина”

РЕЗУЛТАТИ: Проведено е изследване за анализ на тенденцията за инвалидизация от трудови злополуки на работещото население в България. Извършено е анкетно проучване по въпросник на ЕВРОСТАТ сред 5185 работещи от 5 основни икономически отрасли. Анализирани са демографските характеристики на участниците и специфичните условия на труд. Определена е честотата на трудови злополуки за последните 12 месеца и са идентифицирани основните здравословни проблеми сред изследваните. Направен е анализ на субективната оценка на работещите на рисковите фактори на работната среда и е установена статистически значима връзка с регистрираните здравни оплаквания. Установено е, че 200 души (3,9%) от анкетираните са преживели трудова злополука през последната година, като 53,7% от тях са имали една, а 7,9%- 2 и повече злополуки за периода. Над половината от злополуките са сред работници със стаж над 15 години. Регистрира се и силно субективно усещане за риск от злополука (61,4% в пристанище Варна и 76,7%- сред анкетираните миньори), което се свързва със значителна честота на реални рискови ситуации, които не са довели до злополука. Установи се висока честотата на заболявания на опорно-двигателния апарат (>50%), дихателна и сърдечно-съдовата система и слуха. При по-голямата част от заболяванията се установи статистически достоверна зависимост със специфичните рискови фактори на работното място, което е предпоставка за бъдеща инвалидизация на работещите при продължаване на експозицията.

Научни публикации и прояви:

- Цачева Н, Янчева М, Любомирова К, и др. Трудовият травматизъм с България- нерешени проблеми. Здраве и наука, 2013, 2.
- Любомирова К, Янчева М, Цачева Н. Здравни проблеми, свързани с труда сред работещото население в България. Здравен мениджмънт и здравна политика, 2013, 4, Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 4/2012 Проучване ефективността на функциониращата Програма на НОИ за профилактика и рехабилитация в областите Пловдив, Пазарджик и София

Водещ изследовател: Доц. Пенка Ангелова Маринова, дм

Членове на изследователския екип:

- Ас. Цветанка Славейкова
- Ас. Галя Янкова
- Ас. Елка Владимирова
- Иван Иванов, докторант, СА Свищов

Базова организация: МУ – София, Филиал „Проф. д-р Иван Митев” - Враца, Катедра „Здравни грижи”

РЕЗУЛТАТИ: Програмата на НОИ за профилактика, рехабилитация и отдиш е силен медико-социален инструмент за промоция и превенция на здравето на населението. Проведеното изследване в трите области Пловдив, Пазарджик и София и получените резултати дават основание да се смята, че тя е изключително необходима за опазване, поддържане и възстановяване на човешкото здраве. Установи се, че потребителите на услугата имат затруднения при издаване на медицински свидетелства, издаване на удостоверения за осигуреност и резервиране на местата за престой в балнеохотелите. Между институциите работещи по Програмата няма електронна комуникация. Не всички балнеохотели и хотели работещи по Програмата отговарят на изискванията за материално-техническа база, хигиена, количество и качество на храната, организация и качество на процедурите. В някои от балнеохотелите няма съвременна апаратура и достатъчно на брой подготвени медицински лица, които да работят с нея. Контролът върху дейностите на Програмата за профилактика и рехабилитация е недостатъчен. Необходими са по-чести и внезапни контроли, с контрол на качеството на процедурите. Получените резултати са групирани в изводи и препоръки към НОИ и балнеохотелите работещи по Програмата за профилактика и рехабилитация.

Научни публикации и прояви:

- Маринова П, Владимирова Е, Джиганска Ц и др. Контрол върху ефективността на Програмата за профилактика рехабилитация и отдиш на НОИ в областите Пловдив, Пазарджик и София. Медицински меридиани 2013;4:52-56.
- Маринова П, Джиганска Ц, Янкова Г и др. Медико-социална ефективност на Програмата за профилактика и рехабилитация на НОИ в областите Пловдив, Пазарджик и София. Научна конференция „Европейски стандарти в спортното образование“ 31 май-1 юни 2013 с. 370-6.
- Маринова П, Янкова Г, Джиганска Ц, и др. Анализ на удовлетвореността на потребителите на Програма ПРО на НОИ в областите Пловдив, Пазарджи и София. Здравни грижи 2013;2:15-20.

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

Договор 53/2012 Докладване на нежеланите лекарствени реакции сред медицинските специалисти

Водещ изследовател: Проф.д-р Татяна Велкова Бенишева-Димитрова, дмн

Членове на изследователския екип:

- Доц. Петя Трендафилова, дм
- Доц. Добриана Сиджимова, дф
- Проф. Валентина Петкова, дф

Базова организация: МУ–София, ФОЗ, Катедра по здравна политика и мениджмънт

РЕЗУЛТАТИ: Лекарствената безопасност се определя като система за събиране, мониторинг, проучване и оценка на информация от медицинските специалисти, притежателите за употреба на лекарствените продукти и пациентите. При анкетно проучване сред 143 медицински специалисти в страната през 2013 г. за системата на лекарствена безопасност се установява значителна информираност при 61,5% от общо анкетирани участници. Повече от половината анкетирани здравни специалисти познават правилата за докладване и нормативните документи, независимо от ниската честота на докладване в страната, публикувани в годишните отчети на Изпълнителната агенция по лекарства. Най-висок е дялът на запознатите със системата за безопасност сред магистър фармацевтите, следвани от помощник-фармацевтите и лекарите. Относно познаване на процедурата по докладване на нежеланите лекарствени реакции, дялът на респондентите е 85,3% или 122 участника в проучването, които са посочили, че това става чрез попълване на така наречената „Жълта карта”, предоставена от ИАЛ в онлайн версия. От друга страна ниската степен на докладване на нежеланите реакции, навежда на мисълта, че здравните кадри не осъзнават значението и необходимостта от докладването на нежеланите реакции при лекарствата, което изключително важно за защита на общественото здраве. Необходими сериозни начинания в здравната и образователна система, свързани с медицинските специалисти за системно обучение на правилата лекарствената безопасност. като отделна дисциплина за осъзнаване смисъла и значението и.

Научни публикации и прояви:

- Бенишева Т, В Петкова, П Трендафилова, и др. Лекарствена безопасност и докладване от страна на здравните специалисти – проучване в лечебните заведения и аптеки. V Форум на Българска асоциация за лекарствена информация. София, Национален център по заразни и паразитни болести, 16.10.2012 г.
- Бенишева Т, Д Сиджимова, В Петкова, и др. Степень информированности медицинских специалистов относительно системы лекарственной безопасности. Восточно-Сибирская открытая академия. II Международная научно-практическая конференция «Человек в современном мире, психология XXI века» 12 - 15 апрел 2013 г.
- Бенишева Т, В Петкова, П Трендафилова, и др. Докладване на нежеланите реакции от страна на здравните специалисти. VI Форум на Българска асоциация за лекарствена информация. Боровец, 26.04.2013 г.
- Бенишева Т, Д Сиджимова, В Петкова, и др. Информираниост на медицинските специалисти за системата на лекарствена безопасност. V международна конференция на младите учени, Пловдив, 13–16 юни 2013 г.
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 10/2012 Създаване на интерактивни учебни материали по медицинска биохимия на английски език**Водещ изследовател:** Проф. Ганка Петрова Косекова, дб, дпн**Членове на изследователския екип:**

- Гл. ас. Таня Монова, дп
- Проф. Алексей Алексеев, дб

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия**РЕЗУЛТАТИ:** Създадените интерактивни учебни материали по медицинска биохимия на английски и български език са част от Web-базирания курс „Интерактивна биохимия”.

Материалите са публикувани на електронен носител (DVD, ISBN: 978-954-9318-17-3) в рамките на проект 15-Грант 2012, договор 10/17.07.2012 с Медицински университет – София. Дискът съдържа следните главни секции: Виртуални пациенти, Тестове, Виртуални модели и Връзки към външни ресурси. Случаите с виртуални пациенти са върху болест на Паркинсон, вирусен хепатит, галактоземия, гликогеноза V тип (болест на McArdle), захарен диабет тип 1, миелом (IgA миелом), инфаркт на миокарда, отравяне с динитрокрезол, подагра, сърповидно-клетъчна анемия, хиперхолестеролемия, фенилкетонурия, хипогликемия. Интерактивните тестове съдържат 738 въпроса върху Биополимери, Ензими, Биоенергетика, Метаболизъм на въглехидрати, липиди, аминокиселини и нуклеотиди и клинични приложения. Осемнадесет виртуални модели са посветени на анализ на белтъци и ДНК, определяне на ензими, биоенергетика, обмяна на въглехидрати, липиди, аминокиселини и нуклеотиди, и рекомбинантни ДНК технологии. Създадените двуезични интерактивни учебни материали се използват успешно както за самообучение на чуждестранните и българските студенти, специализанти и докторанти по медицинска биохимия, така и от преподавателите по време на лекциите и семинарните упражнения. Тези материали представят учебното съдържание по начин, който се доближава до начините на възприемане и учене на съвременното поколение студенти.

Научни публикации и прояви:

- Kossekova G (Ed.). Interactive Learning Resources in Medical Biochemistry, Central Medical Library, 2013, ISBN: 978-954-9318-17-3, DVD.
- Kossekova G, Monova T. Web-Based Interactive Simulation of a Clinical Case with Parkinson's Disease, XVI World Neurosonology Meeting of the World Federation of Neurology, Sofia, Bulgaria, October 17-20, 2013, No 130.
- Bakalov D, Kerimov S, Kossekova G. Interactive Algorithm for Differential Diagnosis of Different Types of Porphyrias, XII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, May 9-12, 2013, p. 289.
- Georgieva V, Ivanov A, Kossekova G. Bridging Theory on Proteins with Clinical Practice: Educational Applications of Animations for ELISA, XII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, May 9-12, 2013, p. 286.

- Belezhanska D, Belyanova, M, Singh G, et al. Creation of a Bilingual Concept Map for Learning of Porphyria Cutanea Tarda, XII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, May 9-12, 2013, p. 290.
- Singh G., Пиев L. Kossekova G. Bilingual concept map for Understanding and Learning of Congenital Erythropoetic Porphyria, XII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, May 9-12, 2013, p. 291.
- Simeinova P, Monova T. Methods for Creating Virtual Models for E-Learning in Medical Biochemistry, XII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, May 9-12, 2013, p. 288.

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

Договор 18/2012 Изработване на дискография „Управление на лечебни заведения за болнична помощ – организация, финансиране и маркетингови инструменти“ за помощно обучение на студенти във ФОЗ

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

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Тихомира Златанова, дм
- Доц. д-р Ралица Златанова-Великова, дм
- Ас. Антония Янакиева, дм

Базова организация: МУ – София, ФОЗ, Катедра по здравна политика и мениджмънт

РЕЗУЛТАТИ: Болничният мениджмънт представлява изключително интересна тема, поради специфичността на болничното предприятие, болничния продукт и предизвикателствата в неговото измерение. Водещи здравни мениджъри и директори на болници в София и страната отговарят на въпроси касаещи организацията, финансирането и маркетинга на ръководените от тях институции. Професионалистите, които практикуват всеки ден тази дейност, носят високо специализиран научен потенциал, който достига до студентите по лесно усвоим за тях начин. Опитът от практическото здравеопазване е перспективна форма и част от обучението в сферата на здравеопазването. Изследването прави обобщен и синтезиран конспект и паралел на организационните механизми, финансовата политика и маркетинговите инструменти, прилагани при управлението на различни лечебни заведения в Република България. За нейното постигане са разработени три групи въпросници. С тях се засягат основните проблеми, стоящи за решаване пред мениджърите на лечебните заведения за болнична помощ, тъй като предизвикателствата пред управлението на лечебните заведения произтичат, както от особената чувствителност на обществото към тяхната дейност, така и от непрекъснато променящите се нормативни изисквания. Продуктът от цялата работа по проекта е дискография, която служи за обучение на студентите във ФОЗ. Те получават информация от интервюираните мениджъри по наболелите проблеми и начините за тяхното решаване отнасящи се до организацията, финансирането и маркетинга на ръководените от тях институции. Опитът от практическото здравеопазване и неговото управление се пренася в аудиторите и допринася за повишаване

качеството на обучение на студентите. Дискографията допринася още за обогатяване на теоретичната база и потенциал, както и увеличава практико-приложните аспекти на общественото здраве и здравеопазването в България.

Научни публикации и прояви:

- Златанова-Великова Р, Златанова Т, Янакиева А, и др. Дискографията като метод за повишаване качеството на обучение на студентите във Факултета по обществено здраве – София, Съвременният модел на европейския съюз и мястото на България в него, МВБУ Ботевград, 2013, стр. 1025-1030.
Научният отчет е приет с *ВИСОКА* оценка по скалата на СМН.

Договор 19/2012 Фармакотерапевтично и фармакотехнологично проучване на възможностите за оптимизиране на терапията с дермални лекарствени форми

Водещ изследовател: Проф. Валентина Боянова Петкова-Димитрова, дф

Членове на изследователския екип:

- Доц. Милен Димитров, дф
- Доц. д-р Ирина Николова, дм
- Ас. Станислава Йорданова
- Ас. Христина Войчева
- Велислава Георгиева
- Елина Петкова

Базова организация: МУ – София, ФФ, катедра „Организация и икономика на фармацията”

РЕЗУЛТАТИ: Получените резултати дават възможност за оптимизиране на произведените от фармацевтичните производители на лекарствени форми за различните целеви групи – деца, възрастни и пациенти от трета възраст. Резултатите от проучването и по-точно предвиденото обучително ръководство ще подпомогнат и магистър-фармацевтите, работещи в аптеки за обслужване на пациенти. По специално – приносът се състои във формирането на уеб информационна страница и изготвяне на помощни материали за консултиране при отпускане на дермални лекарствени продукти, което би подобрило фармацевтичното обслужване и би спомогнало за подобряване на Рационалната лекарствена употреба както от фармако-технологична гледна точка, така и от социална (прилагане на съответни адекватни образователни, законови, регулаторни мерки). Теоретичното значение на изградените модели и анализа на видовете характеристики се определя от възможностите за оптимизиране на реалната фармакотерапевтична практика при различните групи пациенти и предоставяне на доказателства за оценка на управленческите решения в здравеопазването. Практическото значение на разработката се състои в обхващане на три възрастово-обособени групи пациенти, създаване на информационна уеб страница, достъпна до специалистите и създаването на наръчник за фармацевтична грижа при дерматологични проблеми, които ще бъдат популяризирани сред медицинската общност и използвани при обучението на студенти, специализанти и докторанти на Фармацевтичен факултет.

Научни публикации и прояви:

- Петкова В, М Димитров, И Николова, и др. Влияние на псориазис върху качеството на живот на пациентите, сборник с презентации и постери, Трета национална конференция за редки болести и лекарства сираци, Пловдив, 14-15 септември 2012, 114
 - Димитров М, В Петкова, Х Войчева, и др. Фармакотехнологични и терапевтични съображения при избор на рационална лекарствена форма. GPNews 2013;3 (154):30-31
 - Барановский В, В Ганев, В Петкова, и др. Гидрогели на основе комплексов поликарбоновых кислот с агар_агаром. Коллоидный журнал 2012;74:675–679 (IF=0.707)
 - Petkova V, Dimitrov M, Nikolova I, et al. Psoriasis influence on the patients' quality of life, WJPPS 2014;3(8):1942-1948
 - Voycheva Ch, Dimitrov M, Petkova V, et al. Intermolecular Interactions in biopolymer composites studied by IR spectroscopy, full text proceedings from Nno, Bio and green – technologies for a sustainable future, 13th International Multidisciplinary Scientific Geoconference SGEM 2013, 16-22 June 2013, Albena, Bulgaria, 169-176
 - Петкова В, Димитров М, Войчева Х, и др. 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, Николова И, и др. Влияние на псориазис върху качеството на живот на пациентите, сборник с презентации и постери, Трета национална конференция за редки болести и лекарства сираци, Пловдив, 14-15 септември 2012, 114
 - Petkova V, Dimitrov M. Drug characteristics influence on children compliance, Praga, 18-19 September 2012, EuPFI 4th conference 'Formulating Better Medicines for Children' 2012, Prague
 - Voycheva Ch, Dimitrov M, Petkova V, et al. Intermolecular Interactions in biopolymer composites studied by IR spectroscopy, 13th International Multidisciplinary Scientific Geoconference SGEM 2013, 16-22 June 2013, Albena, Bulgaria
- Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 44/2012 Проучване на факторите, които влияят върху удовлетвореността на пациентите от ненаркотични аналгетици

Водещ изследовател: Доц. Мона Цонева Стефанова, дф

Членове на изследователския екип:

- Доц. Маноела Манова, дф
- Доц. Александра Савова, дф
- Гл. ас. Миглена Кирилова-Донева, дм
- Николай Матеев, докторант
- Василеса Цветкова, студент
- Димитър Баръмов, студент

Базова организация: МУ–София, ФФ, катедра „Икономика и организация на фармацията”;

РЕЗУЛТАТИ: Удовлетвореността на потребителите от продуктите и услугите е направление на маркетинговата наука, по което се работи интензивно. През последните 10 години удовлетвореността на потребителя е добила широко признание като мярка за качество на услугите в публичния сектор. Неопиоидните аналгетици, със своите три ефекта- аналгетичен, антипиретичен и противовъзпалителен са най- често използваните лекарствени продукти в световен мащаб. Данните сочат, че употребата им непрекъснато нараства. Удовлетвореността на пациентите е тясно свързана със съгласието на пациента, да бъде лекуван. Настоящото изследване има за цел за проучи удовлетвореността на пациентите от ненаркотичните аналгетици и факторите, които го повлияват. Проведено е анкетно проучване на удовлетвореността и характеристиките на четирите водещи INN аналгетици – methamizol, paracetamol, acetyl salicylic acid, ibuprofen. В анкетиранието са взели участие студенти- стажанти по фармация, стоматология и медицина. Анкетирани са пациенти в аптеки и лечебни заведения в момента на покупката на аналгетик. Продуктите са оценени по 14 различни критерия, в скала от 1 до 5, както и цялостната удовлетвореност от продукта. Най-силно влияние върху удовлетвореността оказват бързината на действие, силата на действие. Значително по-слабо влияят естетиката на опаковката, удобството на употреба. Най-висок е броят на удовлетворените пациенти от methamizol, вероятно поради традициите на пазара. Оценяването на удовлетвореността е изключително трудно тъй като тя е комплексна величина и зависи от много фактори. Пациентите са повлияни от болката физически, умствено и емоционално и отговорите имат доста негативен характер. Въпреки това са получени валидни, изчерпателни и полезни в практиката резултати.

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

Договор 45/2012 Проучване на качеството на живот и разходите за лекарствена терапия на пациенти с редки заболявания

Водещ изследовател: Доц. Асена Христова Стоименова, дф

Членове на изследователския екип:

- Светла Георгиева, дф
- Мария Камушева, докторант

Базова организация: МУ–София, ФФ, Катедра Организация и икономика на фармацията

РЕЗУЛТАТИ: Извършен е анализ на законодателните изисквания за разрешаване за употреба и осигуряване на достъпа до лекарства-сираци, както и на реда и начина на отпускане на лекарства за лечението 4 редки и животозастрашаващи диагнози (хронична миелоидна левкемия, болест на Гоше, апластична анемия и муковисцидоза). Направен е анализ на разходите за лечение, както на тези 4 редки заболявания, така и разходите за фармакотерапия на пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и бъбречно-трансплантирани пациенти. Проучено е качеството на живот на пациентите с тези диагнози чрез многоаспектния измерител SF-36. Направените проучвания, във връзка с проект № 24 установяват, че разходите за лекарствена терапия на проследените групи заболявания са изключително високи и това поставя сериозни въпроси пред възможностите на аптеките за регулярно осигуряване на необходимите средства. Качеството на живот на проследените пациенти е по-ниско от

максимално възможните стойности, като най-ниски стойности на качеството на живот и по деветте показатели са при болните с хронична бъбречна недостатъчност, следвано от тези с муковисцидоза. Качеството на живот при всички пациенти зависи от стойността на лекарствената терапия, но при отделните заболявания тя повлиява различни характеристики, с изключение на пациентите с редки заболявания (муковисцидоза и болест на Гоше), при които е отчетено най-ниско качество на живот. Направен е сравнителен анализ на достъпа до лекарства-сираци в три държави от ЕС: България, Гърция и Румъния, който показва, че най-влошения достъп от трите изучавани страни е в България.

Научни публикации и прояви:

- Kamusheva M, S Georgieva, Lakic D, et al. A health-related quality of life and pharmacotherapy costs study for patients with cystic fibrosis, Gaucher disease and chronic myeloid leukemia in Bulgaria, *Biotechnol & Biotechnol Eq.* 2014;27(3):3896-3900.
- Камушева М, Стоименова А, Петрова Г. Сравнителен анализ на достъпа до лекарства-сираци в страни от Балканския полуостров: България, Гърция и Румъния, Трета Национална Конференция за редки болести, 14-15.09.2012 г., Пловдив, България.
- Kamusheva M, Georgieva S, Stoimenova A, et al. Pilot study of chronic myeloid leukemia therapy, *ISPOR 15th Annual European Congress*, 3-7.Nov.2012, Berlin, Germany. Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

Договор 46/2012 Изследване и оценка на знанията и уменията на магистър-фармацевтите при поява на случаи с нежелани лекарствени реакции

Водещ изследовател: Проф. Илко Николаев Гетов, дф

Членове на изследователския екип:

- Доц. Виржиния Цанкова, дф
- Доц. Георги Момеков, дф
- Ас. Емилия Насева, ФОЗ
- Христина Лебанова, докторант
- Лилия Богданова, студент
- Цветелина Годорова, студент
- Богослава Стефанова, студент
- Йоанна Цонева, студент
- Маг.фарм. Евгени Григоров

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра по Организация и икономика на фармацията,

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 и оцени знанията, практическите умения и компетентност на магистър-фармацевтите за поведение и професионална подготвеност при поява на случаи с нежелани лекарствени реакции. Проведена е представителна анкета сред магистър-фармацевти, работещи в аптеки за значението на съобщаването на НЛР и ролята на медицинските специалисти в този процес. Създадени са седем казуса с изследователска и обучителна цел, които се основават на

лекарствени взаимодействия и нежелани лекарствени реакции за провеждане на проучване сред магистър-фармацевти и обучение на студенти и практикуващи. Казусите са адаптирани и пригодени за проверка на знанията, опита и компетенциите на обучаемите за мониторинг и поведение при поява на нежелани лекарствени реакции. Проведено е проучване, чрез адаптиране на метода „мистериозен купувач“ като „таен пациент“ за първи път в България. Създадена е методология и дизайн за приложение на метода и са представени резултати от тестването му в реална среда. Подготвено е съдържанието на примерни обучителни модули по проследяване на лекарствената безопасност и фармаковигиланс с конкретизация на тематичните раздели и анализ на необходимостта и възможностите за реализация в България. Проведена е информационна среща за студенти и преподаватели за резултатите от проекта във Фармацевтичен факултет, аудитория II през 2013 г. Резултатите от проекта, след приемането им от СМН, ще бъдат налични на интернет сайт, разработен в рамките на реализацията на предходен проект на колектива, поддържан от ФФ на МУ-София и достъпен на адрес: www.pharmacoeipi.info

Научни публикации и прояви:

- Насева Е, Григоров Е, Лебанова Хр, и др. Приложение на модифициран метод „таен клиент“ за провеждане на медико-социално проучване за нуждите на проследяването на лекарствената безопасност, *Социална медицина*, 2013 (15), 3.
- Dundarova M, Grigorov E. SWOT analysis of the application of the “Mystery consumer” approach for identification of ADR by pharmacists in community pharmacies in Bulgaria. 12th International Congress of Medical Sciences for students and young doctors, Sofia, May 09-12, 2013.
- Lebanova H, I Getov, V Tsankova, et al. "Mystery consumer" approach as evaluation of risk communication skills of community pharmacists, 13th International Society of Pharmacovigilance Annual Meeting, Pisa, Italy, October 1-4, 2013 – oral presentation. Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2013”

Договор 45/2013 Повишаване на професионалната компетентност на здравните специалисти в областта на геронтологията и гериатричната практика

Водещ изследовател: Проф. Полина Ангелова Балканска-Георгиева, дм

Членове на изследователския екип:

Доц. Силвия Младенова, дм

- Проф. Людмила Чакърова, дп
- Доц. Галина Чанева, дм

Базова организация: МУ–София, ФОЗ, Катедра “Медицинска педагогика”, Катедра “Медицинска етика и право”, Катедра “Здравни грижи”.

РЕЗУЛТАТИ: С цел преодоляване на образователния дефицит и необходимостта от повишаване на професионалната компетентност на здравните специалисти в областта на геронтологията и личностно-центрираните грижи за стари хора бе осъществено изнесено пилотно обучение в медицински и медикосоциални заведения в седем града на територията на България. Проведохме дискусии с образователни презентации и интерактивни активности с професионалисти в здравната и социалната сфери в различни региони на страната. Програмата е изградена на *учене чрез опита*. Тя се основава на ясни ориентири за необходимите професионални умения на здравните специалисти, базирани на модели от добрата практика в грижите за стари хора. В обучението участваха 236 здравни професионалисти от градовете Благоевград, Велинград, Пловдив, Стара Загора, София, Разлог и Тетевен. 75,4% от участниците изразяват голямо удовлетворение от прилаганата методика. Очакваните приноси елементи от реализирането на изнесено обучение и дискусии по актуални проблеми на здравните грижи за стари хора, свързани със спецификата на работното място, се потвърждават от постигнатите резултати. Този подход има редица предимства, като: обсъждане на конкретни въпроси и казуси, касаещи гериатричните грижи по места; рефлексия и споделяне на собствен опит; пестене на време и средства на здравните специалисти. Постига се постепенно преодоляване на дистанцията *учебен процес – практика* чрез прилагане на иновативния подход *учене чрез опит*.

Научни публикации и прояви:

- Балканска П, М Николова. Учене чрез опит и рефлексия за здравни специалисти – ползи и възможности. 31 Научна сесия на ИНГА, София, 28.06.2013.
- Балканска П. Оценка на медицински специалисти за тематично обучение на работното място. 32 Научна сесия на ИНГА, София, 25.10.2013.
- Mladenova S, Balkanska P, Chakarova L, et al. Knowledgeability of Bulgarian medical specialists about the possibilities and perspectives of personalized medicine. EACME Annual Conference, 19-21.09. 2013, Bochum Germany.
- Balkanska P, Chakarova L, Mladenova S. Elderly Person as a Patient: Psychological, Ethical and Educational Aspects, EACME Annual Conference, Bochum Germany, 19-21.09. 2013.

- Chakarova L, S Mladenova, P Balkanska. Challenges for the Personalized Medicine in Bulgaria, EACME Annual Conference, Bochum Germany, 19-21.09. 2013.
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 46/2013 Проучване здравния статус на работещи от енергодобива и население от региона на община Гълъбово, чрез болестността от хронични бъбречни увреди за периода 2011-2013 година

Водещ изследовател: Проф. Д-р Невена Костова Цачева, дм, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. Д-р Невена Цачева-Христова, дм, дмн
- Проф. Д-р Каролина Любомирова, дм
- Доц. Д-р Ружа Николова, дм
- Гл.ас. Д-р Янка Проданова, дм
- Гл.ас. Д-р София Георгиева, дм
- Доц. Милена Янчева-Стойчева, дм
- Доц. Д-р Милко Шишенков, дм, ВМА
- Д-р Милена Табанска-Петкова
- Ива Митева, дм
- Д-р Лидия Христова, докторант
- Росица Младенова, докторант,

Базова организация: МУ – София, ФОЗ, Катедра по Трудова медицина

РЕЗУЛТАТИ: Профилактиката на професионално свързаните заболявания и промоцията на здравето на работното място намират конкретен израз при изследване на определени болестни групи сред работещи и население от което произтичат и реални препоръки за подобряване на професионалното и общественото здраве. Настоящият проект е замислен с цел чрез динамично ретроспективно изследване за 2011-2013г. на здравния статус на работещи в условията на висок професионален риск и на възрастно население от общините Гълъбово и Раднево, както и чрез профилактика на измервания на хронични бъбречни състояния да се извърши адекватна оценка на болестността и на ефективността от разкриването на хронични бъбречни увреди. Доказахме с получените резултати работната хипотеза за необходимостта от ранно разкриване на хронични бъбречни състояния /увреди/ чрез здравен анализ на заболяемостта и профилактични прегледи на работещи в условията на висок риск и на възрастно население, което подобрява методологията за оценка на общественото здраве и информираността на връзката „болестност – околна/работна среда” Използвахме следните методи анкетен – пряка индивидуална анкета за 1500 работещи и население, документален – здравни анализи на работещи от енергодобива и въгледобива и население на общините Гълъбово и Раднево; Клинични – лабораторни изследвания – рутинни и селектирани. Резултатите включват данни за здравния статус и икономическата оценка на щетите от заболяемостта при работещи в условията на висок професионален риск, и за възрастно население от общини Гълъбово и Раднево; за болестността вкл. за скрити (нерегистрирани до момента) хронични бъбречни увреди (заболявания).

Резултатите и приносите имат значение за академичното обучение по трудовата медицина и за профилактиката на професионално-свързаните заболявания.

Научни публикации и прояви:

- Младенова Р, Л Христова, Н Цачева. Икономическият анализ като основен аргумент при вземане на решения при създаване на безопасни и здравословни условия на труд, Здравна политика и мениджмънт, 14, 2014, 3, 54-66;
- Шишенков М, Г Грозев, Л Алексиев, и др. Клинична лаборатория, информационни технологии и скрининг за хронични бъбречни увреди чрез изчислена скорост на гломерулна филтрация, Международен бъбречен ден, 14, 02.2013;
- Шишенков М, Г Грозев, Л Алексиев, и др. Клинична лаборатория, информационни технологии и скрининг за хронични бъбречни увреди чрез изчислена скорост на гломерулна филтрация, разширена част, Дунавски нефрологичен симпозиум, 28 – 30 2013г.
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 47/2013 Изследване на качеството на живот, икономическата ефективност и имунологичните показатели на оралната среда при пациенти с целогодишен алергичен ринит, лекувани с подезична имунотерапия

Водещ изследовател: Доц. д-р Георги Христов Христов, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Ангелина Киселова-Янева, дмн
- Гл. ас. д-р Ася Кръстева-Панова, дм
- Гл. ас. д-р Емилия Карова, дм,
- Н. С. II степен Д-р Анелия Бобева
- Д-р Евгений Петков

Базова организация: МУ – София, ФОЗ, Катедра „Икономика на здравеопазването”

РЕЗУЛТАТИ: В проучването взеха участие 20 души, 9(45%) мъже и 11(55%) жени, на възраст от 17 до 49, средно 36.2(SD 11.78). От началото до 3 месец средният общ сбор на показателите за нарушаване на качеството на живот(ORQLQS) намалява от 2.30(SD 1.44) до 1.07(SD 1.03) с 1.23 единици или 54% ($p<0.0001$). На 6. месец намалението на ORQLQS е 1.87 единици или 82% до 0.42(SD 0.52) ($p<0.0001$). От началото до 3 месец средният общ сбор на оплакванията от носа(TNSS) намалява от 7.31(SD 3.04) до 2.92(SD 2.87) с 4.38 единици или 60%($p<0.0001$). На 6. месец TNSS намалява с 5.46 единици или 75% до 1.85(SD 1.99) ($p<0.0001$). От началото до 3. месец средният общи сбор на оплакванията от очите(TOSS) намалява от 3.38(SD3.18) до 1.39(SD 2.14) с 2.00 единици или 59% ($p=0.013$). На 6. месец TOSS намалява с 2.70 или 80% до 0.69(SD 1.25) ($p=0.022$). В серума и слюнката се установиха IL-4 и IL-10. В серума се наблюдава изразено намаляване на IL-4, и по-слабо на IL-10 и IFN- γ . В слюнката се отбелязва обратната тенденция. На 6. месец се отбелязват по-високи концентрации и на трите интерлевкина в слюнката, особено при IL-4.($p<0.001$). В биопсии на орална лигавица се установи наличие само на лангерхансови(дендритни) клетки и лимфоците. Броят на Lu не се

променя в хода на проучването, но броят на Lc в устната лигавица показва увеличение с 63%($p<0.001$).

Научни публикации и прояви:

- Христов Г, Карова Е. Оралната лигавица и подезичната имунотерапия. MEDINFO, 2013, 05: 52-56.
- Христов Г, Карова Е. Нарушение на социалните, професионални и емоционални характеристики на качеството на живот при пациенти с целогодишен алергичен ринит. MEDINFO, 2015.
- Christoff G, Karova E. Timing of changes in quality of life scores and rhinoconjunctivitis symptom scores in patients with perennial allergic rhinoconjunctivitis in the course of six months sublingual immunotherapy. EAACI Congress 2015, Barcelona, Spain from 6 - 10 June 2015

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

Договор 48/2013 Разработване и апробиране на „Програма за студенти със здравословни проблеми” от всички факултети на МУ – София по дисциплината Спорт

Водещ изследовател: Доц. Анна Тихомирова Божкова, дп

Членове на изследователския екип:

- Ст.пр. Константин Василев

Базова организация: МУ – София, ЦЕОФВС

РЕЗУЛТАТИ: Извършен е за първи път диагностичен анализ на здравословните проблеми на контингента студенти, с препоръка от специалист за освобождаване от редовните занимания по спорт. Анализът показва, че сред студентите се срещат всички групи заболявания. Най-голям е дялът на трайните здравословни проблеми, костно-ставни и очни заболявания. Проектът спомогна за създаването и прилагането в учебния процес на специализирана програма „Спорт при студенти със здравословни проблеми“, даваща им равни възможности за участие в спортните занимания с останалите студенти и получаване на познания относно промоция на укрепваща здравето физическа активност. В програмата са включени теоретична подготовка и практически упражнения с двигателен и здравословен ефект. Тя е обезпечена с ръководство, включващо описание на заниманията с двигателна активност, характеристиката на използваните средства и систематизирането им по основни групи заболявания. Отделните упражнения са представени с необходимата дозировка, указания, начин на изпълнение и въздействието им върху организма. Осъществените изследвания показват, че в заниманията по спорт е необходимо да се прилагат упражнения според групата заболяване и нуждата от определен вид специфично натоварване. Доказан е положителният ефект върху здравния и двигателен статус на студентките, което е признак за ефективност на програмата. Препоръчваме програмата като подходяща, както за учебния процес по дисциплината Спорт във ВУ, така и за самостоятелни занимания.

Научни публикации и прояви:

- Божкова А. Въздействие на програмата „Спорт при студенти със здравословни проблеми“ върху здравния и двигателен статус на студентите. Здраве и наука 2014;2.

- Божкова А, Василев К. Изследване върху физическото състояние на студенти с отклонения в здравния им статус. Спорт и наука, 2014, бр. 2, с. 103-111.
- Божкова А, Славчева-Хинкова П, Алберт М. Двигателна активност при студенти със здравословни проблеми. АртГраф, София, 2013, 86 с.
- Божкова А, Славчева-Хинкова П, Алберт М. Проучване мнението на студентите относно здравния им и двигателен статус. Сп. Здраве и наука, 2013, бр. 4, с. 5-9.
- Bozhkova A. Sport programme for students with health problems. Research in physical education, sport, and health, 2014 Conference proceedings, pp. 149-152.
- Bozhkova A. Sport programme for students with health problems. The First international scientific conference “Research in Physical Education, Sport, and Health”, 30-31. May 2014th at the Ohrid, Republic of Macedonia, 2014.
- Bozhkova A, Vasilev K. Diagnostic analysis of health problems of students, released from the regular trainings on physical culture and sports. Activities in physical education and sport - International JOURNAL of Scientific and Professional Issues in Physical Education and Sport, The journal is indexed in the Directory of Open Access Journals (DOAJ) and indexed and presented in EBSCO databases, Skopje, Makedonia, 2014
- Bozhkova A, Vasilev K. Diagnostic analysis of health problems of students, released from the regular trainings on physical culture and sports. The 17th Symposium for sport and physical education of youth, Ohrid, 20 and 21 Semteber, 2013.
Научният отчет е приет с **ВИСОКА** оценка по скалата на СМН.

Договор 36/2013 Фармакосоциално, фармакотехнологично и фармакоикономическо проучване на лечението на ХОББ

Водещ изследовател: Проф. Валентина Боянова Петкова-Димитрова, дф

Членове на изследователския екип:

- Проф. Николай Данчев, дм
- Доц. Милен Димитров, дф
- Доц. Александра Савова, дф
- ас. Станислава Йорданова
- ас. Христина Войчева
- Велислава Георгиева
- Елина Петкова
- Доц. Станислав Георгиев, дф - ФФ, МУ- Пловдив
- Гл.ас. Калина Андреевска, дф - ФФ, МУ- Пловдив
- Гл.ас. Мария Димитрова, дф

Базова организация: МУ-София, ФФ, катедра „Организация и икономика на фармацията”,

РЕЗУЛТАТИ: Получените резултати дават възможност за оптимизиране на произвежданите от фармацевтичните производители на лекарствени продукти за лечение на ХОББ. Резултатите от проучването и по-точно предвиденото обучително ръководство ще подпомогнат и магистър-

фармацевтите, работещи в аптеки за обслужване на пациенти с ХОББ. По специално – приносът се състои във формирането на информационна страница и изготвяне на помощни материали за консултиране при отпускане на лекарствени продукти за лечение на ХОББ, което би подобрило фармацевтичното обслужване и би спомогнало за подобряване на Рационалната лекарствена употреба както от фармако-технологична гледна точка, така и от социална (прилагане на съответни адекватни образователни, законови, регулаторни мерки). Теоретичното значение на изградените модели и анализа на видовете характеристики се определя от възможностите за оптимизиране на реалната фармакотерапевтична практика при различните групи пациенти с ХОББ и предоставяне на доказателства за оценка на управленческите решения в здравеопазването. Практическото значение на разработката се състои в обхващане на различни възрастово-обособени групи пациенти, създаване на информационна брошура, достъпна до специалистите, която ще бъде популяризирана сред медицинската общност и използвани при обучението на студенти, специализанти и докторанти на Фармацевтичен факултет.

Научни публикации и прояви:

- Петкова В, И Николова, Ю Войников, и др. Мениджмънт на ХОББ. GPNews 2014;2.
- Andreevska K, Petkova V, Jordanova S, Grekova D, Madjarov V, Dimitrova M, Petrova G, Guerguiev S, Dimitrova M. Effect of education on patients with chronic obstructive pulmonary disease, WJPPS, 2014, issue 3, vol.3, 01-09 IF-2.786

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

Договор 37/2013 Фармакосоциално, фармакотехнологично и фармакоикономическо проучване на лечението на бронхиална астма

Водещ изследовател: Доц. Александра Цветанова Савова, дф

Членове на изследователския екип:

- Проф. Валентина Петкова-Димитрова, дф
- Проф. д-р Николай Данчев, дм
- Доц. Маноела Манова, дф
- Гл. ас. Станислава Йорданова, дф
- Гл. ас. Юлиан Войников, дф
- Ас. Даниела Грекова – МУ-Пловдив
- Гл.ас. Мария Димитрова, дф

Базова организация: МУ – София, ФФ, Катедра по организация и икономика на фармацията

РЕЗУЛТАТИ: Бронхиалната астма е социално значимо заболяване, засягащо около 300 мил. население от различни възрастови групи и етноси в цял свят и най-честото хронично заболяване сред децата. Приносът от нашето проучване се състои във формирането на информационна страница и изготвяне на помощни материали за консултиране при отпускане на лекарствени продукти за лечение на астма. Това би подобрило фармацевтичното обслужване и би спомогнало за подобряване на рационалната лекарствена употреба, както от фармако-технологична гледна точка, така и от социална. Теоретичният принос се определя от възможността за налагането на стойностно-ефективни терапии при лечението на различните

групи пациенти с астма, и предоставяне на доказателства за вземане на адекватни управленчески решения в системата на здравеопазването. Практическото значение на разработката се състои в създаване на информационна брошура, достъпна до специалистите, която ще бъде популяризирана сред медицинската общност и използвана за обучението на студенти, специализанти и докторанти на Фармацевтичен факултет.

Научният отчет е приет с *ДОБРА* 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

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 74/2013 Анализ на системата за безопасност при лекарствени продукти и докладване на нежеланите лекарствени реакции от пациенти

Водещ изследовател: Проф. д-р Татяна Велкова Бенишева-Димитрова, дмн

Членове на изследователския екип:

- Доц. Петя Трендафилова, дм
- Доц. Добриана Сиджимова, дф
- Проф. Валентина Петкова, дф

Базова организация: МУ – София, ФОЗ, Катедра по здравна политика и мениджмънт

РЕЗУЛТАТИ: Сегашната система на Европейския съюз (ЕС) за фармакологична бдителност (лекарствена безопасност или още наричана фармаковиджиланс) се организира с функции, отговорности и отчетност, споделени между компетентните органи на съответната държава-членка, оценка на Европейската лекарствена агенция (ЕМА) и Европейската комисия въз основа на Директива 2001/83/ЕО, изменителна Директива 2010/84/ЕО, Регламент (ЕО) №726/2004 и Регламент №1235/2010, както и ръководството в Том IX на Eudralex. При различни анкетни проучвания са анкетирани 276 лица, като въпросниците са актуализирани относно лекарствената безопасност и търпят развитие по отношение докладването на нежелани реакции от немедицински лица директно чрез сайта на Изпълнителна агенция по лекарства. Резултатите показват, че респондентите има висока степен на информираност относно нежеланите лекарствени реакции и посочват, че докладването е важно за лекарствената безопасност като част от управлението на жизнения цикъл на лекарствения продукт. Употребата на лекарствата извън разрешените индикации и начина на докладване са обект на изследваните аспекти в проекта.

Научни публикации и прояви:

- Petkova V, Benisheva T, Sidgimova D, et al. Patients' preparation for reporting ADR. World J Pharm Pharmaceut Sci. 2014; 3(7):01-07.
- Бенишева Т, Сиджимова Д, Петкова В, и др. Етични аспекти при докладване на нежелани лекарствени реакции от пациенти. Сборник статии: Европейските етични стандарти и българската медицина; под ред. на доц. д-р Е. Маринова, проф. д-р С. Попова, Издател БЛС, 2014, с. 216-223
- Бенишева Т, Петкова В, Сиджимова Д, и др. Хармонизиране на националното лекарствено законодателство с Европейските директиви за включване на пациентите при докладване на нежелани лекарствени реакции. XI международна научна конференция - 2014. София. 13-14 юни 2014, с. 296-315
- Бенишева Т, Сиджимова Д, Петкова В, и др. Етични аспекти при докладване на нежелани лекарствени реакции от пациенти. IX национална конференция по етика с

международно участие. Европейските етични стандарти и българската медицина. София. 25-26 октомври 2013. С. 216-223

- Бенишева Т, Петкова В, Сиджимова Д, и др. Хармонизиране на националното лекарствено законодателство с Европейските директиви за включване на пациентите при докладване на нежелани лекарствени реакции. XI международна научна конференция - 2014. "Преподаване, учене и качество във висшето образование – 2014". София. 13-14 юни 2014 г. стр.296-314

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

КОНКУРС

„МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2012”

И

„МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2013”

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ 2012”**Договор 7-Д/2012 Проучване на различни варианти на метилиране в региона на 11p15 хромозома при Beckwith-Wiedemann/Silver-Russell синдроми**

Изпълнител: молекулярен биолог Михаела Костантинова Лукова, редовен докторант

Научен ръководител: Чл.-кор.проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: В настоящата научна разработка бяха въведени и оптимизирани следните методики: MS-MLPA анализ в региона на хромозома 11p15; метод за анализ на бащина унипарентна дизомия в региона на хромозома 11p15 и метод за анализ на унипарентна дизомия в региона на 7q32 хромозома. Бяха изследвани десет пациента, като при 60% (пет BWS пациента и един SRS пациент) бяха изяснянени дефектите и беше потвърдена диагнозата. При двама пациента с диагноза BWS беше установена бащина унипарентна дизомия (paternal uniparental disomy, pUPD) изразена в хиперметиране на H19DMR и хипометиране на KvDMR, като този молекулен дефект беше потвърден с помощта на високо информативни маркери в региона на хромозома 11p15. При един пациент с диагноза BWS беше установено хипометиране на KvDM. Почти пълна загуба на метилиране на KvDMR беше установена също при един пациент с диагноза BWS. При един от случаите с BWS се установи хиперметиране на H19DMR. При изясненият на молекулно ниво пациент с диагноза SRS беше установено деметиране на H19DMR. Особен случай е един пациент с диагноза BWS и деметиране на H19DMR, което не отговаря на поставената клинична диагноза. При три от изследваните пациенти диагнозата SRS не беше потвърдена. Не беше открит пациент с унипарентна дизомия в региона на хромозома 7q32. Получените резултати са в корелация с последните литературни данни и имат практическа приложимост.

Научни публикации и прояви:

- Lukova M, Todorova A, Todorov T, et al. Different methylation patterns in BWS/SRS cases clarified by MS-MLPA. Mol Biol Rep. 2013;40(1):263-8.
- Lukova M, Todorova A, Todorov T, et al. Sequencing of sodium bisulfite converted DNA as a method to discriminate different patterns of methylation in human genome. Eur Hum Genetic Conference 2013, Paris, France, June 8-11, 2013, Eur J Hum Genet 2013;21(Suppl 2):325

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 17-Д/2012 Експресионен анализ на гените CAIX, MMP-9 и TGF- β 2 и приложимостта им като прогностичен маркер при малигнени глиални тумори

Изпълнител: молекулярен биолог Гертана Стефанова Станчева, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра “Медицинска Химия и Биохимия”

РЕЗУЛТАТИ: Глиомите се характеризират с висока смъртност. Високи експресионни нива на CAIX, MMP-9 и TGF- β 2 в тумори на пациентите се смятат за независим предиктор на лоша преживяемост и са свързани с напреднал етап на заболяване. За CAIX гена получените резултати са както следва – с нормална експресия са 3 (7.5%), с понижена – 1 (2,5%) и с повишена – 36 (90%) тумора. За MMP-9 се наблюдава нормална експресия при 4 (10%), с понижена при 6 (15%) и с повишена при останалите 30 (75%) тумора. Получените резултати за TGF- β гена са нормална експресия са наблюдавани 12 (30%) тумора, с повишена – 28 (70%) тумора. Анализираният резултати за тези маркери не показаха да имат независима прогностична стойност, но беше открита връзка между повишените експресионни нива на гените CAIX и TGF- β 2 и хистологично определения стадий на тумора. За MMP-9 значима връзка се наблюдава при увеличената му експресия в комбинация с възрастта на възникване на заболяването или KPS статуса.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 18-Д/2012 Влияние на генетичните фактори върху терапията с индиректни антикоагуланти при български пациенти със сърдечно-съдови заболявания

Изпълнител: молекулярен биолог Рени Стойова Цвеова, редовен докторант

Научен ръководител: Чл. кор. проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: Целта на настоящото проучване е да се оцени влиянието на полиморфните варианти CYP2C9*2, CYP2C9*3, VKORC1-1639G>A, VKORC1 1173C>T и различни клинични фактори върху оптималната, дневна, поддържаща доза аценокумарол при български пациенти. Изолирана е ДНК от 112 пациенти, приемащи аценокумарол в продължение на повече от 3 месеца със стабилни стойности на INR. Генотипирането на изследваните полиморфизми е извършено чрез метода HRMA. За оценка на влиянието на генетичните и клинични фактори върху оптималната доза антикоагулант са използвани едномерен и многомерен регресионен анализ. Изследването показва, че носителите на CYP2C9*2 алел приемат значително по-ниска доза аценокумарол в сравнение с носителите на див тип генотип ((3.36 \pm 2.45 мг/г срещу 2.05 \pm 1.35 мг/г), p<0.001). Алелният вариант CYP2C9*3 също се свързва с понижаване на дозата медикамент (1,75 \pm 1,55 мг/г) в сравнение с дивия тип (3,18 \pm 2,29 мг/г) (p=0.011). В изследваната група от български пациенти полиморфните варианти VKORC1-1639 G>A и VKORC1 1173C>T се намират в пълна неравновесна скаченост. Носителството на генотипове VKORC1 1173CC и

VKORC1-1639GG се свързва с по-висока поддържаща доза аценокумарол в сравнение с носителите на генотипове съответно ТТ или АА ($4,18 \pm 2,73$ мг/г срещу $1,43 \pm 1,06$ мг/г, $p < 0,001$). Множественият линейно-регресионен модел, включващ *VKORC1-1639G>A*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9 *3* и възрастта обясняват 37,6% от вариациите в оптималната, дневна, поддържаща доза аценокумарол при български пациенти.

Научни публикации и прояви:

- Tzveova R, Dimitrova-Karamfilova A, Kratunkov P, et al. Allelic variants in *VKORC1* and *CYP2C9* influence acenocoumarol dose requirement in Bulgarian patients. EuroMedLab. Milano, Italia. 19-23 May 2013. Biochimica clinica, 2013, vol. 37, SS, May 2013, M247, p. S209.

- Dimitrova-Karamfilova A, Tzveova R, Kratunkov P, et al. Extremely low acenocoumarol dose requirements in a patient with *VKORC1 A-1639A*, *VKORC1 T1173T*, *CYP2C9*1/*2* and *CYP2C9*1/*3* genotypes. EuroMedLab. Milano, Italia. 19-23 May 2013. Biochimica clinica, 2013, vol. 37, SS, May 2013, M241, p. S206.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 19-Д/2012 Експресионно профилиране на miRNAs в простатни тъкани и плазма при български пациенти

Изпълнител: молекулярен биолог-генетик Дарина Людмилова Качакова, редовен докторант

Научен ръководител: Чл. кор. проф. Ваньо Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: Ракът на простатата (РП) е най-често диагностицираното малигнено заболяване и една от основните причини за смъртност при мъжете. В изясняване на молекулните механизми на онкогенезата беше открита важната роля на специфични посттранскрипционни регулатори, микроРНК (miRNAs). Големият интерес към miRNAs като обещаващи биомаркери се дължи на изключителната им стабилност и възможност да се откриват в телесни течности. Ние осъществихме анализ на плазмените нива на експресия на miR-141 и miR-375, асоциирани с РП в предходни проучвания, в 39 пациенти с РП, 19 пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) и 5 млади асимптоматични мъже. Не открихме статистическо значимо отклонение в експресията на miR-141 при пациенти в сравнение със здрави контроли, нито корелация с Gleason score, което може да се дължи на малката изследвана група. miR-375 показва статистически значима понижена експресия в 74,36% от пациентите в сравнение с ДПХ контролите. Сходно на miR-141 експресията на miR-375 не показва корелация с висок Gleason score. Предстои изясняването на причините за наблюдаваната понижена експресия на miR-375 след корелационен анализ с пълните клинични данни за пациентите и контролите. С текущото проучване поставихме началото на търсене и валидиране на miRNAs като неинвазивни диагностични и прогностични маркери за РП в България.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.*

Договор 20-Д/2012 Анализ на големи геномни делеции, инсерции и пренареждания в BRCA1 и BRCA2 гените при български пациентки с тройнонегативен карцином на гърдата

Изпълнител: Румяна Иванова Додова, редовен докторант

Научен ръководител: Член кор. Проф. Д-р Ваньо Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, Катедра „Медицинска химия и биохимия“

РЕЗУЛТАТИ: BRCA-дисфункцията е ключов механизъм за развитие на тройнонегативен рак на гърдата (TNBCs) и основа за нови прицелни терапии. Определянето на BRCA1/2 мутационния статус е от важно значение за прогнозата и лечението на пациентите с TNBCs. При анализ чрез директно секвениране на 78 български пациентки с TNBCs, беше установена 23% честота на патогенни BRCA1/2 точкови мутации и малки инсерции/ делеции, от които 88.89% в BRCA1 и 11.11% в BRCA2. В настоящото изследване бе проведен MLPA анализ за наличие на големи инсерции, делеции и пренареждания в BRCA1 гена при 50 пациентки с TNBCs, при които не са установени патогенни мутации чрез директно секвениране. За сравнение бяха използвани 15 здрави контроли. Анализът бе извършен с помощта на кит **P087-B1BRCA1/ Lot 0610,0508, (MRC-Holland)** и резултатите анализирани с GeneMapper и Coffalyser.Net софтуерни програми. Установена беше една дупликация в екзон 13A на BRCA1 гена при две неродствени пациентки (4%), която трябва да бъде потвърдена с друг PCR-базиран метод и корелира с ниската честота на откритите BRCA1 геномни промени в други популации. За да се изясни ролята на големите инсерции, делеции и пренареждания в BRCA1/2 гените при пациенти с тройнонегативни карциноми на гърдата в България е необходимо увеличаване на групата пациенти и изследване на BRCA2 гена.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.*

Договор 26-Д/2012 Промоторно хиперметиране на GSTP1 гена при пациенти с рак на простатата - маркер за ранна диагностика и остатъчно заболяване

Изпълнител: Анита Огнянова Цветкова, редовен докторант

Научен ръководител: Чл.кор. проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, Катедра „Медицинска Химия и Биохимия“

РЕЗУЛТАТИ: Беше оптимизирана молекулярно-биологична методика за изследване на епигенетичната мутация промоторно хиперметиране на GSTP1 гена в различен вид биологични проби: инвазивни (свежа тъкан от простатектомия, биопсичен тур, “tru-cut”

биопсия) и неинвазивни (уринни седименти, венозна кръв). Получените молекулярни емпирични данни от разработката при пробандите, съвпадат с резултатите от конвенционалната хистология и публикуваните литературни данни по проблема. Беше разработен рационален интердисциплинарен подход за анализ на клинични, хистологични и молекулярни данни върху включените пациенти в извадката. Интерпретацията на изследвания молекулен дефект при различни клинични случаи има важно терапевтично приложение, като част от комплексната диагностика и мониториране хода на развитие на заболяването. Промоторното хиперметиране на *GSTP1* гена е клинично значим информативен маркер и в комбинация с други генетични простатно туморно специфични дефекти се постига висока диагностична ефективност.

Научни публикации и прояви:

- Цветкова А, Кадийска Т, Георгиев Г, и др. Молекулярно-генетичен подход в комбинация с клинични и хистологични данни за диагностика на простатен карцином.- научен доклад. Научна конференция: „Злокачествени тумори на урогениталната система „гр. Правец, хотел Риу Правец Ризорт 14-16.06.2013.
- Tsvetkova A, A Todorova, G Georgiev, et al. Simultaneous interpretation of combinative molecular analysis with histological and clinical data in prostate cancer patients. European Human Genetics Conference Palais des Congres, Paris, France June 8-11, 2013 Abstract (P11.218).

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 6-Д/2012 Диагностична оценка на сперматологичния симптомокомплекс при нарушена оплодителна способност на мъжа

Изпълнител: д-р Симеон Димитров Рангелов, задочен докторант

Научен ръководител: Проф. Д-р Йорданка Узунова, днм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по урология, УМБАЛ „Александровска“

РЕЗУЛТАТИ: Осъществените бяха проучвания върху физико-химични и био-химични показатели на семенната плазма при вродена, възпалителна и съдова патология на половата система. Доказахме, че в 47.83% сперматопоетичната функция при различна патология на гениталния тракт е съхранена и концентрацията на сперматозоидите в отделения от него еякулат е в нормални стойности. Oligospermia Gr. I-III отчитаме в 27.88%, в 19.97% - azoospermia, а наличие на aspermia установяваме в 4.53% от проучените пациенти с различни заболявания на половата система. При оценка на качествени промени в сперматогенезата отчетохме, че при конгениталните заболявания на мъжката полова система, които водят до дефинитивен стерилитет са с 100% acinesis на половите клетки. Подвижността и скоростта на сперматозоидите зависят от основната патология, съпътстващите заболявания на гениталния тракт и функциите на добавъчните полови жлези. Установихме тенденции между характерната проява на морфологичните аномалии в половите клетки, патологичните процеси и

оплодителната способност на индивида. Доказахме, съществуването на правопрпорционална зависимост между наличието на разнообразие от специфични структурни промени в сперматозоидите, нарушената им подвижност и понижената оплодителна способност на индивида. На базата от получените по-горе резултати при вродена, съдова и възпалителна патология на мъжката полова система доказахме степента на съхранена, намалена и липсваща оплодителна способност на индивида.

Научни публикации и прояви:

- Цветкова П, Рангелов С, Илиева И, и др. Отново за хроничния простатит и нарушената оплодителна способност на мъжа. Урология, 18, 2012, 3, 63-71.
- Ilieva I, Ivanova St, Chavdarov I, et al. Scanning electron microscopics studies of abnormal sperm in the pathology of the male reproductive system. Comp. Ren.de l'Acad. Bulg. Des Sci, 65, 2012, 8, 1095-1098.
- Ilieva I, Ivanova S, Rangelov S, et al. Sperm changes in cases with Varicocele. Comp Ren de l'Acad Bulg Des Sci, 66, 2013, 5, 757-764.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 15-Д/2012 Молекулярни и генетични основи на ангиогенезата при плоскоклетъчни карциноми на ларинкса

Изпълнител: д-р Годор Мирослав Попов, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. Иван Чалъков, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по УНГ болести, УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУЛ"

РЕЗУЛТАТИ: За проекта бяха събрани 63 пациента. Най-младият пациент е на 41 години, а най-старият е на 84. Средната възраст е 60.52. С увеличението на експресията на HIF1A се увеличава експресията на съдово ендотелния растежен фактор в линейна корелационна зависимост, но стойностите на HIF1A достигат плато, над което се включват други механизми индуциращи по-високи стойности на VEGF-A. Платото се достига до стойности на VEGF-A 6 пъти над нормата. При статистическия корелационен анализ се получават следните резултати: Pearson: $p=0,001$, т.е има много силна линейна корелация между двете стойности. При използване на метод за регресионен анализ достигаме до значимост $p=0,001$ и $R=0,447$. Повишената експресия на другите две изоформи HIF2A и HIF3A има синергичен ефект с този на HIF1A върху стимулирането на експресията на VEGF-A. Не се доказва потискащ ефект на HIF1A върху експресията на HIF3A. Налична е тенденция за повишаване на експресията на VEGF-A с покачване на стадия на болестта. Метастатичния процес е наличен при пациенти основно с T4 стадий и отново е свързан с по-високи нива на VEGF.

Научни публикации и прояви:

- Goranova T, Stancheva G, Mitkova A, et al. Gene expression of HIF1A, HIF2A and HIF3A in laryngeal carcinoma cells. Eur J Hum Genet. 2013;21(Suppl 2):530.

- Попов Т, Чалъков И, Йорданов С, и др. Роля на биологично активните молекули в процеса на метастазирание на карциномите на глава и шия. Научна конференция "Съвременни концепции в лечението на ушите, носа и гърлото", Стара Загора, 29-31 Март, 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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 12-Д/2012 Продукция на лигнани в генетично трансформирани *in vitro* култури от видове лен

Изпълнител: биолог Павлина Сашева Найденова, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. Илиана Йонкова, дфн

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра „Фармакогнозия и ботаника“

РЕЗУЛТАТИ: Основната цел на това проучване е да се предложи алтернативен източник на подофилотоксин, използвайки биотехнологични подходи, които да стимулират високи добиви в растителни *in vitro* култури. За тази цел бяха избрани два представителя на род *Linum*, Балканските ендемити *Linum thracicum* Degen и *Linum thracicum* Petrova ssp. *multiflorum*. Предложените за проучване два вида лен принадлежат към секция *Syllinum*, което ни даде основание да предположим, че *in vitro* култури от растенията могат да синтезират цитотоксичният подофилотоксин, както и подофилотоксин-подобни лигнани. За да тестваме тази хипотеза ние създадохме няколко моделни системи. Резултатите показаха, че *Linum thracicum* е по-потенциалният от двата проучвани вида, като в някои от клетъчните суспензии количеството на подофилотоксинът достигна $2,107 \pm 1,08$ mg/g DW. Трансформираните корени показаха най-високите нива подофилотоксин ($2,63 \pm 0,35$ mg/g DW), като количеството на 6-метокси подофилотоксин беше още по-високо ($7,093 \pm 0,78$ mg/g DW). Един от най-важните аспекти на това проучване беше откритието, че клетките на *Linum thracicum* могат да превключват от преобладаващ биосинтез на 6-метокси подофилотоксин в калус културите към подофилотоксин, който е основният лигнан в клетъчните суспензии. По-задълбочени проучвания върху определящите това поведение механизми, които биха ни предоставили ефективни механизми за контрол и насочване на клетъчната продукция към по-ценния подофилотоксин.

Научни публикации и прояви:

- Sasheva P, Letkarska G, Ionkova I. Biotechnological production of podophyllotoxin and podophyllotoxin-related lignans in cultures of *Linum thracicum* Degen. *Compt rend Acad bulg Sci.* 2013; 66(10):1445.
- Sasheva P, Ionkova I, Ionkov T. Biotechnological production of anticancer lignans in *Linum thracicum*. *New Biotechnology, Abstracts of the 15th European Congress on Biotechnology, Istanbul, Turkey, 23-26 September 2012, 29:S187.*

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.*

Договор 1-Д/2012 Мезопорести силициеви наночастици: получаване и проучване на възможностите за приложението им като носител на лекарствени вещества в системи за контролирано освобождаване

Изпълнител: маг.фарм. Борислав Станиславов Цанков, редовен докторант

Научни ръководители: Проф. Николай Ламбов, дф и Доц. Красимира Йончева, дф

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра „Технология на лекарствата с биофармация“

РЕЗУЛТАТИ: В рамките на проекта бяха получени мезопорести силикатни материали от видовете МСМ-41 и SBA-15. Получените частици бяха допълнително функционализирани с amino- и карбоксилни групи. Функционализирането с различни реактивоспособни групи беше направено след получаването на частиците. Изходните нефункционализирани и функционализирани частици бяха охарактеризирани по отношение на основните физико-химични характеристики на материалите чрез серия от изследвания - определяне на размер, определяне на дзета-потенциал, азофизосорбция, рентгенова дифрактография, ИЧ-спектроскопия. Получените частици от вида МСМ-41 се характеризират с относително малки размери (302 nm) и сравнително хомогенно разпределение на частиците по големина (PI=0.43). SBA-15 частиците се характеризират с доста по-големи размери (над 900nm) и имат ясно изразена хетерогенност (PI=0.97). Получените мезопорести наночастици от видовете МСМ-41 и SBA-15 се отличават с много голям свободен обем (0.97 cm³/g при SBA-15 и 0.99cm³/g при МСМ-41) и голяма обща повърхност (878 m²/g за SBA-15, до 1175m²/g за МСМ-41). Регистрирани са различия и по отношение на диаметъра на порите (2,7 nm при МСМ-41, 5,5 nm при SBA-15). Изследванията на дзета потенциала показват характерния за SBA-15 и МСМ-41 отрицателен заряд, като стойностите са по-ниски при SBA-15 (-24.9±0.8, срещу -12.4±0.4 за МСМ-41). Успешното химично функционализиране беше доказано чрез измерване на промените в дзета потенциала и направената ИЧ-спектроскопия. След функционализирането се регистрираха промени при всички наблюдавани показатели (размер, дзета-потенциал, свободен обем, обща повърхност, диаметър на порите).

Научни публикации и прояви:

- Tzankov B, Yoncheva K, Lambov N et al. Study of sulphadiazine controlled delivery from carboxylic modified mesoporous silica's. 9-th Central European Symposia on Pharmaceutical Technology with focus on Nano pharmaceuticals and Nano medicine. Dubrovnik, Croatia. 22-24 September. 103
- Tzankov B, Yoncheva K, Lambov N et al. New drug delivery systems based on mesoporous nanoparticles. National Conference of Pharmaceutical Technology. Plovdiv, Bulgaria. 19-21-th October 2012. 22-23

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.*

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ' 2013

Договор 28-Д/2013 Изследване на серумния титър на IgG антителата срещу вируса на Epstein-Barr (VCA и anti-EBVNA-1) и честотата на прекарана инфекциозна мононуклеоза като рискови фактори за развитие на множествена склероза

Изпълнител: д-р Боряна Андреева Попиванова, задочен докторант

Научен ръководител: чл. кор. проф. д-р Иван Миланов, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Неврология, УМБАЛНП „Св. Наум”

РЕЗУЛТАТИ: Case-control проучване, включващо 50 пациента с клинично сигурна множествена склероза по критериите на McDonald и 50 съответстващи по пол и възраст здрави контроли. Изследването е извършено чрез вземане на 5 мл венозна кръв с изследване на IgG антителата срещу EBV nuclear antigen (EBVNA) и EBV capsid antigen (EBVCA) чрез метода ELISA. Статистическата обработка е извършена със стандартен χ^2 тест и SPSS 21.00 за Windows (Chicago, IL, USA). В проучването са включени 50 пациента с МС, 15 мъже и 35 жени, на средна възраст 40,8 год (21-61). При 20 от тях е установена фамиленост с предаване на заболяването от майката. Пристъпно-ремитентно протичане е отчетено при 41, пристъпно-прогресивно при 6 и вторично-прогресивно при 3 случая. Статистически значима асоциация с МС се намери само при силно положителните случаи с титър на EBVCA IgG > 750 U/ml (17 c/y 8, p<0.05) и EBVNA IgG > 1.000 U/ml (23 c/y 3, p<0.05). Субгруповият анализ по пол и фамиленост не намери значима асоциация. Два от спорадичните случаи бяха отрицателни за EBVCA IgG и EBVNA IgG. И при случаите и при контролите се намери идентично възрастово-зависимо повишение на титъра и на двете антитела. При пациентите с EBVCA >750 U/ml и EBVNA > 1.000 U/ml не се установи значима разлика в разпределението на алелните и генотипните честоти на HLA-G 14 bp ins/del в сравнение с останалите случаи и контролите. Получените резултати не подкрепят ролята на EBV в етиологията на МС. Възможно е описаната асоциация при силно положителните случаи да се дължи на синергистично влияние на други генетични фактори или да е случаен феномен. Въпреки това, отчитайки малкия размер на извадката, наред с убедителните епидемиологични данни не се изключва възможно влияние на EBV в ранните етапи от патогенезата на МС, което оправдава извършването на допълнителни проучвания.

Научни публикации и прояви:

- Popivanova B, Milanov I, Kmetska K, et al. Serum levels of EBVCA IgG and EBVNA IgG in multiple sclerosis. A case-control study. Balkan Military Medical Review. 2015;18(2):31-34

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 2-Д/2013 Асоциативно изследване на полиморфни варианти във водещи кандидат - гени от геномни, асоциативни проучвания при болни с исхемична болест на сърцето в българската популация

Изпълнител: молекулярен биолог Рени Стойова Цвеова, редовен докторант

Научен ръководител: Чл. кор. проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн и проф. д-р Генчо Начев, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: В настоящия проект бяха изследвани четири полиморфни варианта, асоциирани с повишен или понижен риск за развитие на исхемична болест на сърцето: полиморфизъм в гена, кодиращ регулатор 1 на фосфатазата и актина (rs9349379, *PNACTRI*), вариант, локализиран в гена за ензима 1-3-N-ацетилгалактозаминилтрансфераза, свързан с АВО кръвно-груповата система (rs579459, *ABO*); вариант, в 3'UTR на гена, кодиращ рецептора за интерлевкин-6 (rs2229238, *IL6R*) и еднонуклеотидна замяна в интронната област на гена *MTHFD1L* (rs6922269). В хода на анализа беше установена висока алелна честота на въпросните варианти при достатъчно голяма по обем, представителна извадка от здрави индивиди с български произход. Установените алелни и генотипни честоти на анализиранияте маркери съответстват на тези, докладвани за европейци. Не беше установена значима асоциация на нито един от анализиранияте локуси с риска от развитие на исхемична болест на сърцето при сравняване на алелните и генотипни честоти на изследваните варианти между пациенти с атеросклероза на коронарните съдове и популационни контроли. Не беше установено и съществено влияние на изследваните полиморфизми върху нивата на триглицеридите и холестерола. Подобни резултати бяха получени и при анализа на връзката на изследваните маркери със стойностите на систоличното и диастоличното артериално налягане. За повишаване силата на експеримента и получаване на достоверни резултати е необходимо разширяване на групите на анализиранияте пациенти и контроли.

Научни публикации и прояви:

- Цвеова Р, Миткова А, Кънева Р, и др. Роля на геномните асоциативни проучвания за изясняване на генетичните основи на исхемичната болест на сърцето / Сърдечно-съдови заболявания, 03/2013, XLIV, стр. 55-64.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 3-Д/2013 Експресионен анализ на молекулни маркери в циркулиращи туморни клетки (ЦТК) от периферна кръв при български пациентки с метастазирал карцином на гърдата

Изпълнител: Даниела Росенова Дачева, редовен докторант

Научен ръководител: Чл.Кор.Проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия

РЕЗУЛТАТИ: Ракът на млечната жлеза е най-често диагностицираният злокачествен тумор при жени. Голяма част от смъртните случаи се дължат на метастазите. Циркулиращите туморни клетки играят основна роля за образуването им и техният анализ в периферна кръв се счита за важен предиктивен и прогностичен маркер за агресивността на тумора и метастатичния му потенциал. В рамките на настоящият проект беше направен количествен анализ за експресия на молекулни маркери hMAM, СК-19, CD44, CD24 при 20 пациентки с метастатичен рак на гърдата и 12 здрави контроли и връзката между ЦТК, обективния отговор, времето до прогресия и преживяемостта при пациентките. Беше изградена база данни, съдържаща клиничните и молекулярно-генетични данни от анализа. CD24 показва повишена (20%), понижена (30%) или липсваща/непроменена експресия при пациенти спрямо контроли; СК19 и hMAM се откриват в 25% от болните. Наличието на СК-19 и hMAM позитивни ЦТК преди инициране на адювантна терапия е свързано с намалена преживяемост и биха могли да се използват като надежден прогностичен биомаркер за заболяването. CD44 не беше експресиран в пациентите и контролите. Корелацията между наличие и липса на ЦТК от момента на прогресия до момента на отчитане на проекта показва, че наличието на ЦТК се свързва с по-лоша прогноза и позитивните пациенти има по-кратък период на оцеляване.

Научни публикации и прояви::

- С. Вълев, Д. Дачева, А. Миткова и др. Циркулиращи туморни клетки при рак на млечната жлеза. Приложение на молекулярните методи в клиничната практика. Обзори по онкология 2013; Брой 1, стр. 39-60
- Д. Дачева; Циркулиращи туморни клетки и ДНК. Приложение за проследяване на ефекта от терапия на онкологични заболявания; Първа Национална Конференция „Молекулярна патология в онкологията“; София, България; 06-07 юни 2014
- D. Dacheva, S. Valev, M. Taushanova et al. Monitoring circulating tumour cells in the course of therapy of Bulgarian patients with metastatic breast cancer. European Breast Cancer Conferences, Glasgow, Scotland, 19- 21 March 2014.
- D. Dacheva, S. Valev, M. Taushanova et al. Qualitative analysis of the CTC levels in patients with metastatic breast cancer. The European Human Genetics Conference, Paris, France, 08-11 June 2013.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 7-Д/2013 miRNAs експресионно профилиране в плазма и урина от пациенти с рак на простатата

Изпълнител: молекулярен биолог-генетик Дарина Людмилова Качакова, редовен докторант

Научен ръководител: Чл. кор. проф. Ваньо Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: Ранното диагностициране на рака на простатата (РП), най-често срещаното и второто по смъртност злокачествено заболяване сред мъжете в развитите страни, е трудно тъй

като не съществуват достатъчно специфични и чувствителни биомаркери. В последните години интензивно изследвани са miRNAs като потенциални биомаркери за ранна диагноза, прогноза и като мишени за таргетна терапия. Промяната в тяхната експресия може да доведе до развитието, инвазията, метастазирането на различни видове рак, включително и РП. Ние осъществихме анализ на плазмените нива на експресия на let-7c и miR-30c, асоциирани с РП в предходни проучвания, в 59 пациенти с РП, 16 пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) и 11 млади асимптоматични мъже. И двете изследвани miRNAs показват в голям процент от пациентите с РП понижена експресия, което е в съгласие с литературните данни. Експресионните нива на let-7c показаха в ROC curve анализа потенциал да се използват като по-надежден диагностичен биомаркер от PSA. Комбинирането на трите биомаркера (let-7c, miR-30c и PSA) разграничава пациентите с най-добра специфичност в сравнение с използването им поотделно и има потенциал да отдиференцира пациентите с висок Gleason score и туморен стадий. Това е второто проучване, в което се изследват let-7c и miR-30c в плазма и се търси корелация на експресионните им нива с РП.

Научни публикации и прояви:

- Д Качакова, А Влахова. Молекулни биомаркери при рак на простатата; Първа Национална Конференция „Молекулярна патология в онкологията“; София, България; 06-07 юни 2014

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 25-Д/2013 Скрининг за мутации в ген *LRRK2* при български пациенти с болест на Паркинсон

Изпълнител: Калина Йонкова Михова, редовен докторант

Научен ръководител: Чл. Кор. Проф. Ваньо Митев, дм, дбн и Проф. Лъчезар Трайков, дм, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра “Медицинска Химия и Биохимия”

РЕЗУЛТАТИ: Болестта на Паркинсон е прогресивно невродегенеративно заболяване, характеризизиращо се с паркинсонов синдром, тремор, ригидност и постурална нестабилност. Мутациите в ген *LRRK2* са най-честата причина за заболяването при фамилни и спорадични случаи с късно начало. Мутации G2019S, R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C и I2020T са с доказано патогенен ефект. В настоящето изследване те не бяха открити при скриниранте на 137 пациента с болест на Паркинсон. Бяха открити други две нуклеотидни замени – рядък полиморфизъм с неизяснена патогенност в екзон 31 и нова неописана до момента мутация в 41. Мутация с.4536+3A>G е открита и в двама контролни индивида, което говори за много рядък бенигнен вариант. Мутация сDNA.6165C>G (P2036R) сегрегира в семейството, не е открита при 104 изследвани контролни индивида и е с висока вероятност патогенна според програмите за предикция. Получените резултати дават възможност за изясняване на патобиохимичните пътища, водещи до заболяването, търсене на генотип-фенотипни корелации и възможност за ранна диагностика и дават предположение, че

българската популация се различава по разпространение на мутациите от другите европейски популации. Откритите варианти потвърждават необходимостта от изследването на мутации в ген *LRRK2* в българската популация.

Научни публикации и прояви::

- Pavlova R, Mihova K, Mehrabian S, et al. Novel LRRK2 6165C>G mutation in a patient with Parkinson's disease-dementia: a case report. Joint Congress of European Neurology, May 31-June 3, 2014, Istanbul, Turkey; Eur J Neurol 21 (Suppl. 1), 388–713
- Pavlova R, Mihova K, Mehrabian S, et al. LRRK2 mutation c.4536+3A>G in a patient with multiple system atrophy: a case report. Joint Congress of European Neurology, May 31-June 3, 2014, Istanbul, Turkey; Eur J Neurol 21 (Suppl. 1), 388–713

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 4-Д/2013 Разработване на LC/MS метод за структурно определяне на мастни киселини

Изпълнител: Доротея Александрова Александрова, редовен докторант

Научен ръководител: Чл. кор. проф. д-р Ваньо Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра Медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: В представеното изследване е разработен нов метод за определяне на свободни мастни киселини чрез течна хроматография в съчетание с HRAM (high resolution accurate mass) маспектрометрия. Методът се базира на предварителна дериватизацията с 2-аминоакридон, в резултат на което се получават стабилни амидни производни, които се йонизират значително по-добре, в сравнение с недериватизираните мастни киселини. В условията на анализа от акридоновите деривати се получават стабилни и специфични фрагменти, което дава възможност за определяне структурата на съответните свободни мастни киселини. Методът е разработен на LTQ Orbitrap® Discovery система и позволява качествено и количествено определяне на свободни мастни киселини. Получената информация дава представа за броя и позиционирането на двойните връзки на изследваните структури, в резултат на лесна и бърза пробоподготовка, без това да изисква допълнителни изследвания. Използването на дериватизационен реагент подобрява параметрите на аналитичния метод като специфичност, чувствителност и прецизност. Методът отговаря на критериите за линейност, повтаряемост и ефективност на възвръщане. Границата на откриване (LOD) е под 3.73ng/L, а границата на количествено определяне (LOQ) е под 12.43 ng/L за всички изследвани мастни киселини. Тези предимства позволяват да бъдат анализирани бързо и лесно голям брой биологични проби с необходимата прецизност и точност. Практичността на новоразработения метод бе проверена при използване на различни реални биологични проби.

Научни публикации и прояви::

- XII Национална конференция по химия за студенти и докторанти, София 15-17 май 2013г., стр. 36

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор № 10-Д/2013 Проучвания върху ултраструктурните промени в сперматозоида – необходимост при оценка на мъжкия инфертилитет

Изпълнител: Д-р Симеон Димитров Рангелов, задочен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Йорданка Узунова, днм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по урология, УМБАЛ “Александровска”

РЕЗУЛТАТИ: Получените резултати от светлинно-микроскопските изследвания на сперматозоидите при различна патология на мъжката полова система показват най-висок процент (от 63 до 68) на изменения в устройството на гаметите при пост паротитния орхит, хроничните възпалителни процеси на епидидим и простатна жлеза и при вродената аномалия – Кругторчизъм. Най-често срещаните аномалии са на главичката на половата клетка, при случаите на съдовата патология – Varicocele (52%), торзио на тестиса (49%) и при хроничен неспецифичен епидидимит (44%). Аномалии в опашката на сперматозоида се наблюдават най-често (в 31%) при пост-паротитен орхит. Смесен тип аномалии в устройството на гаметите се доказва при туберкулоза на мъжката полова система. Доказахме наличие на правопрпорционална зависимост между степента на ултраструктурните промени в гаметите и тяхната подвижност. От особено значение тук е формата на движението им. Наблюдавана е и връзката между морфологията на сперматозоида и оплодителната способност на мъжа.

Научни публикации и прояви:

- Рангелов С, Цветкова П. Кои са причините за мъжкия инфертилитет? Андрология 2013; 22(1):4-10.
- Пиева I, Ivanova S, Rangelov S, et al. Sperm changes in cases with Varicocele. Comp Ren de l'Acad Bulg Des Sci 2013; 66 (5): 757-64.
- Рангелов С. Правилна диагностика и диагностичен алгоритъм на терапевтичния подход към мъжа. I^{ви} Национален Симпозиум по андрология „Андрологията – хоризонти за мъжа през 21 век”, 22.02.2013, София.
- Цветкова П. Мотилитетът на сперматозоидите – маркер за оплодителна способност. 18^{ти} Национален Симпозиум по Урология, Сандански, 6-8 юни 2013.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 6-Д/2013 Молекулярни и генетични фактори на ангиогенезата при плоскоклетъчни карциноми на ларинкса

Изпълнител: д-р Тодор Мирославов Попов, задочен докторант

Научен ръководител: Проф. Иван Чалъков, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по УНГ болести, УМБАЛ "Царица Йоанна - ИСУЛ"

РЕЗУЛТАТИ: За проекта бяха изследвани мРНК експресия на IL-8, VEGFR-1 (ген: Flt-1), VEGFR-2 (ген: KDR/Flk-1) и двете металлопротеинази - MMP-9 и 2 в ларингеалната туморна тъкан на 63 пациента. Най-младият пациент е на 41 години, а най-старият е на 84. Средната възраст е 60.52. 17,46% от туморните проби показват потисната експресия на VEGFR-1, при 44,44% има нормални нива на експресия, а при 38,10% е налична свръхекспресия, съответното разпределение при VEGFR-2 е 30,16%, 52,38% и 17,46%. При IL-8 свръхекспресия е налична при почти всички пациенти (92,06%), както и при MMP-9 (84,13%). Отчетохме много силни корелации между нивата на експресия на двата рецептора, както и между MMP-2 и тях. Не се отчете налична корелация между нивата на MMP-9 и молекулите участващи директно в процесите на ангиогенеза.

Научни публикации и прояви:

- Goranova T, Stancheva G, Mitkova A, et al. Gene expression of HIF1A, HIF2A and HIF3A in laryngeal carcinoma cells. Eur J Hum Genet 2013; 21:Supplement 2; p.530.
- Попов Т, Чалъков И, Конов Д, и др. Ефектът на Варбург – нов поглед върху класическите основи на метаболизма в туморната тъкан. Научна конференция "Съвременни концепции в лечението на ушите, носа и гърлото" 2014; Пловдив, 28-30 Март.
- Попов Т, Чалъков И, Йорданов С, и др. Роля на биологично активните молекули в процеса на метастазирание на карциномите на глава и шия. Научна конференция "Съвременни концепции в лечението на ушите, носа и гърлото", 2013; Стара Загора, 29-31 Март.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 8-Д/2013 Проучване прогностичната и диагностична стойност на IVS1 -27:G/A полиморфизма в KLF6 гена за предсказване състояния на простатен карцином с бърза прогресия и метастазирание.

Изпълнител: Анита Огнянова Цветкова, редовен докторант

Научен ръководител: Чл. Кор. Проф. Д-р Ваньо Митев, дм, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра Медицинска химия и биохимия

РЕЗУЛТАТИ: IVS1 -27:G>A полиморфизмът, генериращ KLF6-SV1 алтернативна сплайсинг форма на функционално ниво се асоциира с развитие на простатни тумори с агресивен

характер. Проучването е насочено към изследване на прогностичната и диагностична стойност на маркера при български РСa пациенти. Беше въведена молекулярно-биологична методика за изследване на IVS1 -27:G>A, като част от молекулните маркери, въввлечени в простатната туморогенеза. Информативността на маркера по литературни данни е приложима за разграничаването на пациенти с висок риск от развитие на спорадичен простатен аденокарцином и имащи агресивен животозастрашаващ подтип рак. Бяха изследвани общо 21 пациента, 6 с диагноза доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) и 15 с диагноза кастрат-резистентен простатен аденокарцином. Всички изследвани пациенти показаха нормален генотип по отношение на IVS1 -27:G>A. Хипотезите, обясняващи получените резултати са свързани с все още непроучената честота на полиморфизма в България и с малката извадка изследвани пациенти. Предвид доказаната за пореден път хетерогенна и поликлонална природа на РСa, бяха поставени насоки на бъдещата ни научна работа - разширяване на пациентската извадка с цел проучване на прогностичната и диагностична стойност на IVS1 -27:G>A в български пробанди с РСa.

Научни публикации и прояви:

- Tsvetkova A, A Todorova, T Todorov, et al. Molecular and clinico-histological data in aggressive prostate cancer patients from Bulgaria. Urologia Internationalis 2014.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.*

Договор 21-Д/2013 Мезопорести силикатни наночастици: проучване влиянието на основни технологични фактори върху капацитета за натоварване и контролиране на освобождаването на моделни лекарствени вещества

Изпълнител: Маг. фарм. Борислав Станиславов Цанков, редовен докторант

Научни ръководители: Проф. Николай Ламбов, дф и Доц. Красимира Йончева, дф

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра „Технология на лекарствата с биофармация”

РЕЗУЛТАТИ: В рамките на проекта бяха оптимизирани параметрите на основните технологични фактори, влияещи върху натоварването на лекарствени вещества върху мезопорести силикатни наночастици. Подробно проучено беше влиянието на реакционната температура, времето за реакция, както и съотношението лекарство/силикатен носител върху натоварването. Нашите изследвания показаха, че тези фактори влияят върху натоварването в много широки граници, като спазването на оптимални условия е от съществено значение при приготвянето на лекарство-доставящи наносистеми на базата на мезопорести силикатни материали. Изведените от нас оптимални условия за натоварване на материали от вида МСМ-41, при използване на моделно ЛВ индометацин показват, че оптималната реакционна температура е 37°C, тъй като повишаване да 60°C не води до значирелно повишаване на натоварването, но би довело до невъзможност за включване на термолабилни ЛВ в наночастиците. Оптималното време за натоварване е от 24 часа, като резултатите показаха, че трикратно увеличаване на времето не води до значително повишаване на

натоварването. Оптималното съотношение ЛВ/носител е 1:1, тъй при 1:0,5 имаме неефективно натоварване, докато при 1:2 загубите на ЛВ се увеличават двукратно при запазване равнището на натоварване. В рамките на проекта бяха приготвени и изследвани обвити с различни полимери и по различни методици наночастици, като резултатите от измерването на размер, дзета потенциал, индекс на полидисперсност и направените ТЕМ снимки показват, че чрез използването на подходящ полимер е възможно да се постигне модифициране на освобождаването на ЛВ от наносистемите. Нашите изследвания показаха, че чрез използване на положително заредения полимер карбопол за обвиване на нефункционализирани наночастици, както и при използване на многослоеста обвивка от карбопол/натриев алгинат е възможно да се постигне забавяне в освобождаването в рамките на 3 часа, което би било полезно при натоварване с нестероидни противовъзпалителни ЛВ с оглед предпазване на стомашната лигавица от дразнещото им действие.

Научни публикации и прояви:

- Tzankov B, Yoncheva K, Popova M, et al. A comparative study of the effects of polymer coating on the release profile of the amino-functionalized mesoporous silica (MCM-41) loaded with indometacin and budesonide. PBP World meeting, abstract book
- Tzankov B. Influence of basic technological factors on drug loading in mesoporous silica nanoparticles, 3rd Conference on Innovation in drug Delivery. Pisa, Italy 22-25 September.
- Tzankov B. Study of the influence of different factors on drug loading in mesoporous silica nanoparticles, 73rd FIP World congress of pharmaceutical Sciences. Dublin 31.08-5.09.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 37-Д/2013 Експериментално фармакологично проучване на антинеопластичната активност на екстракти от саламено дърво (*Kigelia africana/pinnata*)

Изпълнител: Йохана Тошкова Илиева, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Спирос Константинов, дм

Базова организация: МУ-София, ФФ, Катедра Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология.

РЕЗУЛТАТИ: Цитотоксичната активност на тоталния хлороформен екстракт от стволова кора на *K. Africana* е определена при група от клетъчни линии, представители на значими неопластични заболявания: Ходжкинов лимфом (HD-MY-Z), не-Ходжкинови лимфоми (НХЛ, В-клетъчни НХЛ – RЕН, Т-клетъчни НХЛ, кожен Т-клетъчен лимфом, КТКЛ – НН, NuT-78, мултиплен миелом, ММ – RPMI-8226), остра миелобластна левкемия (NB-4, HL-60, HL-60/Dox), хронична миелобластна левкемия, ХМЛ (K-562), остра лимфобластна левкемия (SKW-3) и карцином на млечната жлеза (MDA-MB-231). В допълнение първоначално приготвеният тотален екстракт е подложен на по-нататъшно фитохимично стандартизиране и присъствието на БАВ като larchol и β -sitosterol е доказано. IC₅₀ концентрациите (концентрациите, при които

се достига 50 % редуция на клетъчната виталност) служат като критерии за сравнение на цитотоксичната активност на екстракта при различните клетъчни линии. При скрининга на цитотоксичността клетъчни линии REN ($IC_{50} = 0.047$ mg/ml) и SKW-3 ($IC_{50} = 0.041$ mg/ml) показват най-висока чувствителност към тоталния хлороформен екстракт. Най-висока степенна резистентност се наблюдава при клетъчна линия HL-60/Dox, която е дъщерна клетъчна линия на HL-60, резистентна на антрациклинови антибиотици. Показана е значителна чувствителност на клетките с произход от КТКЛ към ТХЕ - НН ($IC_{50} = 0.144$ mg/ml) и HuT-78 ($IC_{50} = 0.090$ mg/ml). КТКЛ е заболяване – сирак и за него няма точно установена схема на лечение. По тази причина стволната кора от *K. Africana*, която има доказана употреба в традиционната медицина е перспективен кандидат за по-нататъшни проучвания.

Научни публикации и прояви:

- Ilieva Y, Momekova D, Momekov G, et al. „*Kigelia africana* – a Traditional Medicine and a Real Source of Antineoplastic Compounds”, International Conference on Natural Products Utilization: from Plants to Pharmacy Shelf, Банско, България. 3 - 6.11.2013г.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2012,,**Договор 11-Д/2012 Генетични аспекти на несиндромната слухова загуба-конексин 26 и 30**

Изпълнител: д-р Иглика Петрова Станчева

Научен ръководител: Професор Д-р Диана Попова, дмн

Базова организация: МУ-София, Катедра по УНГ болести, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ’

РЕЗУЛТАТИ: Целта на настоящето проучване е да се определи ролята и значимостта на мутациите на конексин 26 и 30 (GJB2, GJB6) при пациенти с несиндромна невросензорна загуба на слуха в българската популация. Изследвани са 69 пациенти с несиндромна слуховата загуба с неизяснена етиология и с различна степен на слухова увреда. От изследваните 69 пациента генетична причина за слуховата увреда установихме при 1/3. Мутации и/или полиморфизми в Sx26 (GJB2) бяха открити в 29 (42.03%) пациенти. Наблюдавани бяха общо 4 вида мутации (с.35delG, p.W24X, p.R127H и с.313_326del14) и 1 полиморфен вариант (p.V27I). 10 от пациентите (14,49%-с български и турски произход) се оказаха хомозиготни за с.35delG (с.35delG/с.35delG-най-честата мутация за Кавказката популация), други трима (4,35%) хетерозиготни (с.35delxG/WT). При 13 роми открийхме мутацията p.W24X/p.W24X. Хетерозиготно носителство на мутациите p.R127H и с.313_326del14 (rs111033253, del-/AAGTTCATCAAGGG, Lys105_Gly109delinsGlyfs) бе наблюдавано в двама пациента (2.9%). Не бе открита делеция в GJB6 в нито един пациент без мутация или със само една открита рецесивна мутация в GJB2, най-вероятно поради ниската честота на тази мутация за българската популация. Проучването доказва честотата и значението на мутациите на connexin 26 в българската популация с лека до пълна несиндромна невросензорна загуба на слуха, с преобладаване на определни мутации в различните етнически групи.

Научни публикации и прояви:

- Станчева И, Доскова Д. Наследствена слухова загуба, Мединфо 2012 (3): 68-71
- Станчева И, Стоянов О, Тодоров Сп. Роля на конексините за слуховата загуба при човека. Международен бюлетин по оториноларингология 2013, 1
- Станчева И, Попова Д, Върбанова С. Наследствена глухота. Съвременни концепции в лечението на ушите, носа и гърлото. Стара Загора. 29-31 март 2013 (16)

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 8-Д/2012 Приложимост и клинично значение на оптично-кохерентна томография (ОСТ) при пациенти с множествена склероза и корелациите ѝ с компютърна периметрия и зрителни евокирани потенциали

Изпълнител: д-р Звездила Георгиева Владимирова

Научен ръководител: Проф. д-р Силвия Черникова, дмн и Доц. д-р Ива Петкова, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Неврология, УМБАЛ „Александровска“

РЕЗУЛТАТИ: С проведените OCT изследвания открихме промени в дебелината на RNFL и обема на макулния ганглиен клетъчен слой при почти всички пациенти с множествена склероза, като най-тежко изтъняване се наблюдава при пациенти с ОН в миналото (преди повече от 3 месеца). При пациентите с остър оптичен неврит се установява отчетливо намаление на дебелината на RNFL и на GCC на окоото с възпален очен нерв в сравнение с незасегнатото око, обикновено по-дискретно изразено, отколкото при тези с ОН в миналото (дори и при най-тежките случаи, т.е. само с перцепция за светлина), вероятно поради времето, необходимо за развитие на подобни атрофични промени. Пациентите с анамнеза за дългогодишна МС, които никога не са имали ОН, също показват промени в дебелината на RNFL, макар и не толкова тежки. Тези находки корелират с данните от компютърната периметрия и зрителните евокирани потенциали в различна степен, като при почти всички пациенти и в трите групи се намират отклонения в основните показатели на ЗЕП, а комп. периметрия показва съществени отклонения, корелиращи с OCT находките най-вече при пациентите с остър ОН (при останалите липсва периметрична находка или тя е възстановена).

Научни публикации и прояви:

- Владимирова З, Черникова С. Оптично-кохерентна томография при пациенти с множествена склероза с остър оптичен неврит, Българска неврология, 2013, 14, 1:25-30
- Vladimirova Z, S Cherninkova. Optical coherence tomography (OCT) in patients with multiple sclerosis (MS), 16th congress of EFNS, Stockholm, Sweden, 8-11.09.2012, European Journal of Neurology 19 (Suppl. 1), p. 364
- Владимирова З, С Черникова. Оптично-кохерентна томография (OCT) при пациенти с множествена склероза, Национална конференция "Новости в офталмологията", София, 23-24.11.2012, Резюме на стр. 82-83
- Владимирова З, С Черникова. Невроофтальмологични симптоми и оптично-кохерентна томография при синдром на Devic (Neuromyelitis optica), Национална конференция "Новости в офталмологията", София, 23-24.11.2012, Резюме на стр. 83-84
- Cherninkova S, Z Vladimirova. Optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis, European Neuro-Ophthalmology Society (EUNOS) 11th Meeting, Oxford, UK, 10-13.04.2013, Abstracts of the European Neuro-Ophthalmology Society 11th Meeting, p. 31
- Vladimirova Z, S Cherninkova. Use of Optical coherence tomography in multiple sclerosis patients, 23rd European Neurological Society (ENS) meeting, Barcelona, Spain, 08-11.06.2013, Poster P692, Journal of Neurology 2013, 260 (Suppl. 1) S1-S280, p.174-175

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 9-Д/2012 Доброкачествена епилепсия с центрo-темпорални спайкове – корелация между клиника, ЕЕГ и невропсихологични функции

Изпълнител: д-р Илияна Анатолиева Александрова-Лазарова, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. Венета Божинова-Чамова, дм и Доц. Петя Димова-Нелчинова, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по неврология, МБАЛНП „Св. Наум“

РЕЗУЛТАТИ: При деца с роландова епилепсия се описват разнообразни когнитивни нарушения и поведенчески отклонения, без да се посочва единен и характерен дефицит. Целта на настоящото проучване при роландова епилепсия е определяне на коефициента на интелигентност (IQ), оценка на някои когнитивни функции и търсене на зависимост между клиничното протичане, електроенцефалографската находка и отчетените когнитивни нарушения. При 32 пациенти с роландова епилепсия, 14 от които с атипично протичане, е проведено невропсихологично изследване с оценка на общото интелектуално функциониране и на процесите памет и внимание. Получените резултати показват, че интелектуалното функциониране на пациентите е в рамките на нормата за съответната възраст, макар и с по-ниски резултати на IQ спрямо здрави контроли. Отчитат се дефицити в паметта и вниманието. Установена е корелация между по-ниските резултати на теста за IQ от една страна и по-ранната възраст на начало на епилепсията и наличието на електричен статус по време на сън, от друга. Не се наблюдава връзка с честотата на епилептичните пристъпи. Възможността за изява на когнитивен дефицит и преходно или трайно засягане на паметта и вниманието при роландова епилепсия налага провеждането на периодична невропсихологична оценка. Това ще позволи своевременно и адекватно обучително, логопедично и психологично подпомагане на проблемните пациенти.

Научни публикации и прояви:

- Александрова И, Шопова С, Божинова В, и др. Роландова епилепсия – корелация между клинични характеристики, електроенцефалографска находка и когнитивни функции. Педиатрия, 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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 14-Д/2012 Нива на експресия на микрорибонуклеинови киселини в кръв и синовиална течност като потенциални биомаркери за поставяне на диагноза, определяне на тежестта и прогнозата на ревматоиден артрит

Изпълнител: д-р Руска Петрова Шумналиева, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Златимир Коларов, дмн

Базова организация: МУ–София, МФ, Катедра Вътрешни болести, УМБАЛ „Св.Иван Рилски“

РЕЗУЛТАТИ: Установи се, че експресията на miR-223 е по-ниска в 64.29% от пробите от синовиална течност (СТ) сравнено с тези от периферна кръв (ПК). Намерихме значимо повишение на експресията на miR-223 ($p < 0.05$) в 81.82% от СТ и 35.1% от ПК при пациенти с

ревматоиден артрит (РА) сравнено със здрави контроли. За определянето на диагностичната точност на експресията на miR-223 и miR-193b в СТ и ПК за разграничаване на пациентите от здравите контроли използвахме ROC curve анализ. Най-голяма площ под кривата (AUC) получихме, когато в анализа включихме експресията на miR-223 в СТ - 0.841 (95 CI: 0.727-0.956) с 86% чувствителност и 72.7% специфичност, като резултатът е статистически значим ($p=0.001$). Нивата на miR-223 в синовиалната течност корелират с лабораторните показатели за болестна активност, като скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) ($p<0.01$) и С-реактивен протеин ($p=0.051$), с брой оточни стави ($p=0.029$), оценката на пациента за здравето, измерена с визуална аналогова скала - VAS (0.027) и DAS28 скор ($p=0.003$) със Spearman's корелационни коефициенти съответно 0.463, 0.338, 0.300, 0.303 и 0.402. Не се установиха корелации между нивата на miR-223 в кръв и клинично-патологичните характеристики. Експресията на miR-193b в СТ и ПК не показва достатъчно висока чувствителност и специфичност за разграничаване на пациентите от здравите контроли. Открихме, че нивата на експресия на miR-193b в ПК, обаче, корелират статистически значимо с BMI, VAS и CRP. Анализът на независимия Т-тест за микроРНК-223 и микроРНК-193b показва, че експресията им е асоциирана с диагнозата ревматоиден артрит.

Научни публикации и прояви:

- Shumnalieva R, D Kachakova, S Monov, et al. Relationship between miRNA expression profile, laboratory data and clinical picture in Bulgarian patients with rheumatoid arthritis, MYRACE young rheumatologist forum, Bad Wiessee, Germany, 26-28 September, 2013
- Shumnalieva R, D Kachakova, S Monov, et al. miRNA expression profile in Bulgarian patients with rheumatoid arthritis compared to patients with osteoarthritis and healthy controls in regard to their use as biomarkers in the clinical practice. 34th European Workshop for Rheumatology Research, Lisbon, Portugal

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 10-Д/2012 Ниво на витамин Д и някои показатели на костния обмен при деца и юноши със захарен диабет тип 1

Изпълнител: д-р Олга Тошкова Славчева, редовен докторант

Научен ръководител: Доц. д-р Мая Константинова, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по педиатрия

РЕЗУЛТАТИ: Установени са средни нива на 25(ОН)витамин Д - $25,39 \pm 8,14$ ng/ml за пациентите и $24,44 \pm 11,88$ ng/ml за контролите, $p>0,05$. Честотата на дефицита е съответно 36% и 33%. Не се доказват полови и възрастови различия при двете групи, сезонната динамика е съхранена при пациентите. Метаболитният контрол, продължителността и инсулиновата доза не оказват влияние върху нивото на витамин Д. Остеокалцинът, IGF-1 и паратхормонът показва значими различия между здравите и общата група пациенти, със средни нива

съответно: $59,71 \pm 48,18$ ng/ml, $60,67 \pm 38,22$ ng/ml, $2,40 \pm 0,76$ pmol/l за диабетно болните и $83,72 \pm 36,19$ ng/ml, $70,43 \pm 37,46$, $3,15 \pm 1,17$ за здравите, $p < 0,05$. Метаболитният контрол оказва комплексно негативно влияние върху костната обмяна, изразено чрез биохимичните маркери за костно изграждане /костна фракция на алкална фосфатаза $r = -0,244$ и остеокалцин $r = -0,426$, $p < 0,05$ /, както и за костна резорбция /бета крос лапс $r = -0,186$, $p < 0,05$ /. В този случай не може да се изключи и влиянието възрастта, като фактор повлияващ интензивността на костен обмен. Продължителността на захарния диабет не повлиява значително изследваните показатели на костна обмяна. Значимата честота на витамин Д дефицита подсказва необходимост от скрининг и съответни превантивни мерки не само при рисковите пациенти. Потвърждава се значението на добрия метаболитен контрол и върху процесите на костен обмен.

Научни публикации и прояви:

- Slavcheva O et al. Bone Turnover Markers and Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. GP News 2012, 12(151), 14-15
- Slavcheva O, Konstantinova M, et al. Levels of 25(OH)vitamin D in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus and in Healthy Controls in Bulgarian Population. 6th International Conference on Children's Bone Health, Rotterdam, Netherlands 22-25th June 2013, P 199
- Slavcheva O, Konstantinova M, et al. Diabetes mellitus type 1 and 25(OH)vitaminD levels in children and adolescents". 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, Milan, Italy 19-22th September 2013, LB3-1508

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 29-Д/2012 Въвеждане мутационен анализ на SOX2 при български пациенти с хипосоматотропизъм и/или очни аномалии

Изпълнител: д-р Ани Валентинова Аройо, редовен докторант

Научен ръководител: Доц. Ива Стоева, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Педиатрия, Лаборатория „скрининг и функционална ендокринна диагностика“, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД

РЕЗУЛТАТИ: Бяха анализирани 22 пациенти (13 момичета, 9 момчета), които отговарят на критериите за молекулярно-генетичен анализ. След секвенционният анализ, не бяха намерена мутация или полиморфизъм в SOX2. От недиагностицираните етиологично пациенти се оформиха групи за следващи кандидат-гени: PIT1, HESX1, SOX3. AMX и инхибин b при момчета (22 момчета). При пациентите с доказан ХХ се намериха ниски нива на AMX и инхибин b. Откриха се пациенти в предпубертетна и пубертетна възраст с хормонална констелация за ХХ. AMX и инхибин b са надеждни маркери за диагноза на ХХ в неонателна, предпубертетна и пубертетна възраст, както и за проследяването на пациенти с МГД, поради възможността за затихване на пубертета. Биха могли да заместят ЛХРХ-тест. AMX и инхибин

в при момичета (17 момичета): ниски нива на АМХ и инхибин b при пациентките с известен ХХ. Тези, на лечение с естрогенов и прогестеронов препарат са с долногранични стойности. При едно момиче в пубертетна възраст се намери ниска стойност на АМХ, докато инхибин b бе нисък при 5. При момичета с доказан дефицит на РХ, за разлика от инхибин b, АМХ е маркер за наличие на ХХ в неонатална и предпубертетна възраст, без необходимост от ЛХРХ-тест. Инхибин b показва голямата вариация както в различните стадии на пубертета, така и в различните фази на менструалния цикъл.

Научни публикации и прояви:

- Аройо А, Стоева И. Синдроми свързани с мутации в SOX2: клинична картина и възможности за диагноза, Педиатрия, 52, 2012, suppl 1, 50-54;
- Аройо А, Стоева И, Динева Г. Антимюлеров хормон: значение за диагнозата на хипогонадотропния хипогонадизъм у момчета – първи резултати. IV Национална конференция за редки болести и лекарства сираци, Пловдив, 13-14 септември 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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 13-Д/2012 Мултигенен експресионен анализ на тумори на пикочен мехур

Изпълнител: д-р Олга Сергеевна Антонова

Научен ръководител: Проф. д-р Драга Тончева-Митева, дбн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Медицинска Генетика

РЕЗУЛТАТИ: За изпълнението на проекта бе използван PAHS-507 Z - Human Cancer Drug Targets PCR Array, Qiagen, съдържащ генни пътища за: апоптоза, растежни фактори и рецептори, G-протеини, лекарствения метаболизъм, хормонални рецептори, клетъчния цикъл и др. Променена генна експресия се откри в голяма част от генните пътища с изключение на G-протеин сигналния път, Катепсините и Heat Shock протеините. Откри се сигнификантна, зависима от туморния стадий увеличена експресия на гените свързани с дерегулация на клетъчния цикъл, лекарственият метаболизъм и репликацията на ДНК. Особено значима разлика се откри в степента на генната експресия на мускул-инвазивни pT2 спрямо неинвазивни тумори pT1. Доказа се зависима от туморния стадий увеличена експресия на онкогените: CDK1, BCL2, ERBB2, EGFR и HRAS, свързани с дерегулация на клетъчния цикъл и туморна прогресия. Установи се повишена експресия на гените, кодиращи естрогенови рецептори ESR1 и ESR2, което показва възможното им участие в патогенезата на рака на пикочния мехур. Установи се повишена експресия на гени кодиращи деацетилатори на хистоните, което се отразява върху достъпа на транскрипционните фактори към ДНК молекулата. Какато и на гени от MRP (multi-drug resistance protein) субфамилията, свързани с нечувствителността (резистентността) към редица лекарствени средства (ABCC1). Доказа се повишена експресия на TOP2A гена, таргет за антиракови лекарства като доксорубицин.

Научни публикации и прояви:

- Antonova O, Staneva R, Hammoudeh Z, et al. Chemotherapeutic drug sensitivity determination through expression profiling of bladder tumors. European Journal of Human Genetics, vol.21, suppl.2, 2013, p.269
- Antonova O, Staneva R, Hammoudeh Z, et al. Expression profiling of bladder tumors for purposes of drug sensitivity determination. Secound Bulgarian-Japanese Symposium "Genomics in Medicine", 08.12.2012
- Blagoeva E, Antonova O, Toncheva D. Expression profiling of bladder cancer tumor for determination of cancer drug targets. Secound Bulgarian-Japanese Symposium "Genomics in Medicine", 08.12.2012
- Antonova O, Staneva R, Hammoudeh Z, et al. Chemotherapeutic drug sensitivity determination through expression profiling of bladder tumors. European Human Genetics Conference, 08-12.06.2013, Paris.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 5-Д/2012 Оценка на влиянието на дехидроепиандростерона при остри коронарни синдроми – половообусловени различия

Изпълнител: д-р Ния Емилова Семерджијева

Научен ръководител: Проф. д-р Стефан Денчев, дм

Базова организация: МУ-София, Катедра по вътрешни болести, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“

РЕЗУЛТАТИ: Изследвани са 174 лица: 154 пациенти (86 мъже и 57 жени), с остър коронарен синдром и 30 здрави контроли (15 мъже и 15 жени). При 174 (99,4%) е изследван дехидроепиандростерон-сулфат (DHEAS): 100 мъже (99%) и 72 жени (100%), при 171 (97,7%) - липиден профил (89 мъже – 98% и 69 жени - 95%). Оксидативно модифицирани липопротеини с ниска плътност по време на болничния престой (oxLDL1) са изследвани при 98 (56%): 51 мъже (50%) и 47 жени (65%); oxLDL при проследяване (oxLDL2) - при 61 (35%): 35 мъже (34%) и 25 жени (36%). OxLDL са изследвани общо при 138 (79,3%). Това проучване показва значими различия в нивата на DHEAS и HDL между двата пола. Не съществуват различия в нивата на oxLDL1, oxLDL2, Chol, LDL, TG между изследваните мъже и жени. В това проучване няма статистически значима връзка между нивата на DHEAS и някои липидни фракции (Chol, LDL, HDL), както и с oxLDL1 и oxLDL2. Статистически сигнификантна зависимост се установява между DHEAS и триглицеридите (TG). DHEAS не се асоциира с тежестта на коронарната атеросклероза при пациентите с ОКС. И при двата пола съществува зависимост между нивата на DHEAS и честотата на неблагоприятни събития при проследяване: повторен остър коронарен синдром, реваскуларизации, рехоспитализации. DHEAS не оказва влияние върху риска от настъпване на сърдечно-съдова и несърдечна смърт след ОКС, както при жени, така и при

мъже. Посочените резултати показват, че различията в нивата на DHEAS между мъже и жени вероятно определят, свързани с пола характеристики на ОКС, независимо от влиянието на дилипидемията и оксидативния стрес. Установени зависимости между DHEAS и TG при мъже би могла да определя половообусловените различия при ИБС. HDL е коронарен рисков фактор с независимо значение за асоциираните с пола различия при ИБС и ОКС. DHEAS повлиява риска от неблагоприятни събития след ОКС, без да се установява значение за преживяемостта след ОКС, но в кратък срок на проследяване.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.*

Договор 22-Д/2012 Връзка между тежестта на протичане на неалкохолната стеатозна болест на черния дроб, Хеликобактер пилори инфекцията, стойностите на грелина и инсулиновата резистентност

Изпълнител: д-р Людмила Владимирова Кънчева, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Росен Николов, дм

Базова организация: МУ София, МФ, КВБ, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”

РЕЗУЛТАТИ: При 51 % от болните бяха изпълнени критериите за неалкохолна стеатозна болест (НАСБ) на черния дроб, а 32 (65.3 %) от болните бяха с наднормено тегло (BMI>25). Положителни маркери за Хеликобактер пилори инфекция имаше при 29 болни (59.2 %). При пациентите с положителни маркери за Х. пилори инфекция се назначи ерадикационна терапия. От пациентите с НАСХ, тези с положителни маркери за Х. пилори инфекция показват по-високи средни стойности на BMI (31.3, съотв. 27.5), НОМА-IR индекса (4.2, съотв. 2.3), възпалителните маркери – CRP (3.6, съотв. 2.3), TNF-alfa (2.7, съотв. 2.2), грелина (4.0, съотв. 2.7); съотв. по-ниски стойности на общия холестерол (4.7, съотв. 6.6), триглицеридите (1.7, съотв. 2.0), АЛТ (67, съотв. 77), ГГТ (75, съотв. 110). Наблюдава се силна корелация на TNF-а с BMI, коремната обиколка, инсулиновата резистентност, нивата на триглицериди в кръвта. Чернодробните ензими корелираха значимо с наличието на дислипидемия и инсулинова резистентност. Не се установи значима корелация между нивата на грелина, възпалителната и цитолитична активност.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.*

Договор 23-Д/2012 Влияние на допълнителни фактори върху терапевтичния отговор към комбинираното лечение с пегилиран интерферон и рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С

Изпълнител: д-р Нина Стоянова Николова, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Людмила Владимирова, дмн

Базова организация: МУ София, МФ, КВБ, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”

РЕЗУЛТАТИ: Целта на проекта е изясняване ролята на допълнителни показатели, като IP-10, витаминни дефицити и други, съпоставени с времения в серума, като предиктори за ефективността на лечението с пегилиран интерферон-алфа и рибавирин. Проследихме 20 последователни пациенти - 10 жени и 10 мъже, средна възраст $39 \pm 11,7$, провеждащи стандартна противовирусна терапия с Peg-IFN Alfa-2a и RVN. Изходните нива на IP-10 добре корелират с постигането на RVR / $P=0.008$, $r=-0.508$ /. По-високи стойности има при пациентите без RVR / $P=0.007$ /. 9 от 10-те пациенти с RVR имат стойности на IP-10 под 150 pg/ml. В хода на лечение IP-10 спада, по-значимо при пациентите без RVR, но с EVR / $P=0.005$ /. Не се установи връзка между изходния вирусен товар, стойностите на витамин Д, витамин В12, фолиева киселина, сер. холестерол, НОМА индекс, ИТМ, степента на фиброза и отговора към терапия, най-вероятно поради малката група пациенти. По-голяма част от включените в проследяването пациенти са витамин Д недостатъчни. Значението на граничната стойност от 150 pg/ml /съответно над и под/ би могло да се използва в практиката като допълнителен предиктор спрямо отговора при стандартна терапия и в бъдеще да селектира /съобразно и други изходни параметри/, наивни пациенти, подходящи по-скоро за тройна противовирусна терапия.

Научни публикации и прояви:

- Nikolova N, Antonov K, JeleV D, et al. The cytokine IP-10 in chronic HBV and HCV infection. Online Journal of IMAB vol.19.2013
- Nikolova N, Antonov K, JeleV D, et al. The cytokine IP-10 in chronic HBV and HCV infection, oral presentation. International Medical Association Bulgaria (IMAB), 23rd Annual assembly of IMAB. Varna. 9-12 may 2013. Page 5.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 24-Д/2012 Изследване на мед в серум и урина преди и след прием на пенициламин при болест на Уилсън и други хронични чернодробни заболявания

Изпълнител: д-р Соня Стефкова Драгнева, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Людмила Владимирова, дмн

Базова организация: МУ София, МФ, КВБ, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”

РЕЗУЛТАТИ: Ранното диагностициране на болестта на Уилсън (БУ) разчита на клинични характеристики и лабораторни изследвания - серумна мед, базална и стимулирана купритурия.

При пациентите, при които е налице само чернодробно засягане, се налага изключване на други чернодробни заболявания. Включиха се общо $n=140$ лица, разпределени в следните групи $n=40$ с БУ, $n=20$ с хроничен В хепатит (ХХБ), $n=20$ с хроничен С хепатит (ХХС) $n=20$ с чернодробна цирроза, $n=10$ с първична билиарна цирроза (ПБЦ), $n=20$ с неалкохолен стеатохепатит (НАСХ), $n=10$ с порфирия кутанеа тарда (ПКТ). Серумните нива на мед, базалната и стимулирана медна екскреция се измериха чрез атомно-абсорбционна спектрофотометрия. Пациентите с БУ бяха на средна възраст 39.7 ± 14 години, средните стойности на серумната мед, бч. базалната куприурия и 24ч. базална куприурия бяха 8.6 ± 4.6 , 4.9 ± 4.1 $\mu\text{mol}/\text{bch.}$, 13.2 ± 8.4 $\mu\text{mol}/24\text{ch.}$, съответно. Има статистически значима разлика между средните стойности на бч. и 24ч. куприурия при пациентите с БУ в сравнение с останалите групи от пациенти с хронични чернодробни болести (ХХБ $p=0.00$; ХХС $p=0.00$, Ци $p=0.00$, ПБЦ $p=0.00$, НАСХ $p=0.0$, ПКТ $p=0.00$). Няма значима корелация между стойностите на бч. и 24ч. базална куприурии от едната страна с възрастта, пола, серумните трансминази, ГГТ и АФ и наличието на захарен диабет и степента на фиброзата от друга.

Научни публикации и прояви:

- Dragneva S, Petkova T, Mateva L. Effect of Cuprenil on liver disease in Bulgarian patients with liver disease. 7th Central European Gastroenterology Meeting CEURGEM 2012. Cluj-Napoca Romania 27-29 September 2012. p100
- Kosseva O, Kaneti E, Krastev Z, et al. Prediction of liver cirrhosis with biochemical markers in patients with Wilson disease. FALK Symposium 195. Challenges and management of liver cirrhosis. Freiburg Germany. October 10-11 2014 p.113

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 2-Д/2012 Оценка на автономната сърдечна дисфункция при различни степени на нарушен въглехидратен толеранс – предиабет /нарушена гликемия на гладно, намален глюкозен толеранс/ и новооткрит захарен диабет тип 2

Изпълнител: д-р Румяна Бойкова Димова-Драганова

Научен ръководител: Проф.д-р Цветалина Танкова, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, КЦ по Ендокринология, УСБАЛЕ “Акад. Иван Пенчев”

РЕЗУЛТАТИ: В изследователския проект се оценява сърдечно-съдовата автономна функция при различни категории на глюкозен толеранс - нормален глюкозен толеранс (НормГТ) и предиабет - нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), и корелацията ѝ с останалите метаболитни компоненти. За целта са проведени орален глюкозо-толерансен тест, оценка на автономния баланс чрез ANX-3.0 метод, измерване на AGEs, биоимпедансен анализ на телесния състав, и са изследвани hsCRP, липиден профил, HbA1c.

Установен е понижен симпатикусов и парасимпатикусов тонус при предиабет спрямо НормГТ. Не се наблюдава значима разлика на симпатикусовата и парасимпатикусовата активност между отделните предиабетни категории. Участниците с предиабет не демонстрират сигнификантна разлика в автономната функция между отделните подгрупи според ИТМ и наличието на МС. Наблюдава се значимо понижение на симпатикусовата и парасимпатикусовата активност в подгрупите с високостепенно затлъстяване спрямо нормално тегло при НормГТ. Наличието на МС при НормГТ показва автономен дисбаланс. Изследваната кохорта с НормГТ демонстрира значими корелации между нивата на симпатикуса и парасимпатикуса и ИТМ, обиколка на талията, общотелесната мастна маса, висцерална мастна маса, систолно и диастолно артериално налягане, общ холестерол, LDL холестерол и С-реактивен протеин, докато при кохортата с предиабет симпатикусовият и парасимпатикусовият тонус показват негативна корелация с висцералната мастна маса, % общотелесна мастна маса, AGEs, и HbA1c.

Научни публикации и прояви:

- Димова Р, Чакърова Н, Даковска Л, и др. Автономна сърдечна дисфункция при пациенти с предиабет и новооткрит захарен диабет тип 2. 10-ти Национален конгрес по ендокринология, Пловдив, 11-14 Април 2013, стр. 80-81.
- Чакърова Н, Грозева Гр, Димова Р, и др. Оценка на крайни продукти на гликирането като метод за скрининг за предиабет. 10-ти Национален конгрес по ендокринология, Пловдив, 11-14 Април 2013, стр. 88-89.
- Dimova R, Tankova T, Chakarova N, et al. Evaluation of cardiovascular autonomic nerve function in patients with prediabetes and newly-diagnosed type 2 diabetes. 27th Congress of the Federation of the International Danube Symposia on Diabetes Mellitus, Budapest, Hungary, 28-30 June 2012, p:9.
- Dimova R, Tankova T, Chakarova, et al. Assessment of sympathetic and parasympathetic nervous system activity in patients with prediabetes and newly-diagnosed type 2 diabetes. 7th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications, Madrid, Spain, 11-14 November 2012, p:79.
- Chakarova N, Tankova T, Dimova R, et al. Assessment of Advanced Glycation end Products in Prediabetes. 5th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Vienna, Austria, 18-20 April 2013, p:155.
- Dimova R, Chakarova N, Tankova T, et al. Assessment of Cardiovascular Autonomic Function in Patients with Prediabetes and Newly-Diagnosed Type 2 Diabetes with and without Metabolic Syndrome. 17th World Congress on Clinical Nutrition (WCCN) 7th International Congress on Cardiovascular Diseases (ICCD), Sofia, Bulgaria, 24-26 October 2013, p:3.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 21-Д/2012 Изследване на асиметричен диметиларгинин (АДМА) като биохимичен маркер за ендотелна дисфункция при пациенти с дефицит на растежен хормон и метаболитен синдром

Изпълнител: д-р Ивайла Руменова Узунова, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Георги Георгиев, дм и Проф. д-р Сабина Захариева, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, КЦ по ендокринология, УСБАЛЕ «Акад. Иван Пенчев»

РЕЗУЛТАТИ: Асиметричният диметиларгинин (АДМА), който представлява ендеген инхибитор на NO-синтазата, се е утвърдил като надежден биохимичен маркер за ендотелна дисфункция (ЕД) при редица състояния, свързани с повишен сърдечно-съдов риск, сред които е и дефицитът на растежен хормон (ДРХ). Малко са обаче проучванията върху зависимостта между повишените нива на АДМА и други фактори, повлияващи ендотелната функция и атерогенезата, при хипосоматотропизъм. Предвид това целта на настоящото проучване беше да се проучи ендотелната функция в условията на ДРХ чрез изследване на серумните концентрации на АДМА при пациенти с хипосоматотропизъм, здрави контроли и лица с есенциална хипертония (ЕХ), както и да се установи съществува ли корелация с възрастта, пола, началото на изява и тежестта на ДРХ, някои антропометрични и биохимични сърдечно-съдови рискови фактори. Включени бяха 84 пациенти с хипосоматотропизъм, 18 с ЕХ и 18 здрави лица. В групата с ДРХ се установиха почти двукратно по-високи нива на АДМА както в сравнение с контролите (0.79 ± 0.19 спрямо 0.43 ± 0.05 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.0001$), така и спрямо пациентите с ЕХ (0.48 ± 0.07 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.0001$). Повишението в стойностите не беше зависимо нито от възрастта ($p=0.480$) и пола ($p=0.830$), нито от началото ($p=0.302$) на изява на ДРХ и серумните концентрации на инсулиноподобния растежен фактор 1 ($p=0.842$). Сравнението между нивата на АДМА и стойностите на някои антропометрични (обиколка на талията, съотношение талия/ханш, ИТМ, обща и висцерална мастна маса) и биохимични (общ, HDL- и LDL-холестерол, триглицериди, плазмена глюкоза на гладно, пикочна киселина, НОМА-индекс) показатели не показва значима корелация. В заключение, при възрастните пациенти с хипосоматотропизъм е налице изразена ЕД, по-тежка дори спрямо тази при ЕХ. Липсата на зависимост между повишените серумни концентрации на АДМА и традиционните антропометрични и биохимични маркери за сърдечно-съдов риск е доказателство в полза на хипотезата, че ЕД при пациентите с ДРХ не се дължи единствено с неблагоприятния им метаболитен профил. Очевидно тя има комплексна етиология и патогенезата ѝ остава неизяснена предвид хетерогенния фенотип на пациентите.

Научни публикации и прояви:

- Uzunova I, Kirilov G, Zacharieva S, et al. Markedly elevated asymmetric dimethylarginine levels in adult patients with growth hormone deficiency. 16th Congress of the European Neuro Endocrine Association, Sofia, Bulgaria, 10th-13th of September 2014. p. 67
- Uzunova I, Kirilov G, Zacharieva S, et al. Asymmetric dimethylarginine levels in adults with growth hormone deficiency are not associated with traditional cardiovascular risk factors. 16th Congress of the European Neuro Endocrine Association, Sofia, Bulgaria, 10th-13th of September 2014. p. 51

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 3-Д/2012 Епидурална анестезия, извършена под ехографски контрол, в реално време от един оператор

Изпълнител: д-р Атанас Иванов Сабахов, задочен докторант

Научен ръководител: Проф.Д-р Силви Георгиев, дм

Базова организация: МУ-София, Катедра по анестезиология и интензивно лечение

РЕЗУЛТАТИ: Целта на проучването е въвеждането в клиничната практика на една иновативна техника за извършване на епидурална анестезия. В проучването взеха участие 15 пациентки, като в последващата публикация и доклад на конференция бяха докладвани 10. В хода на проучването се установи сложността на представената техника и нуждата от качествено оборудване. Авторите набелязаха и някои конкретни трудности при извършване на манипулацията. Въпреки това, авторите считат, че след подходящо обучение и натрупване на клиничен опит, представената техника може да намери място в ежедневната клинична практика. Тъй като проучването е пилотно, бяха подбрани пациенти, обект на планова хирургия. Натрупването на клиничен опит ще позволи прилагането на техниката и при обезболяване на нормално раждане, както и при пациенти с наднормено тегло и деформации на гръбначния стълб.

Научни публикации и прояви:

- Sabahov A, Georgiev S. Real-time, single-operator ultrasound epidural anesthesia in gynecologie. Anest Int Care. 2012;(3):11-13
- Sabahov A, Georgiev S. Real – time ultrasound, single – operator epidural anesthesia. VI International Conference for the Study and Treatment of Pain, Hysaria 31.05 – 02.06.12.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 4-Д/2012 Метаболитни и хранително-регулационни нарушения при жени с тревожно-депресивни състояния и хроничен стрес

Изпълнител: д-р Диана Живкова Въндева, редовен докторант

Научен ръководител: Доц. д-р Даниела Попова, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по клинична фармакология и терапия, Клиника по метаболитно-ендокринни заболявания и диететика, УМБАЛ „ Царица Йоанна - ИСУЛ”

РЕЗУЛТАТИ: Целта на проучването беше да изследваме някои хормонални, метаболитно и хранително-регулационни нарушения при пациентки с поднормено тегло, наднормено и затлъстяване при стрес индуцирани тревожно-депресивни състояния. Нашите резултати демонстрираха, че от пациенти съобщили за наличие на стрес 31 % са без промяна, 46,6 % са с увеличен и 22,2 % са с намален апетит. Установихме отрицателна зависимост ($p < 0,01$, $r = -0,357$) и положителна ($p < 0,01$; $r = 0,8$) между грелин и съответно лептин и ИТМ, ММ, ММ%. Между стрес (абсолютни стойности) и ИТМ, ММ, ММ% ($p < 0,05$; $r \sim 0,3$), както и между тревожност (абсолютни стойности) и ИТМ ($p < 0,01$), ММ и ММ% ($p < 0,05$) установихме положителна слаба зависимост. Положителна зависимост ($p < 0,01$; $r = 0,47$ и $r = 0,39$) се демонстрира между стрес и тревожност, депресия. Между нивата на грелин и тревожност (степени) има слаба, обратна зависимост ($p < 0,05$; $r = -0,24$), която отпада при контрол на мастната маса. Между нивата на лептин и тревожност (абсолютни стойности) има положителна зависимост, слаба ($p < 0,05$, $r = 0,28$), която се запазва при линеен регресионен анализ. Между нивата на лептин и енергиен прием, въглехидрати, мазнин, добавена захар се установи положителна зависимост ($p < 0,05$; $r = 0,310$), между стрес (абсолютни стойности) и прием на въглехидрати (в гр.) - положителна ($p < 0,05$; $r = 0,251$). Между изследваните 4 групи няма статистически значима разлика по отношение на прием на мазнини, белтъци, въглехидрати, добавена захар, енергия. Не са спазени и препоръките за здравословно хранене и препоръчителния интервал за прием на макронутриенти. Вероятно лептинът играе роля в промяната на апетита и емоционалното състояние при пациентки с хроничен стрес и тревожно-депресивни оплаквания.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2013,,

Договор 1-Д/2013 г. Изследване на Роля на контраст усилената ехография в диференциалната диагноза между бъбречно-клетъчен карцином и ангиомиолипом

Изпълнител: Таня Руменова Цочева, редовен докторант.

Научен ръководител: Доц. д-р Режина Жак Джераси, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по вътрешни болести, Клиника по нефрология, УМБАЛ "Александровска" ЕАД

РЕЗУЛТАТИ: Независимо от типа крива, основните характериски на бъбречно клетъчния карцином са хетерогенно усилване и наличието на псевдокапсула . Контрастирането на ангиомиолипома започва от периферията към центъра с хиперконтрастиране в късната фаза и хомогенно разпределение на контраста. Ранната wash in, хетерогенното разпределение на контраста и “rim-like” усилването е типично за бъбречно клетъчния карцином, докато хомогенното и продължително усилване се наблюдава при ангиомиолипом . Затова ние смятаме, че контраст усилената ехография може да бъде метод на избор за диференциална диагноза между бъбречно клетъчен карцином и ангиомиолипом

Научни публикации и прояви

- Участие в 25-ти международен конгрес по ултразвук в медицината и биологията - Щутгарт, 9-12.10.2013 г. с доклад на тема: "For which renal tumors contrast enhanced ultrasonography is preferred and sufficient imaging method for diagnosis"

Договор 15-Д/2013 Определяне стадия на глаукомните изменения базирано на някои топографски параметри на диска на зрителния нерв измерени с Хайделберг ретинен томограф II

Изпълнител: д-р Анани Пламенов Тошев, редовен докторант

Научен ръководител: Доц. Ботьо Ангелов, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по очни болести, УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ: В настоящата научна работа се извърши проспективно, обсервационно проучване третиращо проблемите на ранната глаукомна диагностика и определянето на стадия на структурните промени в диска на зрителния нерв (ДЗН), настъпващи в хода на първичната откритоъгълна глаукома. Основната част от дейностите по клиничното проучване се проведеха в I-во очно отделение на Клиника по очни болести в УМБАЛ „Александровска“ ЕАД и приемен кабинет към същото отделение - „Глаукомен кабинет“. Единствено сканирането на ДЗН с Heidelberg Retina Tomograph (HRT) II се извърши в ОЛЦ „Вижън“ ООД. Резултатите от нашето изследване показаха кои секторни и глобални топографски параметри на ДЗН, получени при изследването му с HRT II, се променят най-значимо в хода на глаукомия процес. Установиха се корелационните зависимости между секторни и глобални топографски параметри на ДЗН, и обобщените индекси на зрителното поле. Идентифицираха се топографските показатели,

включени в морфометричния анализ на диска на зрителния нерв извършен с HRT II, имащи най-високи диагностични възможности. Създаде се комбинирана система за определяне на стадия на структурните изменения в ДЗН при глаукома, чийто стандартизирани критерии едновременно отразяват неговите дифузни и локалните промени.

Научни публикации и прояви:

- Toshev A. New system for stage determination of the structural changes in primary open-angle glaucoma based on morphometric analysis of the optic disk performed by Heidelberg Retina Tomograph II (version 3.1.2) Bulgarian Rev Ophthalmol 2014; 58(1):19-30.
- Тошев А. Нова система за определяне стадия на структурните изменения при първична откритоъгълна глаукома базирана на морфометричен анализ на диска на зрителния нерв извършен с Хайделберг ретинен томограф II (версия 3.1.2). 30^{-та} Юбилейна Конференция на Софийски клон на Българското дружество по офталмология - „Новости в офталмологията”. София, 29-30.XI.2013 г.
- Toshev, B. Anguelov. New system for stage determination of the structural changes in primary open-angle glaucoma based on morphometric analysis of the optic disk performed by Heidelberg Retina Tomograph II (version 3.1.2). VIth International Symposium of Foundation „National Academy Glaucoma”, 26. IV, 2014, 4.
- Toshev, B. Anguelov. Combined Staging System for Optic Disk Damage in Glaucoma. 11th EGS Congress, Nice, France, 7-11. VI, 2014, 43.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.*

Договор 17-Д/2013 Оценка на макулните промени (ганглийно-клетъчния комплекс) при глаукома с оптична кохерентна томография

Изпълнител: д-р Кремена Огнянова Петрова, редовен докторант

Научен ръководител: Доц. Ботьо Ангелов, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по очни болести, УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ: При всички пациенти се измери дебелината на ганглийно-клетъчния комплекс (GCC) и на ретинния неврофибрилерния слой (RNFL) с оптична кохерентна томография (ОСТ). Установи се висока чувствителност (над 92%) и специфичност (над 90%) на изследваните параметри. Резултатите показаха, че диагностичната точност на GCC е малко по-висока (AUC над 0.97) от тази на RNFL, но разликата не е статистически значима. ОСТ е приложим метод за точно определяне на степента на структурните промени в очното дъно и стадия на глаукомата. В голям процент от случаите допълнителните данни, които ОСТ дава помагат за оптимизиране на терапията и честотата на проследяване на пациентите. Познанието за точната степен на увреда на GCC и RNFL помагат за определяне степента на увреда в случаи с лошо качество на компютърната периметрия, големи вариации в резултатите или лош къмплаянс на пациента.

Научни публикации и прояви:

- Anguelov B, Petrova K. Diagnostic accuracy of ganglion cell complex parameters in primary open-angle glaucoma. Bulgarian Forum Glaucoma 2013, 6(3): 284-91.
- Petrova K, Anguelov B. Sensitivity and specificity of ganglion cell complex parameters in the diagnosis of primary open-angle glaucoma. 11-th EGS Congress. Nice, France. 7-11 June 2014. Page 43, poster № 131.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 26-Д/2013 Генетични аспекти на несиндромната слухова загуба – конексин 26, 30 и 31

Изпълнител: д-р Иглика Петрова Станчева, докторант на самостоятелна подготовка

Научен ръководител: Проф. д-р Диана Попова, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по УНГ болести, УМБАЛ «Царица Йоанна-ИСУЛ»

РЕЗУЛТАТИ: Целта на настоящето проучване е да се определи ролята и значимостта на мутациите в конексин 26, 30 и 31 (GJB2, GJB6, GJB3) при пациенти с несиндромна невросензорна загуба на слуха в българската популация. Изследвани са 29 пациенти с несиндромна слуховата загуба. Генетична причина за слуховата увреда установихме при 20,69% след скриниране за мутации в Сх26: пет от пациентите са хомозиготни носители на с.35delG (с.35delG/с.35delG-най-честата мутация за Кавказката популация) и един пациент от ромски произход е комплексен хетерозиготен носител с.35delG/p.W24X. Алелната честота на мутацията 35delG сред всички мутантни алели е 27.59%. За пръв път при български пациенти с несиндромна слухова загуба откриваме мутацията p.V37I. Пациентите с неустановена генетична причина за възникналата глухота бяха скринирани за мутации в GJB6, а след това и в GJB3. Не открихме делеции в GJB6 при нито един пациент, а в GJB3 открихме три нови непубликувани еднонуклеотидни замени в хетерозиготно състояние: една синонимна А8А и две missense замени: Q48L с увреждащ ефект върху белтъка и H242Q без силен ефект. Проучването доказва честотата и значението на мутациите на connexin 26, 30 и 31 в българската популация с лека до пълна несиндромна невросензорна загуба на слуха, с преобладаване на определни мутации в различните етнически групи.

Научни публикации и прояви:

- Станчева И, Доскова Д. Наследствена слухова загуба, Медицинска 2012 (3): 68-71
- Станчева И, Стоянов О, Годоров. Роля на конексините за слуховата загуба при човека, Международен бюлетин по оториноларингология 2013, 1
- Станчева И, Попова Д, Върбанова С. Наследствена глухота. Съвременни концепции в лечението на ушите, носа и гърлото. Стара Загора. 29-31 март 2013
- Станчева И. Слухова невропатия – роля и място сред слуховите увреди. Съвременни концепции в лечението на ушите, носа и гърлото. Пловдив. 28-30 Март 2014

- Popov T, Stancheva I, Kachakova D, et al. Auditory Outcome After Cochlear Implantation in Patients With Congenital Nonsyndromic Hearing Loss: Influence of the GJB2 Status. *Otol Neurotol*. 2014 Sep;35(8):1361-5.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 13-Д/2013 Ранна диагностика на Паркинсонова болест, посредством транскраниална доплерова сонография

Изпълнител: Димитър Стефанов Кочев, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. Лъчезар Трайков, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по неврология, УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ: Болестта на Паркинсон (ПБ) е невродегенеративно заболяване, при което в ранната ПБ точността на клиничната диагноза е все още затруднена. От клинически диагностицираните 100 пациенти (50 жени) и 50 мъже 14 болни (14%) не се включиха в изследването поради липса на темпорален прозорец. От останалите 86 болни, 58 (67.4%) са мъже и 28 (32.5%) жени. Изследваните пациенти са на средна възраст 65.8 ± 10.1 . Пациентите с ранна ПБ са клинически оценени по използваната за клинично модифицирана скала на Hoehn и Yahr и са включени до (включително) 2 степен - 86 (100%). От тях първа степен са 15 (17.4%), 1,5 степен са 35 (40.6%) и втора степен са 36 (41.8%). Ехографията на SN показва промяна в 79 болни (91.9%). В 7 болни (8.1%) ехогеността на substantia nigra не беше променена. Степента на ехогеност беше оценена като лека в 58 (73.4%) и умерена в 21 (26.6%). Не се установи статистическа значимост между променена ехогеност и пола (мъже и жени) ($P = 0.057$). Не се установи статистическа достоверна значимост между степента на променена ехогеност и използваната скала за клинична оценка на Hoehn и Yahr ($P = 0.257$). Не се установи статистическа достоверна значима връзка на ехогеността с възрастта ($P = 0.058$). Това показва промяна в началната фаза на заболяването, както и възможността да бъде маркер за диагностициране. Промени в пациенти бяха намерени в 91.9%. При пациенти с начална ПБ ипсилатерални промени са най-чести. Едновременно с това при 10.1% от болните има двустранна промяна на ехогеността.

Научни публикации и прояви:

- Кочев Д, Ю Петрова, М Петрова, и др. Оценка на ехогеността на substantia nigra при болни с ранна Паркинсонова болест. *Медицнски преглед*, **под печат**.
- Dimitar S, Kochev D, J Petrova, et al. Assessment of Substantia Nigra Echogenicity in Patients with Early Parkinson's Disease. VII National Kongress of Pharmacology - Pleven, Bulgaria

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 32-Д/2013 Отоневрологично изследване на пациенти с травмена болест на мозъка при липса на обективна неврологична находка**Изпълнител:** д-р Михаела Владимирова Сергеева, задочен докторант**Научен ръководител:** Проф. д-р Огнян Колев, дмн**Базова организация:** МУ-София, МФ, Катедра по неврология, УМБАЛНП "Св. Наум"

РЕЗУЛТАТИ: В рамките на научния проект бяха изследвани 32 лица – 20 пациента, прекарвали лека ЧМТ без последващ неврологичен дефицит и 12 здрави контроли. Изследването се проведе в две направления: 1. Анамнеза за наличие/липса на постконтузионни церебрални оплаквания; Кратко интервю за определяне увереността на пациента, че ще запази равновесие при извършване на ежедневни дейности /АВС-скала/. 2. Панел чувствителни отоневрологични тестове – Фукуда степинг тест, изследване на субективното усещане за право напред, за вертикална и хоризонтална равнина. Пациенти с ЧМТ бяха разделени на 2 подгрупи – такива с и без церебрален синдром. Статистически значима разлика между резултата на АВС-интервюто не се установи между пациентската група и здравите контроли, докато такава се маркира при съпоставянето на резултатите на двете подгрупи пациенти. Никой от здравите контроли не показва патологично отклонение при теста на Фукуда, но разлика имаше в рамките на двете подгрупи пациенти. При изследването на пространственото ориентиране в групата пациенти патологично отклонение в поне един от тестове се установи при повече от 90% от всички изследвани. Такова отклонение показаха и над половината от здравите контроли. Най-голям дял в патологичната ориентация при всички изследвани лица се установи при теста за субективна ориентация за право напред. Доказа се значението на разширяването на диагностичния алгоритъм при лека ЧМТ /дори при липса на субективни оплаквания/, което би обогатило както диагностиката, така и показанията за терапевтично повлияване.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 33-Д/2013 Нервно-когнитивни нарушения при пациенти с БАР и генетични маркери в DISC 1 гена**Изпълнител:** д-р Младен Германов Пенчев, редовен докторант**Научен ръководител:** Проф. д-р Вихра Миланова, дмн**Базова организация:** МУ-София, МФ, Катедра психиатрия, УМБАЛ «Александровска»

РЕЗУЛТАТИ: В настоящето изследване бяха генотипирани 5 еднонуклеотидни замени в DISC1 гена, включващи 3 функционални, rs3738401 (Arg264Gln), rs6675281 (Leu607Phe), rs821616 (Ser704Cys) и 2 генетични варианта, намиращи се в 3' UTR (rs980989) и в интрон 9 (rs821577), които са били асоциирани с афективни растройства и когнитивни промени от други изследователски екипи. Не бяха открити статистически зависимости между генотипите и представянето на пациентите на когнитивните тестове, както и между генотипите и клиничната

картина. Статистически значими зависимости се установиха между възрастта при началото на заболяването и резултатите на когнитивните тестове ($p < 0,05$) и годините боледуване и резултатите на когнитивните тестове ($p < 0,01$). Отчете се и известно влияние на клиничната картина. Като по-ранното начало и по-продължителното боледуване са свързани с по-лоши резултати на тестовете. С цел прецизиране на влиянието на отделните променливи, се проведе регресионен анализ, за да се установи тежестта на влияние на съответния фактор. Данните от регресионният анализ показват, че съвместното влияние на годините боледуване и началната възраст при разболяването върху когнитивните функции е съществено и тези два фактора могат да се използват като предиктор за когнитивни нарушения. Годините боледуване и началото на заболяването влияят най-силно върху представянето на ТМТ част В ($p < 0,001$; $R = 0,238$). Влиянието на годините боледуване е по-голямо от влиянието на възрастта при началото на боледуване.

Научни публикации и прояви:

- Penchev M, Dzhebir G, Stoyanova V, et al.: Neurocognitive impairment in bipolar patients and study of DISC 1 genetic polymorphisms. Poster presentation, World Congress of Psychiatric Genetics, October 12-16, 2014, Copenhagen, Denmark.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.*

Договор 23-Д/2013 Изследване на IL-1 β , IL-18 и фактори на метаболитния синдром при подагра

Изпълнител: д-р Рада Николаева Ганчева, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Златимир Коларов, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, КВБ, Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”

РЕЗУЛТАТИ: В проекта са включени общо 70 болни разделени на три групи: Подагрици в пристъп (ПП): 24 мъже и 2 жени на средна възраст 58.65 ± 9.69 г; Болни с асимптомна хиперурикемия (АХ): 13 мъже и 11 жени на средна възраст 54.58 ± 18.26 г; Болни с активирана остеоартроза (ОА): 5 мъже и 15 жени на средна възраст 59.50 ± 12.95 г. Между трите групи липсваше сигнификантна разлика във възрастта, ($p = 0.450$). В групите IL-1 β беше с ниска протеинова експресия. ПП бяха със сигнификантно по-ниско серумно ниво на IL-18 в сравнение с АХ ($p = 0.014$) и ОА ($p = 0.013$). Най-високите серумни и синовиални концентрации на IL-18 бяха при болни с анамнеза за сърдечносъдов инцидент. От друга страна, ПП бяха със сигнификантно по-задебелен интима-медия комплекс в сравнение с АХ ($p = 0.001$) и ОА ($p = 0.027$). Корелация не се установи между нивото на IL-18 (серумно и синовиално) с честотата на атеросклеротичните плаки, дебелината на интима-медия комплекса и резистивния индекс на общите сънни артерии. Също така връзка не се установи и между нивото на IL-18 с резистивния индекс на бъбрека, гломерулната филтрационна скорост, серумното ниво на пикочната киселина и НОМА-

индексът. Считаме, че при болни с подагра IL-1 β и IL-18 не могат да бъдат използвани като биомаркери за метаболитни и артериосклеротичен тип съдови промени.

Научни публикации и прояви:

- Gancheva R, Kundurdjiev A, Ivanova M, et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with gout by a complex multimodal ultrasonography. *Comptes Rendus De L' Academie Bulgare Des Sciences*. 2014; 67(9): 1301-09.
- Gancheva R, Kundurdjiev A, Kundurdjiev T, et al. Ultrasonographic examination of kidneys, heart and carotid arteries in patients with gout". First International Conference on pathogenesis and treatment of gout, Paris, March 14-15 2014.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 12-Д/2013 Съвременни серологични методи за диагностика на глютеновата ентеропатия и оптимизиране диагностиката на дерматитис херпетиформис при възрастни пациенти

Изпълнител: Д-р Цветелина Веселинова Великова, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Искра Алтънкова, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по клинична лаборатория и имунология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”

РЕЗУЛТАТИ: Глютеновата ентеропатия (ГЕ) и дерматитис херпетиформис (ДХ) споделят общи имунологични характеристики. При 35 пациента с ГЕ, 26 с ДХ и 20 здрави лица определихме серумните нива на антитела срещу тъканна трансглутаминаза (anti-tTG), срещу деамидирани глиадинови пептиди (anti-DGP), анти-актинови антитела (AAA) и IL-17A чрез имуноензимни методи, както и anti-tTG, анти-глиадинови (AGA) и антитела срещу *Sacharomyces cerevisiae* (ASCA) чрез имуоблот. Най-висока диагностична чувствителност при ДХ и ГЕ показаха anti-DGP, следвани от anti-tTG антителата и AGA. Anti-tTG, anti-DGP, AGA, AAA и цитокинът IL-17A показаха сигнификантно по-високи средни стойности при пациентите с ГЕ и ДХ в сравнение със здравите лица, които останаха под cut – off стойността ($p < 0.05$). ROC curve анализът показва отлично представяне на anti-DGP, anti-tTG and AGA при диагностициране на пациентите с ГЕ (AUC 1.000, 0.994, 0.992 съответно, $p < 0.001$) и ДХ. Резултатите от използваните тестове показаха умерена до силна корелация помежду си ($r = 0.5 \div 0.9$, $p < 0.01$). Също така установихме, че цитокинът IL-17A е по-висок при пациенти с ГЕ, които нямат спад на автоантителата след 6 месеца на безглютенена диета в сравнение с пациентите с отговор към диетата. Изследваните показатели показаха добри характеристики и биха били полезни в диагностичния процес и за проследяване на болни както с ГЕ, така и с ДХ.

Научни публикации и прояви:

- Великова Цв, З Спасова, Е Иванова-Тодорова, и др.. Съвременна концепция върху основни аспекти на глютеновата ентеропатия при възрастни пациенти. *Български медицински журнал* 2014. Брой VIII(1):33-38

- Velikova Ts, Z Spassova, K Toumangelova-Yuzeir, et al. Serological update on celiac disease diagnostics. Falk Symposium 193: Celiac Disease and other small bowel disorders, 5-6.09.14, Amsterdam/The Netherlands
- T Velikova, E Ivanova-Todorova, K Tumangelova-Yuzeir, et al. Immunological diagnostics of Dermatitis Herpetiformis. IV National Congress of Immunology – 2-5.10.2014, Golden Sands, Varna.
- Великова Цв, З Спасова, Е Иванова-Тодорова, и др. Антитела срещу деамидирани глиадинови пептиди в диагностиката на целиакията. Медицината Днес (МД) 2014. Брой 6(84):104-106.
- Vassileva Sn, Velikova Ts, Drenovska K, et al. Immunoserological Diagnosis of Dermatitis Herpetiformis: Testing for Autoantibodies Associated with Celiac Disease in 26 Patients from Bulgaria. 23rd World Congress of Dermatology – Vancouver 2015

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 22-Д/2013 Асоциация между полиморфизми в TLR4 и PPARG кандидат-гени и етиологията на захарен диабет тип 2 и захарен диабет тип LADA и хроничните им усложнения при български пациенти.

Изпълнител: д-р Емануела Цветкова Захаријева, задочен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Здравко Каменов, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, КВБ, УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ: Разглеждането на захарния диабет като състояние на хронично субклинично възпаление наложи търсенето на полиморфизми в гените, кодиращи ключови участници в неспецифичния имунитет, като фактори в развитието на заболяването и неговите хронични усложнения. Toll-like рецептор 4 (TLR4) и пероксизома пролифератор активиран рецептор гама (PPAR gamma) имат водещо място в инфламаторния отговор, участващ не само в индукцията на инсулинова резистентност, но и в прогресията на атеросклерозата и микросъдовите поражения от оксидативния стрес и крайните продукти на гликирането. Настоящият проект обхваща 117 случая на захарен диабет тип 2, 14 случая с латентен автоимунен диабет, 30 случая на предиабет и 51 души контроли. Проведе се генотипиране за полиморфизмите Asp299Gly и Thr399Ile за TLR4 гена, както и за полиморфизмите Pro12Ala за PPARG2 гена. Не се установи статистически значима разлика в носителството на търсените полиморфизми сред пациентите със захарен диабет, включително и с латентен автоимунен характер ход на заболяването – диабет тип LADA, както и с предиабет спрямо контролите. Полиморфизмите Thr399Ile и Pro12Ala не показаха статистически значима зависимост с развитието на късен дегенеративен синдром. Носителството на Asp299Gly обаче се асоциира с по-висок риск от диабетна ретинопатия (OR=7,03, 95% CI = 1,33-37,16, p=0,021), което го прави кандидат за предиктор на едно сериозно инвалидизиращо усложнение при диабетците.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 27-Д/2013 Методология на получаването и съхранението на туморни тъкани за установяването на прогностични и предиктивни фактори при рака на гърдата

Изпълнител: д-р Мариела Борисова Василева, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Георги Тодоров

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Хирургия, УМБАЛ „Александровска”

РЕЗУЛТАТИ: В създадената тъканна банка са включени тъканни проби от 31 жени и един мъж на средна възраст от 58,6 години (от 32 до 84) диагностицирани и/или лекувани за периода от юли 2013 до февруари 2014 година в Клиника по хирургия «Александър Станишев», УБАЛ Александровска или Клиника по хирургия на УМБАЛ «Царица Йоана- ИСУЛ». Разгледани са мултифокалността на тумора, билтералност на процеса, ранното начало, и молекулната класификация, като фактори с негативна прогностична стойност. При 9 от пациентите е установена мултифокалност на процеса, а при 4 карциномът е бил билатерален. Ранно начало се установява при две болни съответно на 32 и 34 години, като и при двете се наблюдава съчетание с други фактори на лоша прогноза. Тройно – негативен карцином се наблюдава при 4-ма болни. Той се асоциираа с други фактори с лоша прогноза, например мъжкият пол – единственият мъж включен в проучването има този тип карцином, както и с ранната дисеминация на процеса- две от останалите 3 болни с тройно-негативен карцином имат метастази в момента на диагнозата. Към 23.04.2014 година са наблюдавани 3-ма болни с летален изход - двама от които с тройнонегативен карцином. Създадената тъканна банка поставя основата на бъдещото развитие на науката в областта на карцинома на млечната жлеза.

Научни публикации и прояви:

- Василева М, Седлоев Т, Ангелов К и сътр. Методология на получаването и съхранението на туморни тъкани при карцинома на млечната жлеза. Национален конгрес по хирургия. София. 23-26.10.2014

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 34-Д/2013 Проучване честотата на НРV инфекция, разпределението на вирусните типове и индуцираните клинични промени при бременни

Изпълнител: д-р Сашо Иванов Георгиев, задочен докторант

Научен ръководител: Проф. Виктор Златков, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по АГ, СБАЛАГ „Майчин дом”

РЕЗУЛТАТИ: Човешкият папиломен вирус сред най-често срещаните полово предавани инфекции, като основен фактор за протичането и регресията на заболяването е имунният отговор. Имуносупресираното състояние на организма по време на бременността променя протичането и последствията от гениталната HPV инфекция с високорискови HPV типове и може да повлияе цитологичната находка, честотата на спонтанните аборти и преждевременните раждания. В настоящото изследване беше установена висока честота на високорисковите HPV генотипове при изследваните бременни жени в българската популация (34%), като преобладаващият генотип е HPV16. Резултатите потвърждават високата честота на HPV инфекция при млади бременни жени под 25г., като в групата от 31 до 35г. също се открива висок процент HPV позитивни пациенти. Наблюдавахме HPV индуцираните клинични промени, настъпили по време на бременността чрез цитологичен анализ на цервикални проби от първия триместър и след раждането. Анормалните цитологични находки (РАРШ) бяха увеличени драстично (от 11% на 53%) след раждането, което се дължи най-вече на прогресиране на клетъчните изменения при пациентите с HPV16, HPV31 и с коинфекция. Проведеното проучване показва висока честота на инфекцията с високорискови типове HPV при бременни в българската популация с преобладаване на HPV16 и прогресиране на клиничните находки от цервикалния цитологичен анализ.

Научни публикации и прояви:

- Георгиев С, Златков В. Проучване честотата на HPV инфекция, разпределението на вирусните типове и индуцираните клинични промени при бременни. Честота на вирусно предаване от майката към плода. „Медикал” юни 2014г., стр. 68-71.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 9-Д/2013 Носителство на мутации в СУР21А2 сред родственици на български пациенти с вродена надбъбречнокорова хиперплазия

Изпълнител: Д-р Антоанета Йорданова Костова, редовен докторант

Научен ръководител: доц. Ива Стоева, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра „Педиатрия“, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“

РЕЗУЛТАТИ: За периода април 2010 – октомври 2014 чрез неонаталната скрининг програма е установена вродена надбъбречнокорова хиперплазия- класическа форма при 28 деца. При 24 от тях диагнозата е уточнена чрез молекулярно-генетичен анализ, а при 12 са изследвани и близките родственици – общо 26 родители и сибси. Групата пациенти с изследвани родственици не се различава значимо от общата група по разпределения по пол и клинични форми на заболяването (сол губеща : проста вирилизираща). Преобладават български семейства: 2:1 спрямо други етнически групи. Две от участничките в изследването са били с клинични белези на хиперандрогенизъм: хирзутизъм и менструални нарушения в единия случай и преждевременно пубархе в другия. При всички изследвани родственици са установени

хетерозиготни мутации в *CYP21A2* гена, като при четирима се установяват повече от една мутации в един алел. Установени са общо 10 мутации, сред които 1 непубликувана досега: с.334G>Aр.Asp112Asn. Тя е в хетерозиготно състояние както при родителя, така и при детето. Изясняването на нейната функционална активност и клинично значение предстои. Най-често се установява splice site мутацията с.293-13A/C>G в интрон 2 (алелна честота 37.5 %), следвана от големи делеции (алелна честота 14 %) и missense мутация с.92C>T, р.Pro31Leu в първи екзон (алелна честота 37.5 %). На изследваните родственици е препоръчана генетична консултация.

Научни публикации и прояви:

- Стоева И, Киров А, Костова А, и др. Хомозиготна с.923dupT комбинирана с хетерозиготна с.334G>A *CYP 21A2* мутация: принос на един случай от Българската скринингова програма за вродена надбъбречнокорова хиперплазия. Педиатрия 2015, кн.1
- Stoeva I, Kostova A, Dineva G, et al. The 17 α -hydroxyprogesterone (17OHP) neonatal screening in Bulgaria 2010-2012. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80(suppl1): 203-204.
- Stoeva I, Dineva G, Kirov A, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Bulgarian Patients with с.293-13A/C>G Splice Mutation of 21CYP21A2 Picked up by Neonatal Screening (NS).- *Horm Res Paediatr.* 2014; 82(suppl 1):325.
- Kostova A, Stoeva I, Kirov A, et al. Homozygous с.923dupT Combined with Heterozygous с.334G> *CYP21A2* Mutation: a Case report from the Bulgarian CAH Screening Programme. *Horm Res Paediatr.* 2014; 82(suppl 1):328-329.
- Todorova A, Kirov A, Stoeva I, et al. *CYP21A2* Mutation Spectrum in Bulgarian CAH Patients. *Horm Res Paediatr.* 2014; 82(suppl 1):326.
- Dineva G, Stoeva I, Kirov A, et al. Four Years Experience of CAH Newborn Screening and *CYP21A2* Genetic Testing in Bulgaria. 9th ISNS European Neonatal Screening Regional Meeting 12-15th October 2014, Birmingham, Programme and Abstracts p20.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 14-Д/2013 Зависимост между пубертетния статус и пола и някои показатели на костната обмяна при деца и юноши със захарен диабет тип 1

Изпълнител: Д-р Олга Тошкова Славчева, редовен докторант

Научен ръководител: Доц д-р Мая Константинова, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по педиатрия, УСБАЛДБ- „Проф.Иван Митев”

РЕЗУЛТАТИ: Установени са следните стойности на индекса на стандартно отклонение (SDS) за ръст и тегло на пациентите: $0,192 \pm 1,260$ и $-0,095 \pm 1,044$ по Станимирова; $-0,126 \pm 1,165$ и $-0,095 \pm 0,95$ съответно по отношение на международните норми (CDC). Два от изследваните костни маркери показваха корелации с антропометричните показатели: бета крос лапс и: ръст ($r=-0,153$, $p=0,043$); тегло ($r=-0,246$, $p=0,001$); и ВМІ ($r=-0,306$, $p=0,000$) и IGF-1 и: ръст ($r=0,450$,

$p=0,000$); тегло ($r=0,474$, $p=0,000$); и BMI ($r=-0,416$, $p=0,000$). Изчислени са съответните SDS за: IGF-1 SDS= $-0,437\pm 2,501$; за остеокалцин SDS= $1,762\pm 0,84$; за бета крос лапс SDS= $-1,143\pm 0,61$. По отношение на 25(OH)вит Д средната стойност за пациентите е $33,59\pm 11,80$ ng/ml, а за здравите контроли - $34,997\pm 11,14$ ng/ml, $p>0,05$. Метаболитният контрол оказва комплексно негативно влияние върху костната обмяна, изразено чрез маркер за костно изграждане /остеокалцин $r=-0,355$, $p=0,000$ /, както и за костна резорбция /бета крос лапс $r=-0,221$, $p=0,004$ /. В този случай не може да се изключи и влиянието възрастта, като фактор повлияващ интензивността на костен обмен. Продължителността на захарния диабет, инсулиновата доза и КАС (рН) не повлияват значително изследваните показатели на костна обмяна. Процесите на растеж и развитие при пациентите със захарен диабет тип 1 са в норма. Не се наблюдават значими промени в стойностите на костните маркери. Потвърждава се значението на добрия метаболитен контрол и върху процесите на костен обмен.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 30-Д/2013 Възможности на сравнителната геномна хибридизация за разкриване на етиологията на вродения хипопитуитаризъм, асоцииран с дефицит на аденокортикотропен хормон, очни, костни и урогенитални аномалии

Изпълнител: Д-р Ани Валентинова Аройо, редовен докторант

Научен ръководител: Доц. Д-р Ива Стоева, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра „Педиатрия“, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“

РЕЗУЛТАТИ: Сравнителната геномна хибридизация е високоефикасен молекулно-цитогенетичен метод за детекция на малки хромозомни аберации в целия геном с висока резолюция. Пациенти с комплексен фенотип и неизвестна етиология са показани за изследване със СГХ. В проучването участваха двама пациенти с вроден хипосоматотропизъм и асоциирани екстрапитуитарни аномалии, негативни в транскрипционния скрининг за HESX1, SOX2 и SOX3. При пациент 1, момче на възраст 14.56 години (децимали) с вродена цепка на устната/небцето, немота, частичен изолиран дефицит на РХ, се доказва дупликация в хромозома 7:(q11.23q11.23)(72366111-75663082)x3[hg19]. В този регион има известен 7q11.23 микродупликационен синдром, с който се наблюдава 87% припокриване. Съобщавания фенотип се припокрива почти напълно с този на изследвания пациент. До момента в България не са описани случаи на този синдром, а в света са описани около 50 случая. Това е и първият случай на 7q11.23 микродупликационен синдром с хипопитуитаризъм. При пациент 2, момиче на 17.16 години, със септо-оптична дисплазия, хипоплазия на очните нерви, нистагъм, дефекти по срединната линия, дефицит на РХ и ТСХ, се доказана делеция в хромозома 17:17q21.31(44188501-44787179)x1[hg19]. Съществува описан 17q21.31 микроделеционен синдром на Koelen-De Vries. Основният патогенен ген KANSL1e делетиран и при пациентката. Има частично припокриване на фенотипа: липсва характерното умствено изоставане, но много

от симптомите могат да се обяснят с аберацията. Поради това смятаме, че генетичната диагноза на пациентката е 17q21.31 микроделеционен синдром или синдром на Koolen-De Vries. Това е първият пациент с 17q21.31 микроделеционен синдром и СОД.

Научни публикации и прояви:

- Аройо А, Стоева И, Дачева Д, и др. Хипосоматотропизъм съчетан с вродени аномалии: фенотипно описание на двама пациенти и техните резултати от мутационния транскрипционен скрининг“, Педиатрия 2014.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 35-Д/2013 Определяне атопичния статус на деца с астма и измерване

температурата на издишания въздух за мониториране на възпалението на дихателните пътища и нивото на контрол

Изпълнител: Д-р Снежина Михайлова Лазова, задочен докторант

Научен ръководител: Проф. Д-р Пенка Переновска, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по педиатрия, УМБАЛ “Александровска” ЕАД

РЕЗУЛТАТИ: Най-честите и рискови за настъпване на екзацербация/хоспитализация алергени при децата с БА са *D. pteronyssimus*, тревни полени, следвани от *D. farinae*, *Alternaria alt.* и котка. При децата с АР и позитивни специфични IgE спрямо микроакари, *Alternaria alt.*, се установиха по-висок процент назални еозинофили в сравнение с децата без симптоми на АР и негативни специфични IgE. Наличието на алергия спрямо дървесни полени и домашна прах (бреза, *d. pteronyssimus*. и *d. farinae*) е рисков фактор за по-трудно постигане на контрол на астмата. Децата със симптоми на АР с голяма вероятност показват позитивен резултат от Phadiator и позитивни IgE спрямо *D. pteronyssimus*., с по-голяма вероятност получават пристъпи при контакт с алерген и по-често имат ограничение във физическата активност. Установи се висока честота на позитивни IgE спрямо картоф и морков при децата с положителни аероалергени, вероятно в резултат на кръстосана реактивност с тревни/дървесни полени. Точното откриване на провокиращия алерген помага за поддържане на по-добър контрол при атопични пациенти чрез техниката на отбягване и за разработването на план с препоръки за пациентите, които не са в състояние да бъдат тествани (по финансови, социални или религиозни причини). Децата с лош контрол на астмата, както и тези с АР показват тенденция за по-висока стойност на ТИВ в сравнение с добре контролираните пациенти и тези без симптоми на АР.

Научни публикации и прояви:

- Лазова С, Г Петрова, Д Митева и др. Тежка астма и атопия – значение на алергените. Наука пулмология, 9, 2014, N 4
- Petrova G, Lazova S, Papochieva V et al. Allergic rhinitis prevalence and impact on asthma control therapy in children *Allergy* 2014;69, S99, 546

- Lazova S, Perenovska P, Petrova G et al. Bronchodilator response and small airway indices in asthmatic children, poster P64,
- Лазова Сн, Г Петрова, Д Митева и др. Бронходилататорен отговор и индекси на периферна бронхиална обструкция при деца с астма, Юбилейна научна конференция „135 години от създаването на Александровска болница”, 31 октомври 2014, аудитория „Янко Добрев”, УМБАЛ „Александровска”, София
- Lazova S, Perenovska P, Petrova G, et al. Bronchodilator response and small airway indices in asthmatic children, Pediatric Allergy and Asthma Meeting (PAAM 2013), 17-19 October 2013, Athens, Greece poster P64
- Petrova G, Lazova S, Papochieva V, et al. Allergic rhinitis prevalence and impact on asthma control therapy in children, The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Annual Congress 2014, Copenhagen, 7–11 June, poster 1524
- G Petrova, Lazova S, V Papochieva et al. Allergic rhinitis does it have an impact on controller asthma therapy choice, European Respiratory Society (ERS) International Congress, Munich, Germany, 6-10 September 2014. Eur Respir J 2014; 44: Suppl. 58,1168
- Lazova S, G Petrova, D Miteva et al. Small airway indices, bronchodilator response and asthma control in children, European Respiratory Society (ERS) International Congress, Munich, Germany, 6-10 September 2014. Eur Respir J 2014;44: Suppl. 58, 3516
- Lazova S, Petrova G, Miteva D et al. Severe asthma and allergy – should we look for the allergens, II International Severe Asthma Forum (ISAF 2014), 13-15 November 2014, Athens, Greece, Poster Discussion Session, P16

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 5-Д/2013 Роля на антиоксидантния ензим екстрацелуларна супероксиддисмутаза и генетичния полиморфизъм R213R за свързани с пола различия при остър коронарен синдром

Изпълнител: д-р Ния Емилова Семерджиева

Научен ръководител: Проф. д-р Стефан Денчев, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, КВБ, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска“

РЕЗУЛТАТИ: При жените с остър коронарен синдром високите нива на тестостерон са характерно свързани с повишена интензивност на оксидативния стрес. Оксидативният стрес е специфичен за женския пол фактор за развитието на левокамерно ремоделиране след остър коронарен синдром. Дефицитът в активността на есSOD в острата и хроничната фаза на коронарния синдром е от значение за прогнозата при жените – асоциира се с по-висока честота на рехоспитализациите, ревакуларизациите и на всички исхемичните усложнения в края на

първата година. По-ниската активност на есSOD при ОКС е фактор, независим от пола на пациента за по-висока честота на рехоспитализации при едногодишно проследяване. Полиморфизмът R213G е свързан с риска от развитие на остър коронарен синдром. Носителството на R213G се извява специфично при жените с остър коронарен синдром с по-висока плазмена активност на есSOD. R213G определя повишена честота на исхемични усложнения (исхемично обусловени рехоспитализации, реваскуларизации, повторен остър коронарен синдром, исхемичен мозъчен инсулт) при едногодишно проследяване след ОКС, като тази зависимост е по-силна при пациентите от мъжки пол.

Научни публикации и прояви:

- Семерджиева Н, С Денчев, Р Абрашев, и др. Характеристика на острите коронарни синдроми при жени: оксидативен стрес и миокардно увреждане. Health bg 2014; 12(4): 14-22.
- Семерджиева Н. Стероидни хормони и свързани с пола характеристики на острите коронарни синдроми. XIV Национален конгрес по кардиология. Варна, к.к. Златни пясъци. 2-5 октомври 2014
- Семерджиева Н, С. Денчев, А. Цакова, М. Стойчева. Стероидни хормони при остър коронарен синдром. Медицински преглед, 2015, 51 LI (2) 26-33
- Семерджиева Н, С Денчев, А Цакова, и др. Стероидни хормони и свързани с пола характеристики на острите коронарни синдроми. XIV Национален конгрес по кардиология. Варна, к.к. Златни пясъци. Българска кардиология. Приложение 1. 2014; П 2-5: 18.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.*

Договор 11-Д/2013 Оценка на сърдечно-съдовия риск при пациенти с хронично бъбречна недостатъчност

Изпълнител: Д-р Тони Георгиев Великов, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Асен Рачев, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра Спешна медицина, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“

РЕЗУЛТАТИ: Изследвахме 80 лица – 20 пациента с терминална бъбречна недостатъчност на хроничен диализ, 20 пациента с хронична бъбречна недостатъчност- ХБН (2-4 стадии), 20 контроли с изолирана АХ и 20 контроли (зdravi лица), които изследвахме чрез имуноензимни методи за определяне на матриксни металопротеинази 7 и 10 (ММР7 и ММР10), сфигмокор, ехокардиография и изследване на комплекса на интима медия дебелина. Средните серумни нива на ММР7 и ММР10 бяха най-високи в групата на пациентите с ХБН на хроничен диализ, като сигнификантност достигаха нивата на ММР10. Не установихме корелация между нивата

на MMP7 и MMP10 при различните групи болни. Повишената съдова ригидност при пациенти с артериална хипертония, както и правопрпорционаланата ѝ зависимост с влошаването на бъбречната функция, се потвърждава от нашето и многобройните други проучвания. Ехокардиографията се явява надежден метод за проследяване на прогресията и ефекта от терапията на хроничното бъбречно заболяване, като се наблюдава тенденция за влошаване на показателите при пациентите на хроничен диализ.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.*

Договор 18-Д/2013 Експресия на IGF- 1R в дебелочревни полипи с различна степен на дисплазия и ролята му в патогенезата на колоректалния карцином

Изпълнител: Д-р Любен Митков Милачков, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. Д-р Росен Николов, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, КВБ, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“

РЕЗУЛТАТИ: Понастоящем се приема, че в по- голяма част от случаите колоректалният карцином (КРК) се развива на базата на предшествващи дебелочревни полипи. Инсулин-подобните разтежни фактори, IGF-I and IGF-II, заедно с тяхните рецептори, IGF-IR and IGF-IIR, формират кохерентна система отговорна за растежа и деленето на клетките в човешкия организъм. В това ретроспективно проучването участваха общо 50 пациента чийто дебелочревни биопсии бяха изети в клиниката по Гастроентерология на Университетската Болница “Св. Иван Рилски” София през 2012-2014 година. IGF-IR позитивна експресия бе установена в 80%от случаите с КРК. Не се установи статистически значима корелация между повишената експресия на IGF-IR в колоректални карциномни клетки с възрастта и пола на пациентите както и туморната локализация. От групата на пациентите с хиперпластични полипи, при всички тях експресията на IGF-IR беше отрицателна, докато експресията на IGF-IR във всичките тубуларни аденоми с нискостепенна епителна дисплазия както и при тези с високостепенна епителна дисплазия беше установена положителна. Около ¾ от ВЧЗс активност на болестта бяха имунохистохимично позитивни за IGF-IR. Оценката на броя на клетки с положителна имунохистохимична реакция за IGF-IR може да има сериозен принос в терапията на КРК както и блокиране на канцерогенезата при преканцерозите като аденоми с различна степен на епителна дисплазия и ВЧЗ.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.*

Договор 19-Д/2013 Роля на дисбиозата и бактериалната транслокация в патогенезата и прогресията на някои хронични чернодробни заболявания. Ефекти на пробиотичното лечение върху активността и тежестта на протичане на хроничните чернодробни заболявания.

Изпълнител: Д-р Людмила Владимировна Кънчева, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. Росен Николов, дм

Базова организация: МУ-София, МФ, КВБ, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”

РЕЗУЛТАТИ: Най-високи стойности на ЛПЗ се наблюдаваха при болните с хроничен хепатит В, а най-висока системна възпалителна активност и инсулинова резистентност – в групата с НАСХ. При болните се установи корелация на стойностите на hsCRP с ГГТ и ВМІ. Наблюдава се корелация между стойностите на ЛПЗ и ВМІ. В групата с НАСХ се наблюдава силна корелация между стойностите на ЛПЗ и инсулина, както и корелация на възпалителната активност hsCRP с ВМІ. В групата в вирусни хепатити се наблюдава обратна корелация между възпалителната активност и вiremията, което би могло да се дължи на ограничения брой включени болни. При пациентите с хепатит В се наблюдава зависимост между възпалителната активност и стойностите на глюкозата и ГГТ. Съответствието между стойностите на ЛПЗ и възпалителната активност не достигна статистическа зависимост. Получените резултати съответстват на литературните данни по темата. Поради малкия брой болни и изследването само на отделни маркери за възпаление не се наблюдава пряка корелационна зависимост между бактериалната транслокация и възпалителната активност. Необходимо е изследването на по-голям брой болни и възпалителни маркери за доразвиването на познанията в областта на въздействието на чревната флора върху протичането и терапията на хроничните чернодробни заболявания.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 20-Д/2013 Динамика на количествения HBsAg при пациенти с хронична HBV инфекция в хода на стандартна противовирусна терапия с нуклеот(з)идни аналози

Изпълнител: д-р Нина Стоянова Николова, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Людмила Владимировна, дмн

Базова организация: МУ-София, МФ, КВБ, УМБАЛ „Св. Иван Рилски”

РЕЗУЛТАТИ: Целта на научния проект е да се проучи динамиката на серумните нива на количествения HBsAg в хода на стандартното противовирусното лечение с нуклеот(з)идни аналози и връзката с вирусологични и биохимични характеристики. Проследихме 20 последователни пациенти с хронична HBV инфекция /16 мъже и 4 жени/, средна възраст 45г, провеждащи стандартна противовирусна терапия с НА. Нашите резултати показваха, че

изходните нива на HBsAg са значително по-високи при HBeAg +/-, в сравнение с HBe-/- хронично инфектираните пациенти. Производството на HBV протеини и HBV ДНК репликацията преминават през различни молекулярни пътища, паралелни или дисоциирани, като се случва и по време на анти-HBV с перорални нуклеоз (т) идни аналози. Установихме по-късно намаляване на HBsAg нивата при HBe-/- пациентите, в сравнение с HBeAg +/- пациенти. Може би това се дължи на различната имунна фаза на HBV инфекцията при започване на противовирусната терапия. Установихме корелация между изходните нива на HBsAg и HBVDNA ($r=0.589$; $p=0.006$). Не се установи корелация между степента на фиброза и HBsAg нивата. Установихме статистическа разлика между изходните и тези на 12-ти месец от лечение количества HBsAg. Може би мониториране на количествения HBsAg по време на HA терапията е необходимо на 6-12 месечни интервали.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 36-Д/2013 Регистриране на оклузалните съотношения в страничния участък на зъбната дъга при зъбно-челюстни деформации

Изпълнител: д-р Ива Антонова Джорова, редовен докторант

Научен ръководител: Доц. д-р Лаура Андреева-Гургуриева, дм

Базова организация: МУ-София, ФДМ, Катедра по Ортодонтия

РЕЗУЛТАТИ: Създадохме методика за определяне на оклузалните взаимоотношения в страничния участък на зъбната дъга при ортодонтически лекувани пациенти със забно-челюстни деформации посредством системата Т-Скан. За определяне на туберкулно – фисурните сключвания, бяха изследвани контактите чрез регистриране то им в централна оклузия, ляво и дясно движение на долната челюст, протрузия и позиция на централна релация. За изображение на начина на захвапване и промяна на оклузалните съотношения в трансверзална посока бяха направени пет основни филма. За да се установи най-точно как захвапва пациента направихме по три записа. Методиката включва пет основни стъпки, чрез които се регистрира захвапката. Получените резултати показват, че независимо от постигнатата ортогнатна оклузия вследствие на ортодонтското лечение спрямо трите основни равнини при всички пациенти (I клас по Angle, нормално покритие във фронталната област и нормални туберкулно-фисурни сключвания в страничната област на съзъбието), при някои от тях не се наблюдава идеална оклузия според концепциите на гнатологията и оклузодонтията, а именно наличие на контакти с по-голяма от допустимата сила, предварителни контакти и неправилно предно водене с контакти на балансиращата страна.

Научни публикации и прояви:

- Джорова И, Андреева Л. Методика за изследване на оклузалните съотношения. Кн. Трети научен конгрес 23-24 ноември 2013г., София, 47-52

- Чакалов Ив, Джорова И, Иванова П и др. Средства за регистриране на статични и динамични оклузални съотношения. Ортодонтически преглед, том 16/2014, кн. 1, 16-22
- Djorov A, Djorova I. Maxillary and bimaxillary orthognatic reconstructions. Third Balkan Congress of OMFS, 24-27 April 2014, Ohrid, Macedonian
- Djorova I, Andreeva L. Determination of the occlusal contacts in the finishing phase of the orthodontic treatment using the T-Scan system/poster/. 90th Congress of the European Orthodontic Society, 18-24 June 2014, Warsaw

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2012,,

Договор 28-Д/2012 Сравнително медико-социално изследване на работещи при висок професионален риск от пристанище Варна за 2009-2011г.

Изпълнител: д-р Лидия Илиева Христова, редовен докторант

Научен ръководител: Проф. д-р Невена Цачева-Христова, дм

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, катедра „Трудова медицина“

РЕЗУЛТАТИ: Проучването е част от дисертационен труд за създаване на единна методика за оценка на здравето на работещи при висок професионален риск, която е необходима поради сравнителните оценки и анализи, които се налагат от прилагането на „добра трудовомедицинска практика“. Тя следва алгоритъма за обективно проследяване с анализ за 3 – годишен ретроспективен период на здравния статус на работещите, при съпоставка с оценка на риска и ефекта от промоция на здравето на тези работни места. От обективните данни на заболяемостта, моментната болестност и от трайната нетрудоспособност по трудовопричинна връзка се установяват детерминантите на професионалното здраве на работещите при висок риск от пристанище Варна с тригодишно сравнително проследяване /2009-2011г./.

Последователно се извършиха: оценка на риска при конкретните професии - докери, кранисти и шофьори на тежкотоварни автомобили; наблюдение на здравния статус чрез заболяванията им, довели до отсъствия от работа, данни от проведените профилактични медицински прегледи и субективното им отношение, чрез адаптиран въпросник на ЕВРОСТАТ, ЕК за условията на труд и работоспособността. Установиха се при над 1700 работещи обобщени характеристики и показатели на висока заболяемост. Подтвърди се заключението на други автори, че групата на често и дълго боледувалите е основният носител на заболявания и злополуки. Установи се специфична структура на заболяванията, както при отсъствията от работа, така и от прегледите. Направената медико-социална съпоставка за три години между установения здравен статус и условията на труд определи детерминантите на професионалното здраве на работещи при висок риск, което позволява създаването на опорни точки за единна методика при оценка на здравето на тези високорискови професионални групи.

Научни публикации и прояви:

- Христова Л. Проучване на професионалните увреждания от полицейския регистър на професионално болните в България за 10-годишен период, Здравна политика и мениджмънт, 13, 2013, 1, 6-10;
- Hristova L, H Filipidou, N Tsacheva. Comparative Medico-Social Study of Morbidity Rate in Workers in High-Risk Occupations at Varna Port (2009 – 2011) 21 Solun, 1- 4, 11, 2012;

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 16-Д/2012 Проучване на възможностите и оценка на факторите, влияещи върху съобщаването на нежелани лекарствени реакции от неспециалисти**Изпълнител:** Христина Викторова Лебанова, редовен докторант**Научен ръководител:** Проф. Илко Гетов, дф**Базова организация:** МУ-София, ФФ, Катедра Организация и икономика на фармацията

РЕЗУЛТАТИ: Пациенти и неспециалисти в Европейския съюз могат да докладват нежелани лекарствени реакции (НЛР) директно на националните центрове по лекарствена бдителност от юли 2012г. Необходимо е да бъде изследван потенциалът им за участие в системите за фармаковигиланс. Целта на проучването е да оцени нивото на познания на неспециалисти за нежеланите лекарствени реакции и да идентифицира основните фактори, които повлияват потенциала им за участие в системата за докладване на НЛР. Анкетирани са 211 човека (ниво на участие 83%), от тях 65% са жени и 35% са мъже, средна възраст на анкетираните 40, 82г. 152 от респондентите (77,2%) смятат, че познават добре природата на НЛР. Основни източници на информация са листовките за пациента (64,5%), лекарите (40,1%) и интернет (27,6%). Анкетираните с хронични заболявания познават по-добре системата и имат повече предишен опит с НЛР. 79% от респондентите не знаят, че могат да докладват директно нежеланите реакции. Предпочитан получател на съобщенията остават лекарите (83,3%). Само 22% от участниците смятат, че нямат нужда от допълнителна информация за нежеланите лекарствени реакции. Неспециалистите в България не познават системата за спонтанно съобщаване на нежелани лекарствени реакции. Необходимо е провеждането на образователни кампании за повишаване на информираността и получаването на доклади с високо качество.

Научни публикации и прояви:

- Lebanova H, Getov I. Review of opportunities and evaluation of factors influencing reporting of adverse drug events by patients. II Scientific Symposium of the University of Belgrade – Faculty of Pharmacy Symposium “Health outcomes and social pharmacy”. Belgrade, Serbia, September 14th 2012, 98
- Lebanova H, Getov I. Patients’ Knowledge of ADR in the Eve of the New European Pharmacovigilance Legislation. 12th ISoP Annual Meeting in Cancun, Mexico, 30 October – 2 November 2012. Drug Safety 2012, 35(10):894.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2013,,**Договор 24-Д/2013 Духовни измерения на грижите прилагани в МБАЛ**

Изпълнител: ас. Петя Атанасова Аспарухова, самостоятелна подготовка

Научен ръководител: Проф. Пенка Маринова, дм

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, Катедра Здравни Грижи

РЕЗУЛТАТИ: Духовните измерения на здравните грижи се занимават с функционирането на човешките същества в областта на жизнената философия и религия, включително въпросите за смисъла на човешкия живот и са съществен елемент от професията на медицинските професионалисти. Проведеното изследване в четирте болници – НСБО “Дървеница”– гр. София, МБАЛ „Д-р. Стамен Илиев“АД – гр. Монтана, МБАЛ „Русе“ ЕООД – гр. Русе и УМБАЛ "Георги Странски" – гр. Плевен и получените резултати дават основание да се счита, че духовните грижи са особена, различима, но и задължителна отличителна черта на конвенционалните здравни грижи, при решаването на същинските въпроси в медицинската практика. Проучването установи, че пациентите и техните близки имат потребност от такъв тип грижа. Респондентите определят духовните грижи, като елемент на холистичните грижи който не е използван пълноценно в здравеопазването. Въпреки положителното въздействие в живота на болните, духовното измерение на здравната грижа е пренебрегвана областта от медицинските специалисти, което не придава на здравните грижи необходимият холистичен вид. Голямата сложност при установяването и поддържането на точно организирани и етично обвързани отношения пациент-обгрижващ персонал в областта на духовните грижи, дава основание за повече познания и обучение на здравните специалисти. Във връзка с това получените резултати са групирани в изводи и препоръки.

Научни публикации и прояви:

- Маринова П, П Аспарухова. Обучението в духовни грижи – важен фактор за качеството на здравните грижи“. Сборник статии „Европейските етични стандарти и българската медицина“, 9-та национална конференция по етика с международно участие, изд. от БЛС, София, 2014, с. 330-335.
- Аспарухова П, П Маринова. Духовните грижи – елемент на холистичните грижи в подкрепата на пациенти и техните близки. Сборник статии „Европейските етични стандарти и българската медицина“, 9-та национална конференция по етика с международно участие, изд. от БЛС, София, 2014, с. 471-475.
- Аспарухова П, П Маринова. Екипната работа при предоставянето на духовни грижи в клинични условия. Здравни грижи, бр. 2, 2014 г.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 31-Д/2013 Организационни аспекти на здравните грижи в болниците за рехабилитация

Изпълнител: Павлинка Петкова Добрилова, докторант на самостоятелна подготовка

Научен ръководител: Доц. Галина Чанева, дм

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, Катедра «Здравни грижи»

РЕЗУЛТАТИ: Проведено е анкетно проучване на медицински сестри и пациенти в пет рехабилитационни болници в страната, като са установени проблемите при организацията и предоставянето на здравните грижи от медицинските сестри с акцент върху медико-педагогическите и медико-социалните сестрински функции. Разработен е аналитичен подход за определяне потребностите от грижи при пациентите в болниците за рехабилитация. Представена е методика за практическо приложение на планирането на сестринските грижи при хронично болни по време на рехабилитацията им. Създаден е методичен подход за оценка и анализ на качеството на грижите в болниците за рехабилитация. Това е организационен подход, който ще подобри дейността на медицинската сестра основно в два аспекта: медико-педагогическите и медико-социалните сестрински функции, както и ще доведе до повишаване ефективността и качеството на рехабилитационния процес при всеки пациент.

Научни публикации и прояви:

- Добрилова П. Анализ на потребностите от сестрински грижи при пациенти с хронични заболявания. Сестринско дело. 2014;1:10-15
- Добрилова П, Чанева Г. Информираност на пациентите с хронични заболявания относно рехабилитационните грижи. Девета национална конференция с международно участие по етика на тема: „Европейските етични стандарти и българската медицина”. София. 25-26 октомври 2013 г. 413-417

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

Договор 38-Д/2013 Иновационни подходи в обучението на рентгенови лаборанти

Изпълнител: Петранка Иванова Гагова, задочен докторант

Научен ръководител: Проф Теодор Попов, дп

Базова организация: МУ-София, ФОЗ, Катедра „Медицинска педагогика”

РЕЗУЛТАТИ: От проведеното проучване се установи, че обучението на студенти – рентгенови лаборанти в цялата страна отговаря на изискванията за висше образование. Преподавателите са с необходимата квалификация и добре подготвени да прилагат иновационни подходи за обучение. Проучено бе мнението на 28 студента, от II-ри курс рентгенови лаборанти, при които бе използван модел на ръка за инжекционна техника. От отговорите им се разбира, че повече от преподавателите използват съвременни методи за преподаване и онагледяване на учебното съдържание. 75% от студентите са категорични, че предоставените по време на практическото обучение постери, рентгенови снимки, схеми, алгоритми и други онагледяващи средства, спомагат за по-добро възприемане на учебното съдържание, а останалите 25% отговарят с

„отчасти”. Наблюденията ни показаха, че обучаваните не придобиват достатъчно практически умения за венозна манипулация. Това постави въпроса пред преподавателите „Как да се подобри практическото обучение в тази сфера?” 71,4% от студентите категорично отговарят, че наличието на този модел им помага за придобиване на повече практически опит, 17,9% считат, че ползата е „отчасти”, а 10,7% не намират за полезна новата придобивка. 71,4% от запитаните студенти считат, че преподавателите им успешно прилагат иновативни подходи в обучението, 25% отговарят с „отчасти” и само един (3,6%) не смята, че се прилагат такива.

Научни публикации и прояви:

- Митова Т, Т Джерикарова, П Гагова. Анализ на оценката на студенти – рентгенови лаборанти за преподаването по „Основи на образната диагностика. Рентгенографски методи.” 32-ра НТ сесия ИНГА, Контакт 2013, окт.2013, ТЕМТО София, стр 249-253
- Гагова П. Сравнителен анализ на учебните планове за обучение на специалност „Рентгенов лаборант” в Медицинските колежи на територията на Р. България. 32-ра НТ сесия ИНГА, Контакт 2013, окт.2013, ТЕМТО София, стр 254-257
- Гагова П. Повишаване качеството на практическите умения за венозна манипулация на студенти – рентгенови лаборанти чрез прилагане на иновационен подход в обучението им. XX национална научна сесия за студенти и преподаватели, Плевен, 10-11.окт.2013г., стр. 41 – 44
- Гагова П. Обучение медицинских работников – рентгеновских лаборантов и требования к их подготовке в Болгарии, Сборник трудов участников пятой международной научно-практической конференции „Актуальные проблемы образования и общества”, г. Ярославль, 16 май 2014г., стр. 64-66
- Гагова П, Бонинска Н, Йовчев Д и др. Реализация на завършили студенти – рентгенови лаборанти от МК „Й. Филаретова” и тяхната оценка на обучението им. 33-та научнотехнологична сесия на ИНГА, октомври 2013г.
- Гагова П, Иванова Е, Димитрова Д и др. Ролята на медицинските и рентгенови лаборанти при лабораторно и образно доказване на социално-значимото заболяване туберкулоза. 33-та научнотехнологична сесия на ИНГА, октомври 2013г.
- Гагова П. Анализ на оценката на студенти от специалност „Рентгенов лаборант” от МК „Й. Филаретова” – София за прилагане на съвременни методи при обучението им – прието за печат в сп. Здраве и наука, бр. 3
- Гагова П, Бонинска Н, Йовчев Д. Връзката на колежанското обучение с професионалното поведение в практиката на рентгеновите лаборанти, XV-ти конгрес на БАР, София, 26-29.09.2013 г., Сборник с резюмета от Конгреса, стр. 88
- Бонинска Н, Гагова П. Ролята на наставника в практическото обучение на студентите рентгенови лаборанти. II научна конференция на дружеството на БАПЗГ към ВМА, Хисар, 27-29.09.2013 г. Сборник с резюмета, стр. 36
- Гагова П. Повишаване качеството на практическите умения за венозна манипулация на студенти – рентгенови лаборанти чрез прилагане на иновационен подход в обучението им. Дванадесета национална научна сесия за студенти и преподаватели, Плевен, 10-11окт. 2013г., стр. 41 - 44

- Митова Т, Джерикарова Т, Гагова П. Анализ на оценката на студенти – рентгенови лаборанти за преподаването по „Основи на образната диагностика. Рентгенографски методи.” 32-ра научнотехнологична сесия на ИНГА, София, октомври 2013г. стр.
- Гагова П. Сравнителен анализ на учебните планове за обучение на специалност „Рентгенов лаборант” в Медицинските колежи на територията на Р. България, 32-ра научнотехнологична сесия на ИНГА, София, октомври 2013г. стр.
- Бонинска Н, Гагова П. Мястото и ролята на етичните ценности за решаване на морални проблеми в професията на рентгеновия лаборант. ВЕС2014, София 21-23 февруари 2014г.
- Гагова П. Обучение на медицински професионалисти - рентгенови лаборанти и предизвикателства пред подготовката им в България, V-та международна научнопрактическа конференция „Актуални проблеми на образованието и обществото”, гр. Ярославль, 16 май 2014г., стр. 64-66
- Tchacarski V, Gagova P, Boninska N. An evaluation of the education in radioprotection received by students X-ray technicians in the Medical college “Y. Filaretova” – Sofia, International conference on radiation protection in medicine, 30may – 2 june 2014, Varna, Bulgaria
- Гагова П, Бонинска Н, Йовчев Д и др. Реализация на завършили студенти – рентгенови лаборанти от МК „Й. Филаретова” и тяхната оценка на обучението им. 33-та научнотехнологична сесия на ИНГА, София, октомври 2013г.
- Гагова П, Иванова Е, Димитрова Д и др. Ролята на медицинските и рентгенови лаборанти при лабораторно и образно доказване на социално-значимото заболяване туберкулоза. 33-та научнотехнологична сесия на ИНГА, София, октомври 2013г.

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 разработката върху процеса на подготовката на докторанта.

КОНКУРС „СТИМУЛИРАНЕ НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ОБЛАСТИ С ПОСТИГНАТИ ВИСОКИ ПОСТИЖЕНИЯ’2012”

Договор 1-С/2012 Пилотно проучване на условията за възникване на професионална алергия при експозиция на формалдехид при студенти по дентална медицина, преподаватели и медицински персонал, участващ в процеса на обучение

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

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас д-р Мая Ляпина
- Гл. ас д-р Ася Кръстева-Панова, дм
- д-р Мариана Цекова-Янева, дм
- Гл. ас д-р Мария Денчева-Гарова, дм

Базова организация: МУ – София, ФДМ, Катедра „Образна и орална диагностика“

РЕЗУЛТАТИ: В настоящето проучване си поставихме за цел и за първи път в България извършихме целенасочена и комплексна (с прилагането на социологически, епидемиологични, клинични, алергологични и биостатистически методи) оценка на условията за възникване на сенсibiliзация към формалдехид (като съставна част на някои дентални материали) при експозиция в условията на практическото обучение на студенти по дентална медицина и при денталното лечение. Бяха обхванати общо 139 лица - асистенти – лекари по дентална медицина, медицински сестри и санитарни, ангажирани пряко с практическото обучение на студентите по дентална медицина и студенти по дентална медицина от ФДМ при МУ – София, с различна по характер и продължителност експозиция – от 3-4 курс и стажанти от 6-ти курс. За първи път в България бяха направени сравнителен анализ и оценка на честотата на сенсibiliзацията към формалдехид и на здравния статус на сенсibiliзираните лица при обхванатите групи. Не доказахме повишена честота на сенсibiliзация към формалдехид при професионално експонираните лица – лекари-асистенти по дентална медицина, медицински сестри и санитарни. Стажантите и студентите по дентална медицина са рискови групи по отношение на иритативното и сенсibiliзиращо въздействие на формалдехида върху кожата. Научните резултати относно честота на субективна симптоматика и клинично диагностицирана патология при сенсibiliзираните към формалдехид лица насочват към предположението, че се при обхванатите в настоящето проучване лица касае за „латентна” сенсibiliзация, протичаща с оскъдна симптоматика. В денталната медицина е налице експозиция на многобройни иританти и химични алергени. Научните резултати на настоящето проучване потвърждават предишни съобщения за това, че професионалната експозиция на формалдехид потенцира сенсibiliзиращите свойства на други професионални алергени в денталната медицина. За първи път изследвахме и оценихме честотата на едновременна сенсibiliзация към формалдехид и други основни химични алергени в денталната – метакриловите мономери. Установихме висок относителен дял на двойно сенсibiliзираните лица. Най-уязвими се очертаха групите с липсваща и с най-кратка експозиция – тези на пациентите и на студентите от 3–4-ти курс. Поради повсеместното наличие на формалдехид в околната среда предполагаме немалка роля за възникване на сенсibiliзация и на непрофесионална експозиция. Тези научни

резултати може да послужат като база за ограничаване и на непрофесионалната експозиция на формалдеhid чрез съответната нормативна регулация. Научните резултати от проучването може да послужат за теоретично обосноваване и практическо прилагане на адекватни профилактични мерки както при професионална, така и при непрофесионална експозиция на формалдеhid и на другите изследвани от нас химични агенти. Това ще осигури по-добра работна, медицинска и социално-икономическа прогноза и състояние на обективния здравен статус в денталната практика по време на обучението по дентална медицина.

Научни публикации и прояви:

- Lyapina M, Krasteva A, Dencheva M, et al. Prevalence and risk factors of occupational contact dermatitis to formaldehyde and glutaraldehyde and their co-reactivity in dental professionals. *International Journal of BioMedicine, IJBM* 2013; 3(2):84-89.
- Lyapina M, Krasteva A, Dencheva M, et al. Health risk assessment in exposure to formaldehyde in dental materials. *Cent Eur J Med.* 2014;9(2):332-8.
- Lyapina M, Krasteva A, Dencheva M, et al. Comparative overall health status assessment of subjects with allergic contact dermatitis to formaldehyde and glutaraldehyde. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 2013;27(6):4297-4303.
- Lyapina M, Krasteva A, Dencheva M, et al. Methacrylate and acrylate allergy in dental students. *Journal of IMAB* 2013; 19(4): 359-366.
- Lyapina M, Dencheva M, Krasteva A, et al. Multiple occupational sensitization in dental professionals and dental students allergic to formaldehyde and/or glutaraldehyde. *Journal of IMAB* 2013; 19(4): 439-450.
- Lyapina M, Krasteva A, Dencheva M, et al. Manifestation of allergic dermatitis after skin patch testing with dental materials staff (DMS-1000) series – a clinical case. 23rd Annual Assembly of IMAB. Varna, Bulgaria. 09 – 12 May 2013.

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

КОНКУРС „СТИМУЛИРАНЕ НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ОБЛАСТИ С ПОСТИГНАТИ ВИСОКИ ПОСТИЖЕНИЯ’2013”

Договор 1-С/2013 Микро- и макроваскуларни усложнения при пациенти с предиабетни състояния

Водещ изследовател: Проф. Здравко Асенов Каменов, дмн

Членове на изследователския екип:

- гл. ас. д-р Антоанета Гатева, дм
- д-р Явор Асьов, докторант
- гл. ас. д-р Аделина Цакова

Базова организация: МУ – София, Медицински факултет, Катедра вътрешни болести, УМБАЛ Александровска ЕАД, Клиника по ендокринология и болести на обмяната

РЕЗУЛТАТИ: В проучването бяха включени 76 пациенти на средна възраст $50,7 \pm 10,7$ години, разделени в две групи - затлъстяване без въглехидратни нарушения ($n=38$) и предиабет ($n=38$). Наблюдаваха се сходни стойности на маркерите за макроваскуларни усложнения в двете групи групи, въпреки тенденцията към по-ниски стойности на LnRHI при пациентите с предиабет ($0,58 \pm 0,26$ спрямо $0,64 \pm 0,26$), където се установи и по-висока честота на ендотелна дисфункция (60% спрямо 38,9%). ИМТ показва значима корелация с възрастта на пациентите, систолното и диастолното артериално налягане (съответно $r=0,573$; $0,467$; $0,272$; $p<0,05$). При пациенти с предиабет се установи тенденция за по висок NDS, праг за вибрационен усет и по-висок риск от автономна невропатия. Рискът за автономна невропатия корелираше и с маркерите за висцерално затлъстяване – ИТМ, обиколка на талията, WSR и процента мастна тъкан (съответно $r= 0,445$; $0,341$; $0,366$; $0,367$; $p<0,05$). Не се установиха значими разлики в изследваните биомаркери (ирисин, остеопротегерин, пентозидин, пароксоназа, sCD40L, sRAGE и селен) между двете групи. Пароксоназата показва добра негативна корелация с ИРИ 0 мин ($r=-0,456$; $p<0,001$), ИТМ ($r= -0,278$; $p=0,022$), WSR ($r= -0,374$; $p=0,003$), WHR ($r= -0,339$; $p=0,018$) и обиколката на талията ($r= -0,458$; $p<0,001$). Нивата на sCD40L бяха значимо по-високи при пациенти с инсулинова резистентност в сравнение с тези без ($6,4 \pm 3,7$ спрямо $4,1 \pm 2,4$ ng/ml, $p=0,025$).

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

Договор 2-С/2013 Дизайн, синтез и антихолинестеразна активност на нови производни на галантамина

Водещ изследовател: Проф. Ирини Атанас Дойчинова, дхн

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Марияна Атанасова
- Доц. д-р Иван Димитров
- Гл. ас. д-р Георги Ставраков

- Гл. ас. д-р Димитрина Желева-Димитрова
- Никола Йорданов, докторант

Базова организация: МУ – София, Фармацевтичен факултет

РЕЗУЛТАТИ: От литературата са избрани две серии съединения, производни на галантамина със заместители при N-атом и експериментално определен афинитет, изразен като pIC_{50} ($-\log IC_{50}$). Съединенията са докнати в човешка ацетилхолинестераза (AChE). Докинг протоколът е оптимизиран по отношение на избор на оценъчна функция, радиус на мястото на свързване, присъствие/отсъствие на молекула вода в мястото на свързване и флексибилност на аминокиселинните остатъци, изграждащи мястото на свързване. Установена е линейна зависимост между оценките от докинга и афинитета на съединенията. Тази зависимост ни даде основание да направим дизайн на няколко нови структури, да ги докнем при условията на вече оптимизирания протокол и да изберем четири съединения с най-високи оценки от докинга. Сред тези четири съединения беше и най-активното производно на галантамина от литературата. Три от четирите съединения бяха синтезирани и охарактеризирани. Четвъртото не успяхме да синтезираме. Вместо него бяха синтезирани други две с високи оценки от докинга. Антихолинестеразната активност на новите производни беше измерена чрез *in vitro* тест. Като контрола беше използван галантамин хидробромид. Всички нови съединения бяха между 11 и 95 пъти по-активни от галантамина.

Научни публикации и прояви:

- Atanasova M, Stavrakov G, Philipova I, et al. Galantamine derivatives with indole moiety: docking, design, synthesis and acetylcholinesterase inhibitory activity. Submitted.
Научният отчет е приет с **ДОБРА** оценка по скалата на СМН.

Договор 3-С/2013 Роля на микроделеции в хромозомен регион 15q13.3 при синдром на West, микроделеции в *PCDH19* гена при епилептична енцефалопатия с ранно начало, тип 9 и генетични изменения в *MEF2C* гена при пациенти с атипичен Rett синдром

Водещ изследовател: доц. Албена Първанова Тодорова, дб

Членове на изследователския екип:

- Тихомир Тодоров, дб,
- Андрей Киров, дб
- Савина Гинчева, докторант,
- Доц. Д-р Петя Димова-Нелчинова, дм
- Чл. кор. Проф. Д-р Ваньо Митев, дм, дбн,

Базова организация: Медицински Факултет, Катедра „Медицинска Химия и Биохимия“

РЕЗУЛТАТИ: Изследователският екип успешно въведе и оптимизира метод за амплификация на *MEF2C* гена. Провеждането на предвидените молекулярно-генетични анализи при 40 пациента с епилепсия доведе до разширяване на клиничната картина при пациенти с атипичен синдром на Rett (Henefeld вариант). Към вече добре описаните клинични симптоми бяха описани специфични находки при изследваните пациенти: липса на фаза на регрес, липса на стереотипни движения на ръцете, изоставане в психомоторното развитие вариращо от от леко до мн. тежко, а не само тежко. Внесянето на специфични клинични симптоми, наблюдавани и

описани при български пациенти е предпоставка за по-точно поставяне на диагнозата атипичен синдром на Rett, асоцииран с мутации в *CDKL5* гена. При анализ на един пациент със синдром на West се детектира дупликация на *CHRNA7* гена, унаследена от асимптоматичния баща. Границите на дупликацията бяха доказани чрез arrayCGH и на база на литературните данни и фамилените данни находката не беше асоциирана с клиничната картина при пациента. Проведеното проучване показва, че разделянето на пациентите на групи спрямо клиничната картина в областта на епилептичните енцефалопатии и РТТ е силно затруднено поради припокриването на фенотипната изява, което изисква анализ на големи панели от гени с цел изясняване молекулярно-генетичните основи на заболяванията в областта на епилепсията.

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

Договор 4-С/2013 Проучване потребностите на населението в активна възраст над 40 години и възрастното население от услугата „Медицински патронаж в домашни условия“ в Р. България

Водещ изследовател: Проф. Цекомир Влайков Воденичаров, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. Магдалена Александрова, дм
- Проф. Тихомира Златанова, дм
- Доц. Антония Янакиева, дм
- Александрина Воденичарова, студент

Базова организация: МУ–София, ФОЗ, Катедра „Здравна политика и мениджмънт“

РЕЗУЛТАТИ: Повечето от нуждаещите се от грижи пациенти предпочитат предоставяне на грижи в домашна среда, а не в стационарна. Услугата „медицински патронаж в домашни условия“ представлява основни медицински грижи, грижи за болни, респ. за деца или психиатрични грижи и домакинска работа. Тя се извършва в домашна атмосфера или на територията на пребиваването на болния. По-специалното на този вид услуга се състои в това, че пациентът определя вида и количеството на услугите, съгласувани с лекуващия лекар и изпълнителите на тази услуга. Дейността се делегира от съответния лекар – специалист, по негово предписание и под негово наблюдение. Грижите за болни в домашни условия поставят сериозни предизвикателства пред близките не само поради факта, че нямат нужната квалификация, но и липсата на възможност да отсъстват от трудовия процес за по-дълги периоди. Потенциалните потребители имат ежедневни нужди, породени от здравните им потребности. Въвеждането на услугата грижа в домашна среда има за цел да осигури долекуване или запазване на здравното състояние на болния. Освен това икономическите фактори не трябва да се подценяват и в конкретния случай биха се намалили разходите за болничен престой по някои клинични пътеки, по които пациентите могат да бъдат долекувани вкъщи, както и да се повиши качеството на живот след заболяване.

Научни публикации и прояви:

- Янакиева А, Воденичарова А, Воденичаров Ц, и др. Препимущества при реализации услуги „медицинский патронаж на дому“, Сборник трудов участников пятой

международной научно-практической конференции „Актуальные проблемы образования и общества, Том 1, Ярославль 2014, стр. 333-336

- Янакиева А, Воденичарова А, Кръстева А, и др. Мениджмънт на качеството на здравните грижи в домашна среда, International scientific on-line journal „Science & Technologies”, 2014; Vol IV(1), Medical biology studies, clinical studies, social medicine and health care. Published at: <http://journal.sustz.com>, pp. 166 – 170
- Янакиева А, Воденичарова А, Воденичаров Ц, и др. Нуждата от реформа и въвеждане на грижи в домашна среда – модел на следболнично лечение, Юбилейна научна конференция с международно участие „Науката и образованието – традиции и бъдеще“, 2-3.10.2014 г.

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

Договор 5-С/2013 Проучване на условията за възникване на професионална алергия при експозиция на метакрилати при студенти по дентална медицина и зъботехника, преподаватели и медицински персонал, участващ в процеса на обучение

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

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас д-р Мая Ляпина
- Гл. ас д-р Ася Кръстева-Панова, дм
- д-р Мариана Цекова-Янева, дм
- Гл. ас д-р Мария Денчева-Гарова, дм
- Мариела Янева-Деливерска, ВМА
- Маргарита Василева, студент
- Дончо Мъжлеков, студент

Базова организация: МУ–София, ФДМ, Катедра "Образна и орална диагностика"

РЕЗУЛТАТИ: Извършена е комплексна оценка на условията за възникване на сенсibiliзация към метакрилатни мономери като съставна част на редица дентални материали при експозиция в условията на практическото обучение на студенти по дентална медицина, студенти по зъботехника, в денталната практика и при пациенти с дентално лечение. Бяха обхванати общо 262 лица - асистенти – лекари по дентална медицина, зъботехници, медицински сестри и санитарни, ангажирани пряко с практическото обучение на студентите по дентална медицина и студенти по дентална медицина от ФДМ при МУ – София и на студентите по зъботехника от Медицински колеж „Й. Филаретова“, експонирани на метакрилатни мономери като компоненти на дентални материали по време на курса на обучението им, с различна по характер и продължителност експозиция. За първи път в България бяха направени сравнителен анализ и оценка на честотата на сенсibiliзацията към метакрилатни мономери и на здравния статус на сенсibiliзираните лица при обхванатите групи. Честота на сенсibiliзация към метакрилатните мономери е висока сред всички изследвани от нас групи лица. Най-честите сенсibiliзатори при денталните специалисти са 2-HEMA и TEGDMA, при студентите по дентална медицина - TEGDMA, bis-GMA и 2-HEMA, при студентите по зъботехника - TEGDMA, следван от MMA. При контролната група наблюдавахме обезпокоително висока

честота на сенсублизация към всички изследвани метакрилатни мономери, като „лидери” са bis-GMA и THFDMA. Ресторативните композитни материали в денталната практика имат значима роля за възникване на сенсублизация към метакрилатни мономери. Като рискови групи за изява на кръстосана сенсублизация към метакрилатните мономери се очертаха контролната и тази на студентите по дентална медицина. При денталните специалисти най-често кръстосано реагиращ алерген е bis-GMA. Най-ниска честота на кръстосана сенсублизация бе установена при студентите по зъботехника. Предполагаме съществената роля на композитните ресторативни материали за възникването ѝ. Нямаме категорични основания да приемем водеща роля на експозицията на метакрилатни мономери при обучението по дентална медицина и в денталната практика по отношение честотата на субективната симптоматика от страна на горните дихателни пътища. Факторите, допринасящи за изявата на субективна кожна симптоматика са продължителността на експозицията на метакрилатни мономери, възрастта и липсата на информираност и мотивация относно употребата при работа на адекватните лични предпазни средства, особено сред студентите. Жените се очертават като рискова и по-уязвима група по отношение на иритативното въздействие на метакрилатните мономери. В достъпната ни литература подобна констатация не е описана. Основните фактори, обуславящи честотата на изява на субективна симптоматика от страна на сърдечносъдовата и нервната система са стресът, високото психо-сензорното и психо-емоционално напрежение, свързани с преподавателската и практическа дейност в денталната медицина. Не се доказва повишена честота на рекурентната инфекциозната ГДП патология като възможен имунотоксичен ефект на метакрилатните мономери в денталната практика. Може, обаче, да се предположи връзка на сенсублизацията към глутаралдехид с повишаване на честота ѝ. За първи път изследвахме и оценихме честотата на едновременна сенсублизация към метакрилатни мономери и друг основен алерген в денталната практика - глутаралдехида. Установихме повишен риск от изява на едновременна сенсублизация към глутаралдехид и ММА, 2-HEMA и тетраhydroфурфурил метакрилат при експозиция в денталната практика. Изключение прави групата на студентите по зъботехника, при които експозицията на глутаралдехид е по-малко вероятна. Считаме, че в денталната практика се касае за „латентна”, протичаща с оскъдна симптоматика сенсублизация към метакрилатни мономери. Това до голяма степен затруднява както ранното ѝ диагностициране, така и ефективното прилагане на програмите за промоция на здравето на работното място. Научните резултати от проучването може да послужат за теоретично обосноваване и практическо прилагане на адекватни профилактични мерки както при професионална, така и при непрофесионална експозиция на метакрилатни мономери. Това ще осигури по-добра работна, медицинска и социално-икономическа прогноза и състояние на обективния здравен статус при време на обучението по дентална медицина и в денталната практика.

Научни публикации и прояви:

- Lyapina M, Dencheva M, Krasteva A, et al. Comparative risk assessment of cross-sensitization to methacrylic monomers in dental practice. *Int J Dev Res* 2014, 4(11): 2324-2329. 0.471
- Lyapina M, Dencheva M, Krasteva A, et al. Health risk assessment in exposure to methacrylic monomers in dental practice. *JSc Res & Rep* 2014, 3(22): 2848-2863.
- Dencheva M, Lyapina M, Kisselova A, et al. Thermovision in dental allergology. *J of IMAB*. 2014, 20(3):5 58-562.

- Lyapina M, Dencheva M, Krasteva A, et al. Concomitant contact allergy to formaldehyde and methacrylic monomers in students of dental medicine and dental patients. International Journal of Occup Med Envil Health, 2014, 27(5): 797 – 807. 1.094
- Bogomilov I, Lyapina M, Dencheva M, et al. Concomitant contact allergy to formaldehyde and methacrylic monomers in students of dental medicine and dental patients. XIII International congress of Medical Science. Sofia, Bulgaria. 8-11 May, 2014, p. 234.
Научният отчет е приет с **ОТЛИЧНА** оценка по скалата на СМН.

**SCIENTIFIC PROJECTS 2012 – 2013 WITH FINANCIAL
SUPPORT OF MEDICAL UNIVERSITY - SOFIA**

MEDICO-BIOLOGICAL AREA “GRANT 2012”**Contract 14/2012 Participation of dopamine in retinal sensitivity control: electroretinographic study by dopamine receptor blockade**

Leading scientist: Assoc. Prof. Elka Borislavova Jordanova – Popova, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Petia Kупenova, MD, PhD
- Ivan Ivanov, MD, SHATID „Professor Ivan Kirov”

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Department of Physiology

RESULTS: The effects of dopamine receptor blockade by sulpiride (D₂-class antagonist) and sulpiride plus SCH 23390 (D₁-class antagonist) on the V – log I function of the ERG b- and d-waves were investigated in dark adapted frog eyes. We observed that sulpiride enhanced the amplitude of the suprathreshold b- and d-waves in the lower intensity range, where the responses were mediated by rods, but diminished it in the higher intensity range, where the responses were mediated by cones. A similar effect on the b-, but not d-wave amplitude was seen during the perfusion with sulpiride plus SCH 23390. The d-wave amplitude was enhanced over the whole intensity range with the exception of the highest intensities during the combined D₁ and D₂ receptor blockade. The results obtained indicate that the endogenous dopamine has an overall inhibitory action on the suprathreshold rod-mediated ON and OFF responses, while its action on the cone-mediated responses shows clear ON-OFF asymmetry. It is excitatory upon the ON responses, but inhibitory upon the OFF responses except for those in the highest intensity range. Participation of different types of dopamine receptors (predominantly D₂ for the ON versus D₁ for the OFF response) is probably responsible for this difference.

Scientific publications and presentations:

- Popova E, Kупenova P. Effects of dopamine receptor blockade on the intensity-response function of ERG b- and d-waves in dark adapted eyes. *Vision Res.* 2013;88(9):22-9.
- Popova E, Kупenova P. Comparative study on the dopaminergic D₁ and D₂ receptor modulation of the electroretinographic responses in the dark-adapted frog retina. 37th Congress of the International Union of Physiological Sciences, Birmingham, UK, 21 to 26 July 2013.

Contract 31/2012 Mass spectrometry based proteomic analysis of ODC (ornithine decarboxylase) phosphorylation by CK2 (casein kinase 2) in normal human epidermal keratinocytes

Leading scientist: Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSci

Research team:

- Assit. Prof. Antonia Isaeva, PhD
- Valentin Lozanov, MSc
- Silviya Ruseva, MSc
- Anelia Vasileva, MSc

- Violeta Dimitrova, MSc

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: In the present work was evaluated, the state of phosphorylation of Ser³⁰³ residue in ODC in TBB - treated autocrine proliferating keratinocytes by mass spectrometry proteomic analysis. TBB is specific selective inhibitor of CK II. Obtained by targeted proteomic analysis data showed that the regulation of the activity of ODC directly depends on the effectiveness of phosphorylation in Ser³⁰³ position of ODC and that this phosphorylation is carried out by CK II. In addition, it was shown that specific inhibition of CK II leads to significant distortions in the signaling pathways in keratinocytes by affecting the phosphorylation of at least 69 proteins with different functions in the cell.

Contract 29/2012 Leptin and GABA - in vivo and in vitro interactions on thermoregulation in rats

Leading scientist: Prof. Krassimira Simeonova Yakimova, MD, PhD, DSci

Research team:

- Sonia Ivanova
- Kamelia Stanoeva - student
- Ivan Todorov - student
- Milen Christov - student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pharmacology and Toxicology

RESULTS: Leptin is involved in the regulation of feeding behavior and energy balance as well as gamma-aminobutyric acid (GABA), acting at central GABA_B receptors, plays a physiological role in the control of feeding behavior. Recent experimental data suggest involvement of GABAergic mechanisms in the regulation of body temperature. We have investigated the changes of core body temperature in male Wistar rats after systemic (i.p.) administration of leptin, baclofen and CGP35348 applied either alone or in different combinations. Our results suggest that systemic administration of leptin produced significant hyperthermia in rats, as well as the GABA_B-antagonist CGP35348, while the GABA_B-agonist baclofen caused decrease in core body temperature of rats. However, there wasn't synergism in hyperthermic effect of leptin and GABA_B-antagonist. The effect of combination was lower than the effects of substances applied alone. Neither hyperthermic effect of leptin nor hypothermic effect of GABA_B-agonist occurred when leptin was applied just prior baclofen. *In vivo* effects determined were in correlations with *in vitro* changes of neuronal response characteristics observed in rat PO/AH neurons. Leptin increased dose-dependently tonic activity (firing rate) in all type of PO/AH neurons, but decreased temperature sensitivity (temperature coefficient, TC) in warm-sensitive neurons. There was not synergism between leptin and GABA_B-antagonist or GABA_B-agonist, when they were applied simultaneously. Our results are step of understanding the complicated mechanisms and interactions on the level of central temperature controller – the neurons of the preoptic area/anterior hypothalamus (PO/AH).

Scientific presentations and publications:

- Todorov I, Christov M, Stanoeva K, et al. Leptin and GABA interactions on body temperature of rats. *Pharmacia* 2013; 60(1): 3-7.

- Yakimova KS. Effects of Leptin on rat hypothalamic neurons. *Reg Pept* 2013; 178
- Todorov I, Christov M, Yakimova K. *In vivo* and *in vitro* effects of leptin, GABA_B-antagonist and GABA_B-agonist on thermoregulation in rats. XII International Congress of Medical Sciences, Sofia, 09-12 May 2013; *Tribuna Medica* 2013, 65(1):Abstr 50.
- Todorov I, Christov M, Yakimova K. Effects of separate and combine administration of leptin, GABA_B-antagonist and GABA_B-agonist on body temperature of rats. 14th International Congress for Medical Students and Young Health Professionals, Cluj - Napoka, Romania, 16-19 May 2013.
- Todorov I, Christov M, Yakimova K. Effects of separate and combine administration of leptin, GABA_B-antagonist and GABA_B-agonist on body temperature of rats. 24th European Students' Conference, Berlin, Germany, 03 -07 September 2013.

Contract 21/2012 Genotype-phenotype corellations in eurodegenerative diseases with parkinsonism

Leading scientist: Prof. d-r Latchezar Dinchov Traykov, MD, PhD, DSci

Research team:

- Assoc Prof Margarita Raycheva, PhD
- Dr Shima Mehrabian, MD, PhD
- Dr Maria Petrova, MD, PhD
- Dr Yavor Zhelev, MD, PhD
- Dr Radka Pavlova, MD, PhD student
- Dr Silviya Skelina, MD, PhD student
- Kalina Mihova, MF
- Assoc prof. Radka Kaneva, PhD
- Assoc prof. Olga Zhivanova Belcheva, PhD

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Neurology

RESULTS: *APOE* $\epsilon 4$ allele had significantly higher frequency in Late-onst Parkinsons disease (LOPD). *APOE* $\epsilon 2$ allele had significantly higher frequency in Parkinson Plus syndromes. *APOE* has an effect in late-onset parkinsonism, with higher affinity of *APOE* $\epsilon 2$ allele to thaupathies and *APOE* $\epsilon 2$ allele – to sinucleinopathies. *APOE* did not act as a major age-at-onset modifying factor. *APOE* $\epsilon 4$ allele showed association with more severe upper limbs bradykinesia, speech impairment, postural instability, wearing off and freezing phenomen and suggests more prominent dopaminergic and cholinergic depletion. The characteristics of the dopa-induced movement disorders showed higher affinity of *APOE* $\epsilon 4$ allele to the presynaptic dopaminergic neurons of substantia nigra. *APOE* $\epsilon 4$ allele showed also association with higher tendency for symptoms of autonomic dysfunction, day time sleepiness, depression, delusions, hallucinations, euphoria. The results suggest more diffuse spreadment of the pathologic process. *APOE* $\epsilon 4$ allele showed more severely impaired gobal cognitive functioning with affection of executive functions, attention, short term memory, language abilities and constructive praxis.

Scientific publications and presentations:

- Pavlova R, Kaneva R, Petrova M, et al. Clinico-genetic correlations in neurodegenerative disease with parkinsonism – Parkinson`s disease. *Bulgarian Neurology* 2012; 1, 10-12.
- Pavlova R, Kaneva R, Petrova M, et al. Clinico-genetic correlations in neurodegenerative disease with parkinsonism – Atypical Parkinsonian syndromes. *Bulgarian Neurology* 2012; 1, 5-9.
- Pavlova R, Petrova M, Zhelev Y, et al. APOE ϵ 4 allele and neuropsychiatric changes in patients with late-onset Parkinson`s disease. *Neurology and psychiatry* 2013; 3, 5-9.
- Pavlova R, Petrova M, Zhelev Y, et al. APOE ϵ 4 allele and motor symptoms in patients with late-onset Parkinson`s disease. “Medical review” 2013.
- Pavlova R, Petrova M, Mehrabian S, et al. APOE ϵ 4 allele and non-motor symptoms in patients with late-onset Parkinson`s disease. *General Medicine* 2013.
- Pavlova R, Mehrabian S, Skelina S, et al. Characteristics of the parkinsonian syndrome depending on the APOE genotype. *Neurology and Psychiatry* 2013.
- Pavlova R, Mehrabian S, Petrova M, et al. Cognitive, neuropsychiatric and motor features associated with *APOE* epsilon4 allele in a sample of Bulgarian patients with late-onset Parkinson`s disease. *Parkinsonism and related disorders. Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014 Nov;29(7):614-9.
- Traykov L. (Ed). *Early diagnosis of dementia in neurodegenerative diseases.* Sofia, 2012.
- Skelina S, Pavlova R, Grigorova O, et al. Mild cognitive impairment in Multiple system atrophy. (2012) In: 22th ENS meeting, 9- 12 June, Prague, Czech Republic

Contract 28/2012 Effect of the neuropeptide angiotensin II on changes in spatial memory, circadian rhythm of depressive states and water-salt metabolism in kainate model of temporal lobe epilepsy in Wistar rats

Leading scientist: Prof. Dr Alexander Gueorguiev Stoynev, MD, PhD, DSci

Research team:

- Petya Markova
- Valentin Lozanov
- Assoc. Prof. Jana Chekalarova, PhD
- Assist. Prof. Daniela Pechlivanova

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Department of Pathophysiology

RESULTS: Angiotensin II (AngII) participates in the regulation of water-salt balance, circadian rhythms, learning and memory, the development of anxiety and depression and seizures in acute experimental models. This project aimed to establish the effect of Ang II on status epilepticus (SE)-induced changes in spatial memory, water-salt balance and circadian rhythm of depressive-like behavior in Wistar rats with kainate (KA)-induced temporal lobe epilepsy. The results showed that the diurnal rhythm, characterized with increased motor activity and reduced anxiety during the dark phase, was abolished after chronic (28 days) infusion of Ang II. Epileptic rats developed reduced anxiety, which further was reduced during the light phase after treatment with Ang II. Ang II-treated controls showed a diurnal inversion of depressive-like behavior. KA-induced epilepsy provoked a depressive

state during the resting light phase - an effect that was enhanced after treatment with Ang II. Ang II significantly increased the number of errors, but does not eliminate their reduction in the course of learning process when it was tested for the effects on spatial memory. KA-induced epilepsy caused amnesia and aggravated the learning process. Ang II-treatment of the epileptic rats did not cause significant changes in impaired spatial memory and learning. Status epilepticus (SE) led to a dramatic decrease in body mass associated with decreased intake of food and water during the first week. Treatment with Ang II after SE aggravated this effect. A compensatory increase in food and water intakes together with a sodium and chlorides retention until reaching the starting weight, was observed two weeks after the SE. During this critical period, treatment with Ang II led to an increased excretion of urine and electrolytes in rats with KA-induced SE.

Contract 38/2012 Immunocytochemical study of glia in retina of lower vertebrates

Leading scientist: Prof. Dr. Liliya Alexandrova Vitanova, MD, Ph.D. D.Sci.

Research team:

- Assoc. Prof. Petia Kuppenova, MD, Ph.D
- Aneta Andreeva – student
- Christina Mincheva – student

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Physiology

RESULTS: Purinergic signaling is represented in both peripheral and central nervous system (CNS), and in retina in particular which may be regarded as a part of CNS. While relatively well studied in mammalian retinae, little is known about it in lower vertebrate retinae. That's why the aim of present study was to investigate, using immunocytochemistry, the distribution of purinoreceptors P2X in frog and turtle retinae which are appropriate models of the brain neuron-glia interactions. The results showed wide-spread expression of all seven purinoreceptors P2X1-7 in both frog and turtle retinae. They were predominantly expressed in Müller cells, the principal glial cells in the retina. All structures typical of Müller cells: the outer and the inner limiting membranes, the cells bodies in the inner nuclear layer, the radial processes in the inner plexiform layer (IPL), and the so called endfeet (frog) or the orthogonal arrays of particles (turtle) in the ganglion cells layer were stained. The colocalizations between P2X1-7 and Vimentin proved that the immunostaining was in the Müller cells. In addition to the glial staining, a neuronal staining was also evident expressed by fine puncta in the inner and outer plexiform layers. Some cell bodies of horizontal and ganglion cells were stained as well. The results obtained show that the purinergic P2X receptors contribute significantly to neuron-glia signaling in retina of lower vertebrates.

Scientific publications and presentations:

- Vitanova L, Kuppenova P. Ionotropic purine receptors P2X in frog and turtle retina: an immunocytochemical study. 37th Congress of International Union of Physiological Sciences. Birmingham, UK, 21 – 26 July 2013.

Contract 39/2012 Association study of candidate genes from GWAS studies CACNA1C и ANK3 in patients with bipolar affective disorders in the Bulgarian population**Leading scientist:** Prof. Vihra Krumova Milanova, MD, PhD, DSci**Research team:**

- Assoc Prof. Radka Kaneva, PhD
- Mina Ivanova, PhD student
- Assist Prof. Katerina Akabalieva, MD
- Assoc Prof Vessela Stoyanova, MD, PhD

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Psychiatry

RESULTS: The current association study is a replication attempt for two of the major bipolar disorder (BD) genes identified through GWAS, ANK3 and CACNA1C. Both case-control and family-based association groups were collected and analysed. The sample consisted of 314 cases with BD and 115 with major depressive disorder (MDD) and 205 healthy controls. The family association study included 119 Bulgarian families and 56 of Roma origin. The probands were assessed with SCAN and DIP and neurocognitive tests were applied in 71 patients. After written informed consent was received, DNA was isolated and genotyped for two SNPs, rs9804190 at the 3' and rs10994336 at the 5' end of ANK3, and rs1006737 in CACNA1C, using the TaqMan™ method (Applied Biosystems). All genetic analyses were conducted using PLINK under two affection status models. Family based association was evaluated using transmission disequilibrium test (TDT), DFAM analysis as well as haplotype based TDT analysis. In the case-control sample no significant association signals have been found. The TDT and DFAM analysis under the broad phenotype definition showed significant results for rs9804190 ($p=0.01$) and suggestive for rs10994336 in ANK3 gene ($p=0.06$). It was shown that the contribution for the TDT comes mainly from the paternally transmitted alleles.

Scientific publications and presentations:

- Kaneva R, Ivanova M, Christova T, et al. Association analysis of ANK3 and CACNA1C gene variants in Bulgarian affective disorder patients. World Congress Psychiatric Genetics, Boston, USA, 17-21 October, 2013

Contract 30/2012 Culturing of chondroblasts in vitro**Leading scientist:** Assoc. Prof. Vassil Dontchev Dontchev MD, PhD**Research team:**

- Assoc. Prof Boycho Landzhov MD, PhD
- Evelin Hayvazov MD
- Stefan Vasev MD
- Prof. Spiro Konstantinov MD, PhD
- Prof. George Momekov PhD
- Elena Stefenova, student
- Jochana Ilieva, PhD student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. Anatomy, Histology and Embryology,

RESULTS: On the first day after the cultivation of cells a small number of which had a spherical shape. Rarely found cells with elongated and start sprouting. Not very often we saw group of cells. Fifteenth - twentieth day cell prolonged appearing growths of different sizes and achieve a high density monolayer. The cell cultures of cells from a chondrosarcoma cell line SW 1353 were elongated with a spindle or a cylindrical shape. It did not change significantly over time. The number of passages of the cells did not affect their shape. For about a week, reaching a high density monolayer. The addition of various substances to the medium resulted in a change in the growth and development of cells. Positive influence of high concentrations of glucose and fetal serum. After staining to demonstrate the proteoglycans in the cells of a chondrosarcoma cell line was observed in red-colored granules, localized around the nucleus of the cell. Sometimes these clusters of pinkish-red granules were observed in the periphery or extracellular. The passage of the cells does not reduce the shaded area. In primary chondrocytes were also found, but with fewer cells. Repeated passage of cultures led to a decrease in the number of cells positive for proteoglycans areas. Cells from chondrosarcoma cell line secreted collagen type 2. This secretion did not change over time. Primary chondrocytes also separated collagen type 2, but after the first passage the collagen quantity progressive decreases, until complete disappearance.

Scientific publications and presentations:

- Hayvazov E, F Vasev, S Konstantinov, et al. Culturing of chondrocytes in vitro. V-th Balkan Congress Arthroscopy, Sports Traumatology and Knee Surgery. Sofia. 10 -12 October. 2014

Contract 36/2012 Changes in the organization of the nuclear lamina and the distribution of nuclear pore complexes at different stages of *in vitro* maturation of mouse oocytes

Leading scientist: Assoc. Prof. Dimitrina Kirilova Dimitrova-Dikanarova, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Stefka Delimitreva, PhD
- Assoc. Prof. Maya Markova, PhD
- Assoc. Prof. Ralitsa Zhivkova, PhD
- Assist. Prof. Venera Nikolova
- Assoc. Prof. Rumén Dimitrov
- Ekaterina Grigorova, student

Organization unit: M –Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Biology

RESULTS: In the present study, we detected by immunocytochemical methods the changes in nuclear lamina organization and distribution of nuclear pore complexes during meiotic maturation of mouse oocytes. For this purpose, we performed epifluorescence for lamins B and A/C and nucleoporin NUP160 at different stages of *in vitro* maturation. In early GV (germinal vesicle), all three proteins were localized in the nuclear envelope. After karyosphere formation, they were also found in the most condensed chromatin domains. During GV breakdown, lamins were detected only in the karyosphere, with lamin B (but not lamin A/C) even penetrating its interior. Nucleoporin showed identical distribution with lamin A/C. At metaphase I and II, lamin B colocalized with spindle fibers, lamin A/C was found surrounding the spindle and throughout the cytoplasm, and nucleoporin was concentrated

around spindle poles. These results suggest that oocytes, unlike somatic cells, possess mechanism for retention of lamins in the vicinity of meiotic spindle and for targeting nucleoporin to the sites of future nuclei. Such control of intracellular distribution of nuclear envelope components may be needed for the successful nuclear reassembly in telophase because of the large volume of oocytes and the severe consequences of eventual errors in meiotic chromosome organization.

Scientific publications and presentations:

- Nikolova V, Chakarova I, Markova M, et al. Changes in localization of lamins B and A/C during meiotic maturation of mouse oocytes. *Embryologia (Sofia)*, 2013.
- Markova M, Nikolova V, Chakarova I, et al. Involvement of cytokeratins and vimentin in mouse oocyte meiotic rearrangements. XXI National Congress of the Bulgarian Anatomical Society with international participation. Sofia, May 31 – June 2, 2013, pp. 91-92.
- Nikolova V, Delimitreva S, Zhivkova R, et al. Cytoskeletal changes during mouse oocyte maturation revealed by a variation of nuclear matrix and intermediate filaments (NM-IF) extraction. XXI National Congress of the Bulgarian Anatomical Society with international participation. Sofia, May 31 – June 2, 2013, pp. 92-93.

Contract 49/2012 Evaluation of the influence of different genes on the predisposition and development of gout

Leading scientist: Veneta Dimitrova Paskaleva - Pejcheva., MD

Research team:

- Assoc. Prof. Veneta Paskaleva – Pejcheva, MD, PhD
- Pavina Pavlova, MD
- Prof. Zlatmir Kolarov, MD, PhD
- Yana Zdravkova, MD
- Prof. Draga Toncheva, MD, PhD
- Desislava Nesheva

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of medicine, UMHAT “St. Ivan Rilski”

RESULTS: In order to achieve the aim of the project we used a comparative analysis of the mean value of Ct of patients with gout and healthy persons. According to the instructions, the smaller the value is, the earlier the gene expression starts. Analyzing the data came the result of overexpression of NOD2, NLRP3, IL1 β , MYD88, P2rx7, NF κ B, CASP5, TRAF1, IRAK1 and underexpression of PYCARD. The overexpression of NOD2, CASP1 AND IL1 β in the evaluated population is not statistically significant ($p > 0.05$). The difference between the gene expression levels of the other evaluated genes is statistically significant. The comparative analysis between gout patients and healthy population shows great differences. This is not surprising having in mind the new data on the pathogenetic mechanisms of acute gout. The results can be helpful in the treatment of gout patients. According to ACR-2012 initiating urate lowering therapy should start after at least two crises. The information of gene overexpression in a certain individual can serve as a reason for earlier initiation of treatment and thus decreasing the risk of further complications of the disease.

Contract 24/2012 Investigation of association between polymorphisms in 8 candidate-genes and etiology and progression of idiopathic scoliosis in Bulgarian patients**Leading scientist:** Assoc. Prof. Alexey Slavkov Savov, PhD**Research team:**

- Prof. Ivo Kremensky, MD, PhD, DSci
- Assoc. Prof. Radka Kaneva, PhD
- Assist. Dobrin Dikov, MD
- Assist. Milka Dikova, MD
- Assist. Assen Djerov, MD
- Assist. Dimitar Lashkov, MD
- Assist. Irena Bradinova, MD, PhD
- Svetla Todorova Nikolova, PhD student

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Obstetrics and Gynaecology

RESULTS: Our study confirmed the association between 4 functional polymorphisms in 3 candidate-genes (*IL-6*, *MMP-3*, *ESR1*) and the etiology of idiopathic scoliosis in Bulgarian patients ($p < 0.05$). A tendency to association between a promoter polymorphism in *TPH1* and the etiology of idiopathic scoliosis in Bulgarian patients was found. The role of 2 candidate-genes for idiopathic scoliosis in Caucasian population (*IL-6* и *MMP-3*) and 2 candidate-genes for idiopathic scoliosis, investigated in Chinese population (*ESR1* и *TPH1*) was confirmed. In this way confirmatory and novel information for the genetic predisposition to idiopathic scoliosis in Bulgarian patients was obtained. The early diagnosis and accurate therapy are of utmost importance for scoliosis treatment. The clinical classification systems of idiopathic scoliosis insure base for therapeutic algorithms, including non-operational treatment or surgery. The identification of molecular markers with prognostic and diagnostic value is an approach for the early detection of scoliosis that would permit prophylaxis and early stage treatment of the patients with the least invasive procedures.

Scientific publications and presentations:

- Nikolova S, Dikova M, Dikov D et al. Association between CHD7 and IL-6 gene polymorphisms and idiopathic scoliosis in Bulgarians: A pilot study. Annual Spine experts group meeting and Slovenia 2012 Spine symposium. Ljubljana, Slovenia, Nov. 29th and 30th, 2012. Abstract. Page 66.

Contract 33/2012 Studying the molecular basis of hereditary spastic paraplegia with autosomal recessive type of inheritance by clinical and genetic investigation of Gypsy/Roma patients from Bulgaria**Leading scientist:** Assoc. Prof. Albena Kirilova Jordanova, PhD**Research team:**

- Prof. Ivailo Tarnev, MD, PhD, DSci
- Prof. Vanyo Mitev, DM, PhD, DSci
- Assit. Prof. Albena Andreeva, PhD

- Daliya Kancheva, PhD student
- Ognyan Kamenov
- Nina Valcheva, MedRes NV, Ltd.

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: HSP are a group of clinically and genetically heterogeneous neurodegenerative disorders characterized by progressive spasticity and weakness of lower limbs. In order to better tackle the genetic heterogeneity of HSP, we are studying Bulgarian Gypsy/Roma families with this disorder. Gypsies share unique features as an isolated population, like high degree of inbreeding and decreased genetic heterogeneity. The HSP families in our DNA bank were extended with 84 additional individuals and a new family was collected. The dominant and sporadic HSP families were screened for mutations in the spastin gene, the most common cause of dominant HSP. We identified a splice site mutation in one patient. The screening of the most frequent recessive HSP gene yielded the p.L78X mutation found in 8 HSP pedigrees. The same mutation was reported in HSP patients from Spain and Italy. We identified a common haplotype shared between all families, suggesting a founder effect. Importantly, the p.L78X mutation caused the HSP phenotype in both homo- and heterozygous state. Genotype-phenotype correlation study of over 70 Gypsy individuals with a homogeneous genetic background allowed characterizing the p.L78X penetrance and phenotype expressivity. Our findings broaden the clinical spectrum of paraplegin mutations, provide strong evidences favoring the dual nature of molecular defects in this gene, and allow establishing diagnostic and counseling guidelines for Gypsy HSP patients.

Scientific publications and presentations:

- Andreeva A. Phenotypic characteristics and genotype-phenotype correlations of hereditary spastic paraplegias. PhD thesis. Sofia, 2013.
- Andreeva A, Chamova T, Kancheva D, et al. Founder mutation in the paraplegin gene in Gypsy/Roma families from Bulgaria – genotype-phenotype correlations. National neurology congress 2013, May 16-19, Zlatni Pyasaci, Bulgaria.
- Kancheva D, Andreeva A, Chamova T, et al. Founder SPG7 mutation causing hereditary spastic paraplegia in Gypsies – clinical and genetic considerations. European Human Genetics Conference, June 8-11, 2013, Paris, France, Vol 21, Supplement 2, p.223, P08.45.

Contract 37/2012 Investigation of cytokeratin and vimentin intermediate filaments in polycystic ovaria (PCOS)

Leading scientist: Prof. Dr. Iliya Tsvetanov Vatev, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Ralitsa Zhivkova, PhD
- Assist. Prof. Mariana Panevska, MD, PhD
- Assoc. Prof. Stefka Delimitreva, PhD
- Assoc. Prof. Maya Markova, PhD
- Assist. Prof. Venera Nikolova
- Assist. Prof. Karela Mainhard, MD, PhD

- Ekaterina Grigorova, MSc, SU “Kl. Ohridski”

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Biology

RESULTS: Despite of the importance of cytoskeletal proteins for ovarian function and pathology, very few studies have addressed the presence and distribution of these proteins in polycystic ovaries. We investigated sections of human polycystic ovarian tissue for vimentin and a set of cytokeratins by epifluorescence. The studied proteins showed strong colocalization. Positive reaction was detected in two main ovarian compartments: with weak intensity in follicular cells and very strong in perinuclear position in oocytes of primordial follicles. Epifluorescent study of the oocytes from primordial follicles allowed us to identify the immunopositive structure in oocytes as Balbiani body, a transient organelle responsible for establishing oocyte polarity and ooplasm gradients in nonmammalian vertebrates. Our results suggest functional interaction of different types of cytoplasmic intermediate filament proteins in polycystic ovaries and a possible importance of the Balbiani body for human oogenesis in norm and pathology. The observed regularly-shaped granular structure in oocytes from primordial follicles of ovarian sections with polycystosis corresponds to the Balbiani body. The unusual organization of the Balbiani body could be a characteristic of primordial follicles in cases of ovarian polycystosis. Further studies on the subject are necessary for clarification of the importance of the obtained results.

Scientific publications and presentations:

- Zhivkova R, Panevska M, Delimitreva S et al. Investigation of cytokeratin and vimentin intermediate filaments in polycystic ovaries (PCOS) – presence and specific structure of Balbiani body in primordial follicles. *Akush. Gynaecol.* (Sofia), 2013.
- Zhivkova R, Markova M, Nikolova V, et al. Balbiani body is present in oocytes of patients with ovarian polycystosis and reacts for intermediate filaments and F-actin. 21st National Congress of the Bulgarian Anatomical Society, Sofia, Bulgaria, May 31 – June 2, 2013, p. 96.

Contract 52/2012 Clinical-genetic study on FOXP1 mutation frequency in clinically diagnosed Rett syndrome patients

Leading scientist: Prof. Radka Stephanova Tincheva-Yordanova, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Albena Todorova, PhD
- Tihomir Todorov, PhD, GMDL Genica
- Savina Tincheva, GMDL Genica
- Prof Vanyo Mitev, MD, DSci

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of medicine, Hospital for Active Treatment of Pediatric Diseases

RESULTS: A group of 37 Rett syndrome (RTT) patients were previously screened for MECP2 and CDKL5 genes mutation. In 18 patients a MECP2 mutations were detected. The rest of the patients were reclassified according the last classification of epilepsy disorders and international RTT criteria. FOXP1 mutation was detected in 1 patients (1/5- 20%) from the congenital (Rolando) RTT patients group. The *de novo* mutation c.406G>T, p.Glu136* leads to premature codon termination in the N-terminal domain of the protein. In this region only frameshift mutations were reported, so this is the

first N-terminal FOXP1 nonsense mutation detected in RTT patient. The clinical data of the different N-terminal FOXP1 mutation are similar, which is most probably due to nonsense-mediated mRNA decay of the FOXP1 RNA transcript. Nevertheless, the mutation is interesting because this is the first nonsense mutation in this domain. This clinical case is an example for the constant need for classification and revision of the RTT clinical symptoms, according to the up to date RTT criteria and atypical RTT syndrome classification. This allow precise molecular-genetic testing algorithm to be performed.

Scientific publications and presentations:

- Kirov A, Litvinenko I, Todorov T, et al. FOXP1 related congenital Rett syndrome variant in Bulgarian patient. Neurogenetics 2013.
- Kirov A, I Litvinenko, T Todorov, et al. (2013) Congenital RTT variant in a Bulgarian patient, caused by mutation in FOXP1 gene. Eur J Hum Genet, 21(Suppl 2): 171, P05.064, ESHG Conference, May 28 - 31, 2011, Paris, France.

Contract 27/2012 Metabolomic analysis of saliva and dental biofilm in children with a different oral pathology

Leading scientist: Prof. Maya Rasheva Rashkova, PhD

Research team:

- Valentin Lozanov
- Dr. Nadezhda Mitova
- Silviya Ruseva
- Anelia Mateva

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Pediatric Dentistry

RESULTS: Metabolomic analysis of saliva studies the changes in concentration of the various metabolic products in a dynamically changing liquid oral environment that are associated with genetic, biological processes, or changes in the oral and environments. Aim of the study. To investigate the diagnostic and prognostic value of metabolic end products of fat and protein metabolism in saliva in children. For this purpose were developed two research tasks. (1) Study of the metabolic products of fat and protein metabolism in the saliva of 50 children with a different oral pathology (2) study of the effects of topical fluoride remineralizing and prophylactic procedures on the end products of fat and protein metabolism in saliva (in vivo clinical trial - 20 children). For the first time in Bulgaria we isolated low-molecular products of fat and protein metabolism in the saliva of children using the high performance liquid chromatography in combination with a high-resolution mass spectroscopy (LC MS / MSn). Analyses were performed by a hybrid LTQ Orbitrap ® Discovery mass spectroscopy system. Were used analytical methods that were originally developed in the laboratory "Analysis and synthesis of biologically active substances" at the Department of Medical Chemistry and Biochemistry. For the first time we isolated and determined the concentrations of most of the fatty acids and amino acids in saliva and studied the relationship between these metabolic products and oral pathology. The relative stability of the fat and protein metabolites in the saliva was proven despite effects of fluorine and remineralizing products and carbohydrate-attack on the oral environment.

Scientific publications and presentations:

- Rashkova M, N Mitova, et al. Metabolomic analysis of saliva - products of fat metabolism in saliva and oral pathology in children. Problems of dental medicine 2013.

Contract 32/2012 Screening of plant extracts for caspase inhibitors

Leading scientist: Assoc. prof. Kiril Lubenov Naydenov, DSc

Research team:

- Prof. Vanio Mitev PhD, DSci
- Valentin Lozanov
- Silviya Ruseva, PhD student
- Anelia Vasileva
- Antoniya Isaeva

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical chemistry and biochemistry

RESULTS: In the course of implementation of the project was developed and experimentally tested the hypothesis that individual substances from the group of antioxidants affect caspase activity. It was studied the effect of the 29 individual substances, representatives of different classes of antioxidants in terms of caspases 1, 3, and 8, that belonging to the three major groups of caspases: activators of cytokines (caspase 1), initiator (caspase 8), and effector (caspase 3) caspases. The results strongly confirmed our working hypothesis that antioxidants affect caspase activity. All antioxidants tested have an activating effect of caspase 1, which is involved in the regulation of cytokine -mediated inflammatory processes. The observed effects are probably due to the influence of the active conformation of the. All tested antioxidants have inhibitory effect of caspase. In case of caspase 8 have observed strictly individual efekts some antioxidants are inhibitors and other are activators of the enzym. The main conclusions on the base of obtainedresults is that antioxidants can actively participate in the regulation of mechanisms of apoptosis in cells by inhibiting and / or activating caspases.

Contract 12/2012 Studies on the medical-biology aspects of male infertility

Leading scientist: Prof.Iordanka Velikova Ouzounova, MD

Research team:

- Dr. Simeon Rangelov
- Prof. Igor Babyuk, University Kiev
- Prof. Petya Tzvetkova
- Iliana Ilieva

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medecine, Dept. of Urology

RESULTS: Data from the carried out studies on qualitative changes in spermatogenesis, Light and electron microscopic characterization of changes in testicular tissue demonstrated the degree of disruption of the spermatopoetic gonad function, occurred as a result of various etiologic nuisances. Results give a clear idea of the level of the spermatogenetic activity in the individual seminiferous

tubules. We proved that degenerative changes in the testicular tissue are particularly pronounced in the seminiferous tubules, less in the basal membrane (37.72%) and in the interstitial space (34.28%). Changes in the interstitium may be a consequence or caused by the changes in the seminiferous tubules. During the growth phase we observed 39% percentage of apoptotic cells spermatogenetic line. There are even smaller percentages of apoptotic spermatocytes. We found also an elimination of germ cells with defects that occur during spermatogenesis. On the basis of the obtained above results, in congenital, vascular and inflammatory pathology of the male reproductive system we proved the extent of preserved reduced and missing individual fertility.

Scientific publications and presentations:

- Tzvetkova P, Ouzounova I, Rangelov S, et al. Spermatogenesis interrupted at level spermatocytes and male fertility. *Andrology*, 2012;21(3):3-6.

Contract 6/2012 Study on the role of *Polyomavirus hominis 2* (JC virus) for development of primary brain tumours in children

Leading scientist: Assoc. Prof. Asen Venceslavov Bussarsky, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Asen Bussarsky, MD, PhD
- Dilyan Ferdinandov, MD, PhD
- Iliya Tsekov, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery

RESULTS: The current study continues the research concerning the role of the *Polyomavirus hominis 2* (JC virus) infection for development of primary brain tumours. Brain tissue samples from 16 patients of age under 18 years, that were operated for conditions different than primary or metastatic tumours were collected and tested. Thus, a control group was established and the obtained results were compared to the previous data from preceding studies concerning the topic. One positive sample (1 out of 16) was documented, while previous studies showed JCV non-productive infections in four (4 out of 16) patients with brain tumours. Although the groups are small in size, the comparison between the results contributes for clarification of the discussed hypothesis. The single positive sample in the control group does not exclude the possibility that an oncogenic pressure is put on the affected glial cells. The JCV positive sample from non-malignant brain tissue requires further in depth studies in order to elucidate if “healthy” brain tissue is already infected. A hit-and-run mechanism of the viral infection might be related to our finding or it might be a random variation. In any case these studies need to be continued.

Scientific publications and presentations:

- Ferdinandov D, Tsekov I, Georgiev K, et al. Oncogenic potential of JC virus – from the experimental models to the clinical practice. XXI National neurosurgery conference, Golden Sands, Varna, 25-28 october 2012, p. 52-53.
- Simeonov P, Eftimov T, Tsekov I, et al. JC virus – factor for induction and development of primary brain tumours. XXI National neurosurgery conference, Golden Sands, Varna, 25-28 october 2012 p. 37-38.

Contract 34/2012 Factors associated with the outcome of *Helicobacter pylori* infection and the influence of non-antibiotic agents on *H. pylori* and some anaerobic bacteria.**Leading scientist:** Prof. Lyudmila Boyanova Georgieva, MD, PhD, DMSc**Research team:**

- Prof. Lyudmila Georgieva, MD, PhD, DMSc
- Galina Gergova, MD
- Daniel Yordanov, MD
- Assoc. prof. Rumyana Markovska, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of medical microbiology

RESULTS: In the presence of contradictory prior results, it was found that the neuraminidase is not an important virulence factor of *H. pylori*. The *hom B* gene was not proven as a good predictor of clinical outcome of *H. pylori* infection. Geographical and age prevalence of *hom* genes are, however, of interest and should be further explored. The simplified comparative screening assay method can be used for preliminary comparing by the reduction of $\geq 8 \times 10^4$ the activities of many non-antibiotic agents against a variety of test strains. As the comparative screening assay, the agar-well diffusion and microscopical methods showed that the most active agents against *H. pylori* were the green tea, St. John's wort and rooibos herbal infusions, therefore these deserve further investigation. The infusions exhibited a weak activity against the anaerobic strains. By ^{13}C urea test, it was found that the prevalence of *H. pylori* positivity was lower in patients who consume honey or green/black tea at least 1 day per week compared to the other patients. Frequent consumption of onions (≥ 5 days per week) was a favorable factor compared with the rare consumption. These dietary factors may be recommended as a step in controlling this common, lifelong infection.

Scientific publications and presentations:

- Boyanova L, Ilieva J, Gergova G, et al. Living in Sofia is associated with a risk for antibiotic resistance in *H. pylori*. A Bulgarian study. *Folia Microbiol (Praha)*. 2013
- Boyanova L, Gergova G, Mitov I. Bactericidal activity *in vitro* of three plant infusions on 44 clinical strains *Helicobacter pylori*, including those with double or triple resistance to antibiotics. *Bulgarian medical journal*. 2013; VII (№ 1): 54-57.
- Boyanova L, Ilieva J, Vladimirov B, et al. Diet factors and *Helicobacter pylori* positivity rate in untreated Bulgarian symptomatic adults. 11th National congress of clinical microbiology and infections of the Bulgarian Association of the microbiologists. Sofia, 9-11 May 2013.
- Yordanov D, Boyanova L, Andreev N, et al. Influence of diet factors on *Helicobacter pylori* infection in Bulgaria – seroprevalence of *H. pylori* and CagA immunoglobulin G. 11th National congress of clinical microbiology and infections of the Bulgarian Association of the microbiologists. Sofia, 9-11 May 2013.

Contract 61/2012 Study on pain and pharmacological modulation of inflammatory hyperalgesia by experimental model of osteoporosis**Leading scientist:** Prof. Mila Vassileva Vlaskovska, MD, PhD, DSci

Research team:

- 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

RESULTS: Osteoporosis is a slowly progressive disease characterized by low bone mass and increased bone fragility, currently attributed to various endocrine, metabolic and mechanical factors. Sufficient evidence suggests that pro-inflammatory cytokines have been implicated as primary mediators of the accelerated bone loss at menopause. The aim of our work was to study the development of inflammation in osteoporotic rats and to determine the changes in analgesic activity of widely used NSAIDs by genistein. The animal model of ovariectomy (OVX) was performed as commonly used in research on postmenopausal osteoporosis. Six months after ovariectomy and 2 months after treatment with genistein (2.5 mg/kg) inflammatory hyperalgesia was induced by intraplantar injection of 1% carrageenan. Spontaneous pain was assessed with incapitance analgesia meter. Hyperalgesia was measured by paw pressure test and heat plantar test. Edema was determined using a plethysmometer. Groups of control nonovariectomized (nonOVX), ovariectomized (OVX), OVX treated with genistein 2.5 mg/kg s.c, every other day (8 rats each) were treated with metamizol (100 mg/kg), ibuprofen (20 mg/kg). The results show that long term treatment of osteoporotic rats with genistein modulates the carrageenan-induced edema, increases the antiexudative effect of metamizol and ibuprofen. Changes in the weight-distribution ratio (incapitance test) were significantly greater after carrageenan-induced hyperalgesia. Genistein alleviated painful behavior and increased analgesic activity of metamizol in incapitance test. Our data demonstrate that long term treatment of osteoporotic rats with genistein enhances the analgesic activity of some NSAIDs.

Scientific publications and presentations:

- Ratkova M, Tsakova A, Surchev K, et al. Pharmacological modulation of inflammatory hyperalgesia in osteoporotic female rats, 12th International Congress of Medical Sciences, Sofia, 06-09.05.2013; Abstract book, p. 94.
- Ratkova M, Surchev K, Tsakova A, et al. Pharmacological modulation of inflammatory hyperalgesia in osteoporotic female rats, accepted to participate in the 8th EFIC Congress “Pain in Europe VIII”, Florence, Italy 09.10-12.10.2013.

Contract 35/2012 Molecular-genetical and microbiological investigation of invasive and respiratory *Streptococcus pneumoniae* isolates in post-vaccine era (after introduction of routine immunization with pneumococcal conjugate vaccine)

Leading scientist: Prof. Lena Petrova Setchanova, MD, PhD.

Research team:

- Alexandra Alexandrova
- Prof. Penka Perenovska, MD, PhD
- Assoc. Prof. Atanas Mangarov

- Assist. Prof. Daniela Atanasova

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Microbiology

RESULTS: Serotype distribution among 44 *S. pneumoniae* isolates in the last two years (2011-2013) was 47.7% for PCV7 serotypes, 34.1% for other vaccine serotypes and 18.2% for non-vaccine serotypes. The most commonly encountered serotypes were 19F (14 strains), 3 (8) and 19A, 14 and 6A (3 each). The proportion of PCV7 serotypes have decreased with 15% as compared to the pre-vaccine period, and have increased for other vaccine serotypes - 3, 19A и 6A with 12%, and with 4% for non-vaccine serotypes. In the last two years, the vaccine coverage of the pneumococcal conjugate vaccines - the PCV7, PCV10 and PCV13 was 33.3%, 38.9% and 77.8%, respectively for invasive infections, and among children with pneumococcal AOM was 56.2%, 56.2% and 87.5%, respectively. The most active antibiotics for pneumococci were levofloxacin (100%), ceftriaxone (93.2%). The lowest activity was encountered for antibiotics: penicillin V (oral) - 59.1% resistant isolates; trimethoprim-sulfamethoxazole (59.1%); erythromycin (47.7%); tetracycline (45.4%) и clindamycin (36.4%). In 2011-2013 predominated three multi-drug resistance serotypes: 19F, 14 and 19A. Pathogenic bacteria among 95 children aged 1 month to 11 years with acute otitis media (AOM) were isolated in 55.8%. The most frequently isolated pathogens from children with AOM were *S. pyogenes* (39.6%), followed by *S. pneumoniae* and *S. aureus* (17% each), and nontypable *H. influenzae* (9.4%). After comparing of AOM pathogens in both periods pre- and post-introduction of pneumococcal conjugate vaccine, we showed that proportion of pneumococcal AOM have decreased from 47.6% to 17%. Also, the frequency of nontypable *H. influenzae* have decreased from 27.6% to 9.4%. Genotyping of 21 erythromycin-resistant *S. pneumoniae* (ERSP) out of 44 isolates have shown that the most prevalent macrolide resistance genotype was *erm(B)* gene (76.2%), followed by *mef(E)* gene (23.8%). Among 30 multi-drug resistant serotype 19A *S. pneumoniae*, 16 (53.3%) had common PFGE pattern and they represented a unique cluster - type C, with three subtypes C₁, C₂, and C₃ and had common origin.

Scientific publications and presentations:

- Setchanova L, Alexandrova A, Mitov I, et al. The Group for Microbiological surveillance of pneumococci. Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Isolates in Bulgaria before the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine. J Chemother. 2012; 24 (1):12-17. (IF₂₀₁₂ - 0. 825)
- Boev I, Setchanova L, Stoicheva M, et al. A case of serotype 6A *Streptococcus pneumoniae* meningit in a child immunized with pneumococcal conjugate vaccine. Medinfo 2012; XII (10):24-25.
- Setchanova L, Kostyanov T, Alexandrova A, et al. Microbiological characterization of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* isolates as primary causes of acute otitis media in Bulgarian children before the introduction of conjugate vaccines. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2013;12:6. (IF₂₀₁₂ - 1.62)
- Setchanova L, Nashev D, Kantarjiev T, et al. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae* in Bulgaria: serotypes, antimicrobial resistance and vaccine covarige. антимикробна резистентност и ваксинално покритие. IX National Congress of clinical microbiology and infections of Bulgarian association of Microbiologists. Plovdiv, April 28-30, 2011, Abstract book: p 14-15.

Contract 43/2012 Evaluation of coinfection frequency of patients with proven *Chlamydia trachomatis* infection and other socially significant sexually transmitted diseases like *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* and *Ureaplasma parvum*

Leading scientist: Prof. Aleksey Yordanov Alekseev, PhD

Research team:

- Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSci
- Assoc. Prof. Albena Todorova, PhD
- Anita Cvetkova, PhD student
- Mihaela Lukova, PhD student
- Teodora Stoycheva, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Chemistry and Biochemistry

RESULTS: Chlamydia, mycoplasma, ureaplasma and gonorrhoea are among the most common genital infections and diagnostics, prophylaxis and treatment is of great social importance. This is the first study of the frequency of co-infection of *Chlamydia trachomatis* positive patients with other sexually transmitted diseases in Bulgaria. High frequency of co-infection (65.7%) of patients with proven chlamydiosis was investigated, significantly higher than the single infection frequency (20%). We observed highest co-infection frequency of *Chlamydia trachomatis* with ureaplasma - *Ureaplasma urealyticum* – 37.1% and *Ureaplasma parvum* – 40%. High multiple infection frequency with more than two different pathogens was also found. Furthermore, the distribution of co-infection with different microorganisms differs between male and female patients. When multiple infection is not clinically recognized, but only one of the existing pathogens is found, a specific treatment restricted only to the given pathogen is held, which leads to propagation of asymptomatic infection threatening patients health. High prevalence of co-infection with different sexually transmitted diseases in Bulgarian population found in this study is a prerequisite for prophylactic examination for a target group of pathogen microorganisms, when a specific clinical manifestation is observed or infection with one of the studied microorganisms is established.

Contract 54/2012 Molecular studies and epidemiological typing of clinically significant isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*, isolated from hospitalized patients

Leading scientist: Prof. Ivan Gergov Mitov, MD, PhD, DSci

Research team:

- Assoc. Prof. Temenuga Stoeva, MD, PhD
- Assoc. Prof. Romyana Markovska, MD, PhD
- Assoc. Prof. Tanya Strateva, MD, PhD
- Assoc. Prof. Kalinka Bozhkova, MD, PhD
- Assist. Prof. Milena Bozhkova, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Microbiology

RESULTS: A total of 148 clinical isolates (incl. one from hospital environment) of *S. maltophilia* collected in a period 2007 – 2012 from different wards in Pleven University Hospital and 3 hospitals in

Varna, were studied. Isolates were genotyped by RAPD. PCR was performed to detect the presence of genes, encoding ESBLs from different groups in sixty isolates with positive double-disk synergy test. Ninety eight *S. maltophilia* isolates (66%) were considered sporadic isolates showing unique RAPD profiles. The environmental isolate also demonstrated a unique profile. Fifty isolates (34%) clustered with one to five other strains and represented 18 small clusters. Ten of these clusters, containing both identical and similar isolates, were detected in the intensive care units (ICUs) in all 4 hospitals. Clonally related strains, isolated from different hospital were not identified. We did not detect the presence of *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV} and *bla*_{CTX-M}, encoding ESBLs from the corresponding groups.

Scientific publications and presentations:

- Bozhkova M, Markovska R, Strateva T et al. Molecular epidemiology of clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from Bulgarian Hospitals. XIth National Congress of Clinical Microbiology and Infections of Bulgarian Association of Microbiologists, Sofia, May 9-13, 2013, p. 30

Contract 42/2012 Influence of the surface pretreatment of the fiber posts on the microleakage when selfadhesive and dual cements are used

Leading scientist: Assoc. Prof. Radosveta Ivanova Vasileva, DMD, PhD

Research team:

- Assit. Prof. Silviya Dimitrova, DMD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dentistry, Department of Conservative Dentistry

RESULTS: Lowest values of micro leakage were found when fiber posts were pretreated with 30% H₂O₂, - with or without silane, with silane only, with H₃PO₄ 37% - with or without silane. Higher values of micro leakage were found when surface pretreatment was done with 10 % HF acid - with or without silane, but they are significantly lower compared to micro leakage values when surface pretreatment was done with saline. Self-adhesive cement showed higher values of micro leakage compared to dual cements combined with 5th and 6th generation of adhesive system. SEM showed that 10 % HF acid pretreatment leads to dissolving of the matrix of the fiber post surface, leaving exposed fibers. The exposed fibers have structural changes like longitudinal and transversal fissures and fractures. Less aggressive is the pretreatment with 30% H₂O₂. It leads to surface matrix dissolving also, but the exposed fibers are intact. Surface pretreatment with H₃PO₄ 37 % leads to surface matrix dissolving, but the exposed fibers remain partially covered with matrix remnants. Saline pre-treatment does not seem to alter the surface of the fiber posts. Pre-treatment with silane leaves the fiber post surface covered with thin layer which does not allow surface changes to be visualised.

Scientific publications and presentations:

- Dimitrova S, Vasileva R. Fiber posts – real perspectives (part I). Dental Medicine 2012;94(2):153-61.

Contract 57/2012 Relationship between periodontal disease and coronary artery disease/acute coronary syndrome. Study of the clinical signs, microbiological markers and inflammatory markers

Leading scientist: Assoc. Prof Theodora Nikolaeva Bolyarova-Konova, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof Maya Marina MD, PhD
- Assoc. Prof Boyan Baev, MD, PhD
- Assoc. Prof Diana Trendafilova-Lazarova, MD, PhD
- Antoaneta Dimitrova, MD, PhD
- Vladimir Tolchkov, PhD
- Gergana Micheva, MD
- Boyan Parvanov, student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Periodontology

RESULTS: A relatively greater number of patients with UAP (unstable angina pectoris) and SAP (stable angina pectoris) tend to have severe periodontitis compared to the healthy patients group. We refer this to the increased possibility of the impact of severe periodontitis on cardiovascular disease manifestation. We have established statistically significantly more severe periodontitis among patients who reported recently experienced stress. Patients with coronary heart disease have been reported more often both for hereditary cardiovascular disease and hereditary periodontal disease in comparison with healthy ones. We assume genes manifestation accounting for both diseases. We have determined statistically significantly lower HDL levels (High-density lipoprotein) and a tendency for higher IL-6 (Interleukin-6) levels and presence of leucocytes in patients' blood with severe periodontitis compared to mild and easy cases, which is supposed to be a proof of periodontitis impact on lipid metabolism. We have specified statistically significantly lower HDL levels in blood serum and a tendency for greater amount of triglycerides and number of leucocytes in patients' blood with SAP and UAP compared to healthy ones. The amplification was successful in 11 out of 54 dental plaque samples. There is a tendency for more often isolation of *P. gingivalis* from periodontal pockets among patients with UAP in comparison with those of healthy persons and patients with SAP. *P. gingivalis* has been found in 2 of the 10 tested atheromatous plaques in the coronary vessels – a fact that supports the hypothesis of its direct inclusion in the pathogenesis of atherosclerosis.

Scientific publications and presentations:

- Bolyarova T, M Marina, V Tolchkov, B Baev. *P. gingivalis* Isolation from Subgingival Dental Plaque and Atheromatous Plaque among Patients with Chronic Periodontitis, with or without Coronary Heart Disease. *Compt rend Acad bulg Sci* 2014;67(9):1295–301.
- Bolyarova-Konova T, G Micheva, B Parvanov, et al. Some Inflammatory Markers in Peripheral Blood of Patients with Chronic Periodontitis and Their Relationship with Coronary Artery Disease. *Cardiovascular Disease, Sofia*, 2014, №1, 3-9.
- Micheva G, T Bolyarova, B Parvanov, et al. Inflammatory markers in patients with chronic periodontitis and their relationship with coronary heart disease. 19th Congress of the Balcan Stomatological Society – BaSS, April 24 – 27, 2014, Serbia, Belgrade, Poster № 146.

- Bolyarova T, B Baev, M Marina, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* in subgingival dental plaque and coronary atherosclerotic plaque. 19th Congress of the Balcan Stomatological Society – BaSS, April 24 – 27, 2014, Serbia, Belgrade, Poster № 155.

Contract 17/2012 In vivo study of the healing processes in bone defects treated with xenografts - Bio Oss and Emdogain® and aloplast - titanium plate /four-month experiment in rabbits/

Leading scientist: Assoc. Prof. Khodor Fakih

Research team:

- Assist. Prof. Jermen Indjova
- Assoc. Prof. Dimitar Sivrev
- Prof. Mihail Paskalev
- Assist. Prof. Tsvetan Chaprazov

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental medicine

RESULTS: Aim of the experiment is to investigate the healing processes in bone defects created in rabbits. They were treated by the method of guided bone regeneration. They were transplanted Bio Oss, Emdogain and combination of both and implanted titanium plates. They were used restrictive membranes Bio Gide. Research methods are: conventional radiography, light microscopy /LM/, transmission electron microscopy /TEM/ and scanning electron microscopy /SEM/. By conventional radiography is found greater radiopacity in the sites featuring Bio Oss. There are no data for resorptive processes and disintegration of titanium plates. TEM provides data on the osseointegration of particles Bio Oss, which is better in combination with Emdogain. Composite bone structure is obtained. There is lack of data on absorption of Bio Oss. TEM revealed the presence of a band of electronically dense material around the periphery of Bio Oss particle layer and an organic non mineralized bone around them. The process of bone formation is relatively more active in the coagulum and the mixture Bio Oss + Emdogain. By SEM is found osseointegration of titanium plates with all tested xenografts and coagulum. Osseointegration of Bio Oss particles is relatively closer in Bio Oss + Emdogain. In conclusion, Bio Oss can be considered as a suitable carrier of Emdogain

Scientific publications and presentations:

- Indjova J, Sivrev D, Fakih Kh, et al. Guided bone regeneration with xenografts and aloplast (in vivo experiment on rabbits). 90 years Faculty of veterinary medicine in Bulgaria, International scientific conference. Stara Zagora, Bulgaria, May 30-31, 2013. p. 9

Contract 3/2012 Quantitation of antihypertensive drug products in mixtures by high pressure liquid chromatography

Leading scientist: Assoc. Prof. Ivanka Petkova Pencheva, PhD

Research team:

- Prof. Danka Obreshkova, PhD
- Prof. Alexander Zlatkov, PhD

- Assist. Prof. Bojka Tzvetkova, PhD
- Assist. Prof. Lily Peikova, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmaceutical Chemistry

RESULTS: In this study analytical tests for identification, purity and assay for fixed drug mixture from metoprolol tartrate and hydrochlorothiazide were developed based on obtained results from analysis. The methods were optimized using validation procedures according the requirements of European Pharmacopoeia and ICH criteria. Tests includes High Pressure Liquid Chromatography with specific column - RP, ODS analytical column 250 x 4.6 mm which method is distinguished from others with excellent reproducibility, accuracy, high sensitivity and selectively. Using developed method the chemical stability profile of fixed-dosage combination containing metoprolol tartrate and hydrochlorothiazide depending on pH and time was studied. HPLC method is very useful for analytical and toxicological practice as well as for quality control of new registered generic products. LC determination and kinetic profile gives possibilities to compliance to the contemporary requirements to the control and the knowledge which enforces solutions like preparing of drug profiles for pharmacopoeia fixed-dosage combinations.

Scientific publications and presentations:

- Pencheva I, Peikova L, Tzvetkova B. Analytical study of UV-spectrophotometric and HPLC methods for simultaneously determination of metoprolol and Hydrochlorothiazide in fixed-dosage combinations, J Chem Pharmaceut Res 2013,
- Peikova L, Pencheva I, Tzvetkova B. Chemical stability-indicating study of fixed-dosage combination containing Metoprolol tartrate and Hydrochlorothiazide, J Chem Pharmaceut Res 2013.

Contract 26/2012 Methods for analysis of Galanthamine and peptide esters

Leading scientist: Prof. Danka Petrova Obreshkova, MD

Research team:

- Assoc. Prof. Ivanka Pencheva, PhD
- Assoc. Prof. Assena Stoimenova, PhD
- Assist. Prof. Dobrina Tsvetkova, PhD student
- Stefka Pankova, student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmaceutical Chemistry

RESULTS: For the investigation of stability and for determination of Galanthamine peptide esters is applied TLCa – densitometric method: Silicagel G₆₀F₂₅₄; mobile phase: n – butanol: water = 30 : 10 v/v; detection at $\lambda = 282$ nm. The regression equations, showing the proportional accordance between concentration and area of spots at pH = 2 are: $y = 8388.51x - 3.704$, $R^2 = 0.9986$ (LEU – GAL); $y = 3021.8x - 0.392$, $R^2 = 0.9998$ (VAL – GAL) are obtained. At pH = 2 determined by calibration curve content is: 10.22 mg – 10.58 mg (LEU – GAL); 9.07 mg – 11.05 mg (VAL – GAL). Experimental results show, that Galantamine esters are resistant at room temperature and at 37 °C in period of 6 hours to chemical hydrolysis in aqueous buffer solutions with pH = 2, pH = 7.4, pH = 9. The developed spectrophotometric methods for determination of LEU – GAL (254 nm), VAL – GAL (256

nm) and Galanthamine (288 nm) are validated in respect of analytical parameters linearity, accuracy, precision, LOD, LOQ. Accuracy is estimated by degree of recovery: R (%) and precision – with SD and RSD (%). For the applied methods for determination of Galanthamine TLC – densitometry and UV – spectrophotometry are compared accuracy and precision.

Scientific publications and presentations:

- Tsvetkova D, Obreshkova D, Danchev N. Study of stability of Galantamine peptide esters at room temperature and different pH values. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013;5(1):41-5.
- Tsvetkova D, Obreshkova D. Application of thin – layer chromatographic densitometric method for the assessment of chemical stability in acid medium of 6-O-N[N-(3,4-dichlorophenyl)-D,L-alaninyl]-leucil-glycil-galanthamine and 6-O-N[N-(3,4-dichloro-phenyl)-D,L-alanil]-leucil-glycil-galanthamine. 32nd Balkan Medical Week, Nis, Serbia, 21-23 September 2012, P66.

Contract 56/2012 Synthesis, characterisation, chemical and pharmacological properties of ketoesters of caffeine-8-thioglycolic acid

Leading scientist: Prof. Alexander Borisov Zlatkov, PhD

Research team:

- Assoc. prof. Irina Nikolova, MD, PhD
- Assoc. prof. Georgi Momekov PhD
- Assist. prof. Bojka Tzvetkova, PhD
- Assist. prof. Maya Georgieva, PhD
- Assist. Prof. Javor Mitkov
- Assist. prof. Georgi Draganov
- Assist. Lilia Andonova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical chemistry

RESULTS: The synthesis of caffeine-8-thioglycolic acid derivatives is based on bromination of caffeine to obtain 8-bromocaffeineq followed by its interaction with thioglycolic acid, resulting in ester, amide and ketoester derivatives of caffeine-8-thioglycolic acid. Using theoretical calculations for structural characterization of the obtained compounds a comparison with published crystallographic data for caffeine and theofylline was established, that the main difference is in some insignificant changes in the bond angles of the pyrimidine cycle, which are due to the side chain influence. The discrepancies in the theoretical and experimental data in the UV spectra of the investigated compounds are probably due to temperature, vibrational effects and hydrogen bond formation with the solvents molecules. All calculated properties may be used in further QSAR and QSPA analysis. The obtained structures were investigated, using the hybrid DFT with B3LYP 6-31G** basis set method. Based on the corresponding HOMO, LUMO and Log P values the compounds may pass easily through the blood-brain barrier, which is very important for their pharmacokinetic relations and mainly their metabolism and absorption. Using the predictive toxicology methods was established, that the investigated compounds may be considered nontoxic, except for one, which is confirmed with the published experimental data. Using the PBT profiler server for the tested caffeine-8-thioglycolic acid

derivatives was determined, that they are persistent, do not bioaccumulate in the food chain and are with moderate toxicity.

Scientific publications and presentations:

- Mitkov J, M Georgieva, Al Zlatkov. Development of an optimized synthetic approach for synthesis of caffeine-8-thioglycolic acid and its ester derivatives. *Фармация*. 2012; 59(1-4): 17-23.
- Stanchev St, J Mitkov, M Georgieva, et al. GIAO NMR Calculations of Some Novel 8-Thio Substituted 1,3,7-Trimethylxanthines: Comparison of Theoretical and Experimental ¹H Chemical Shifts. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2012; 26(6): 3424-3433.
- Stanchev St, J Mitkov, M Georgieva, et al. DFT Study of the Physicochemical characteristics and Spectral Behavior of New 8-Substituted 1,3,7-Trimethylxanthines. *Int. J. Quantum Chem.* 2013; 113: 1384–1393.
- Mitkov J, Georgieva M, Zlatkov Al, et al. Antihypoxic activity of s containing caffeine derivatives with amide structure. 1st International U.O.C. - B.EN.A. conference „The sustainability of pharmaceutical, medical and ecological education and research - SPHAMEER - 2013". Constanța, Romania. 20-23 June 2013. 28
- Koleva Y, Georgieva S, Mitkov J, et al. Prediction of toxicity effects and environmental persistence of amide derivatives of caffeine-8-thioglycolic acid. 1st INTERNATIONAL U.O.C. - B.EN.A. conference „The sustainability of pharmaceutical, medical and ecological education and research - SPHAMEER - 2013". Constanța, Romania. 20-23 June 2013. 29

Contract 25/2012 Design, synthesis and investigation of the pharmacological activity of new aroylhydrazones derived from salicylaldehyde benzoylhydrazone (SBH) and their metal complexes

Leading scientist: Prof. Darvin Slavchev Ivanov, PhD

Research team:

- Assit. Prof. Borianna Nikolova-Mladenova, PhD
- Assoc. Prof. Georgi Momekov, PhD
- Prof. Spiro Konstantinov, MD, PhD
- Assoc. Prof. Rossen Buyukliev, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Chemistry

RESULTS: 9 new compounds – 3 new hydrazones – 4-methoxy-salicylaldehyde-benzoylhydrazone (4mSBH), 4-methoxy-salicylaldehyde-4-hydroxybenzoylhydrazone (4mShBH), 4-methoxy-salicylaldehyde isonicotinoylhydrazone (4mSIH) and 6 new complexes with metal ions Zn(II) and Cd(II) were synthesized. The chemical structure of the compounds was determined by elemental analysis, X-ray, IR and NMR-spectroscopy and thermo-gravimetric analyses. The structures and the chemical bonds of the obtained complexes were interpreted on the basis of a comparison of their spectral data with those of the free ligand. All these analyses suggest that 4-methoxy-derivative hydrazones act as tridentate-ligands and coordinate through carbonyl oxygen, azomethine nitrogen and phenolic oxygen atoms forming a chelate ring. The compounds were studied with the Density

functional theory in order to optimize their geometry and calculate quantum-chemical properties. The structure of the ligands was determined by B3LYP/6-31 + G (d, p) and was compared with the data of X-ray analysis for 4mSBH. The molecular structure of Zn-complexes was determined by the same method and for Cd-complexes by B3LYP/DGDZVP. The new hydrazones were investigated "Lipinski rule of 5" to assess the pharmacokinetic behavior and their drug likeness. The cytotoxic activity of the free ligands were examined on a range of human tumor cell lines using the MTT assay. Hydrazones 4mSBH and 4mSIH are the most active with high cytotoxic activity on all tested cell lines. Established IC₅₀ values for the lines HL-60, K-562 and MCF-7 are about 100 times lower than that of the reference cytostatics Cisplatin and Melphalan.

Scientific publications and presentations:

- Nikolova-Mladenova B, Ivanov D. Zn(II) and Cd(II) complexes with 4-methoxy-salicylaldehydebenzoylhydrazone, 40 International conference on coordination chemistry, 9-13 September 2012, Valencia, Spain, 9-13 September 2012, Book of abstracts (pp 350-351)
- Nikolova-Mladenova B, Momekov G, Ivanov D. Design and synthesis of new potential anticancer agent – 4-methoxysalicylaldehydeisonicotinoylhydrazone, 8th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Belgrade, Serbia, 27-29 June 2013, Book of abstracts (p. 20)

Contract 5/2012 Development of bioreactors - based in vitro technology for production of an antitumor agent podophyllotoxin

Leading scientist: Prof. Iliana Ilieva Ionkova, DSci

Research team:

- Pavlina Apostolova, PhD student
- Pavlinka Dimova
- Kalina Karcheva, student
- Dora Georgieva, student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy

RESULTS: The objective of this study is to improve the biomass growth and PTOX production in *L. linearifolium* cells by 2-L stirred tank bioreactor. A rapidly growing cell line was selected for cultivation and using the optimum conditions of the shake flask system, the growth and product formation kinetics was investigated in a 2 L bioreactor. After optimization, the maximum biomass reaching 27.03 g.L⁻¹ dry weight. An improvement in the PTOX accumulation from 5.41 ±0.12 mg.L⁻¹ in the flasks to 9.38±0.03 mg.L⁻¹ respectively in the bioreactor by cell culture of *L. linearifolium* cells for 24 days was achieved. The batch cultivation of *L. linearifolium* suspension cultures in a 2 L bioreactor, leads to increase of the PTOX (1,7 times higher than production in 300 ml flasks).

Scientific publications and presentations:

- Ionkova I, P Sasheva, T Ionkov, P Popova, (2013), Podophyllotoxin production by cell suspension of linum linearifolium: from shake flask to bioreactor, 17 International Congress Phytopharm 8-10 July 2013, Vienna, Austria

Contract 11/2012 Phytochemistry investigation and a pharmacological characterization of a plant substance *Chenopodii Radix***Leading scientist:** Prof. Stefan Nikolov, PhD, DSci**Research team:**

- Assoc. Prof. Paraskev Nedialkov, PhD
- Assoc. Prof. Georgi Momekov, PhD
- Assist Prof Dimitrina Zheleva-Dimitrova, PhD
- Assist Prof. Zlatina Kokanova-Nedialkova, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy

RESULTS: One new flavonoid, namely 6-methoxykaempferol-O-3-[β -apiofuranosyl(1 \rightarrow 2)]- β -glucopyranosyl(1 \rightarrow 6)- β -glucopyranoside (Chbhf-02) and 4 known compounds, respectively flavonoids spinacetine-3-O-[β -apiofuranosyl(1 \rightarrow 2)]- β -glucopyranosyl(1 \rightarrow 6)- β -glucopyranoside (Chbhf-01), spinacetine-3-O-gentiobioside (Chbhf-03) and saponins 3-O- β -glucuronopyranosyl-bayogenin-28-O- β -glucopyranosyl ester (Chbhs-01) and 3-O- β -glucuronopyranosyl-medicagenic acid-28- β -xylopyranosyl(1 \rightarrow 4)- α -rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 2)- α -arabinopyranosyl ester (Chbhs-02) ca изолирани от корените на *Chenopodium bonus-henricus* L. The structures of the compounds were determined by means of spectroscopic methods (1D, 2D NMR, UV, IR, HRMS-ESI). Radical scavenging and antioxidant activities of Chbhf-01 and Chbhf-03 were established using DPPH and ABTS free radicals, FRAP assay and inhibition of lipid peroxidation (LP) in linoleic acid system by the ferric thiocyanate method. Compound Chbhf-03 was found to possess stronger DPPH and ABTS radical scavenging activity (IC_{50} 0.44 mM and 0.089 mM, respectively) compare to compound Chbhf-01 (IC_{50} 1.22 mM and 0.114 mM, respectively). The flavonoids (Chbhf-01 and Chbhf-03) also significantly inhibited the lipid peroxidation of linoleic acid. The isolated saponins (Chbhs-01 and Chbhs-02) were tested for cytotoxicity on five leukemic cell lines (HL-60, BV-173, K-562, SKW-3 и Jurkat E6-1) and were no cytotoxic. 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 stimulate both the innate and acquired immune response.

Scientific publications and presentations:

- Kokanova-Nedialkova Z, Zheleva-Dimitrova D, Nedialkov P, et al. Flavonoids from *Chenopodium bonus-henricus* roots. International Conference on Natural Products Utilization: From Plants to Pharmacy Shelf, Bansko, Bulgaria, 3-6 November 2013.

Contract 7/2012 Phenolic compounds from *Hypericum* L species: isolation, purification and pharmacological study in vitro systems**Leading scientist:** Assoc. Prof. Georgi Tzvetanov Momekov, PhD**Research team:**

- Assist. Prof. Dimitrina Zheleva-Dimitrova, PhD
- Assoc. Prof. Paraskev Nedialkov, PhD
- Prof. Radka Argirova, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology

RESULTS: The aim of the present study was to evaluate the antioxidant, acetyl cholinesterase inhibitory and antiviral potential of phenolic compounds isolated from *Hypericum elegans*. DPPH, ABTS and FRAP methods as well as inhibition of lipid peroxidation by FTC assay were used for determination of antioxidant activity. Modified Ellman's method was carried out to assess the acetyl cholinesterase inhibition potential. MTT test was used for the determination of the inhibition of HIV, HSV-1 и HSV- 2 replication. Hypericophenonoside was found to possess the strongest DPPH radical scavenging activity ($IC_{50} = 181.85 \pm 6.82 \mu\text{M}$), while Neoannulatophenonoside showed the highest ABTS ($IC_{50} = 0.25 \pm 0.005 \mu\text{M}$) and lipid peroxidation inhibitor activity. FRAP activity was demonstrated only by prenylated aglycones – Elegaphenone ($942.16 \pm 4.03 \mu\text{M TE}$) and 7-Epiclusianone ($642.95 \pm 3.95 \mu\text{M TE}$). Elegaphenone and 7-Epiclusianone were found to possess moderate acetyl cholinesterase inhibitory potential with IC_{50} values of $192.19 \pm 3.54 \mu\text{M}$ and $142.97 \pm 4.62 \mu\text{M}$, respectively. Both aglycones demonstrated significant inhibitory activity against HIV, HSV-1 и HSV- 2 replication. The results obtained revealed that *H. elegans* is a potential natural source of bioactive compounds and benzophenones could be useful in therapy of free radical pathologies, neurodegenerative and viral disorders.

Scientific publications and presentations:

- Zheleva-Dimitrova D, Nedialkov P, Momekov G. Benzophenones from *Hypericum elegans* with antioxidant and acetylcholinesterase inhibitory potential. *Pharmacogn mag.* 2013; 9: 296-300.
- Zheleva-Dimitrova D, Nedialkov P, Momekov G. Antioxidant and acetyl cholinesterase inhibitory activity of benzophenones from *Hypericum elegans*. 13th Congress of the International Society for Ethnopharmacology, Graz, Austria September 2 - 6, 2012. p. 173, Poster 276.

Contract 60/2012 Neonatal effects of levetiracetam and valproic acid in experimental model of epilepsy: influence on neuronal apoptosis and plasma cytokines

Leading scientist: Prof. Nadka Boyadjieva

Research team:

- Pavlina Gateva, MD
- Evgenii Haritov, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of medicine, Department of Pharmacology and toxicology

RESULTS: Experimental study on effects of levetiracetam and valproic acid on epileptic activity and plasma cytokines TNF-alpha and interleukin beta of neonatal male rats was performed. Results demonstrated the inhibitory effects of levetiracetam and valproic acid on epileptic activity and plasma cytokines TNF-alpha and interleukin beta of rats. In addition, levetiracetam inhibited the apoptosis in hippocampus of neonatal rats activated by kainic acid. Experimental model of epilepsy by kainic acid on neonatal rats was developed for pharmacological studies. Conclusions: For the first time, results demonstrated the role of inhibitory effects of levetiracetam and valproic acid on epileptic activity and

plasma cytokines TNF-alpha and interleukin beta of neonatal male rats. Effects of levetiracetam on apoptosis may support the application of the drug in treatment of epilepsy in children.

Scientific publications and presentations:

- Haritov E, E Angelevska, N Boyadjieva. Role of IL-1R/TLR in epileptogenesis and treatment of epilepsy” Neurology, 2013.
- Boyadjieva N, E Haritov. Effects of levetiracetam on apoptosis in hippocampus of neonatal male rats with experimental epilepsy”. Comt Rend Acad Bulg Sci 2014.
- Haritov E, E Angelevska, N Boyadjieva. Role of IL-1 beta in epilepsy and mechanisms of pharmacotherapy”. Neurology, 2013

MEDICO-BIOLOGICAL AREA “GRANT 2013”

Contract 14/2013 Influence of kyotorphin on CB1 receptor expression in amygdaloid complex of rats after cold stress exposure

Leading scientist: Assoc. Prof. Boycho Vasilev Landzhov, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Lina Malinova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Elena Dzhambazova, MD, PhD
- Assist. Prof. Yuliyana Kartelov, MD
- Silviya Abarova, MD, PhD student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology

RESULTS: The effects of the neuropeptide kyotorphin (KTP) on density of CB₁ immunopositive neurons in the amygdala were investigated in naïve and stressed male Wistar rats using immunohistochemistry and morphometric analysis. The obtained data revealed that both, cold stress (CS) and KTP applied alone significantly increased the density of CB₁ immunopositive neurons in the rat amygdala with 30% and 40% respectively, while the combination of both factors - CS immediately followed by KTP injection resulted in more pronounced increasing number of CB₁ immunopositive neurons (80%). The increased density of CB₁-immunopositive neurons was completely reversed by administration of cannabinoid receptor antagonist AM251 in naïve rats and was only slightly reduced (15%) in stressed animals. The opposite effect was observed after injection of cannabinoid receptor agonist anandamide where it potentiates the effect of KTP about 70%. Our results confirm that temperature fluctuation induces stress and endocannabinoid system is involved. Furthermore, alternation in CB₁ receptor density in response to cold exposure was modulating by KTP. Probably, in these mechanisms are involved monoaminergic and opioidergic systems and their interaction with endocannabinoid neurons. The involvement of neuropeptide in the endocannabinoid signaling is further evidence for its essential role in regulatory effects of animal behavior and stress-response.

Scientific publications and presentations:

- Landzhov B, Malinova L, Kartelov Y, et al. The cannabinoid 1 receptor antagonist AM251 alters the kyotorphin effect on density of CB1 immunopositive neurons in the amygdala. *Compt Rend Acad Bulg Sci*, 2014;67(8):1165-70.
- Dzhambazova E, Landzhov B, Malinova L, et al. Increase in the number of CB1 immunopositive neurons in the amygdaloid body after acute cold stress exposure. *Trakia J Sci*, 2014;12(Suppl 1):106-9.
- Dzhambazova E, Landzhov B, Malinova L, et al. Alteration of CB1 receptors density in amygdala after stress and kyotorphin injection. *Science & Technologies*, 2014;IV(1):59-63.
- Abarova S, Kartelov Y, Malinova L, et al. Effect of cold stress on density of CB1 receptors in the amygdala. XIII International Congress of Medical Sciences for Students and Young doctors, Sofia, Bulgaria, May 8-11, 2014, p. 77.
- Dzhambazova E, Landzhov B, Malinova L, et al. Increase in the number of CB1-immunopositive neurons in the amygdaloid body after acute cold stress exposure. International Scientific conference “1st Trakia Medical Days”, Stara Zagora, Bulgaria, 22-23 May 2014.
- Dzhambazova E, Landzhov B, Malinova L, Kartelov Y, Abarova S. Alteration of CB1 receptors density in amygdala after stress and kyotorphin injection. 24th International Scientific conference, Stara Zagora, Bulgaria, 5-6 June, 2014.
- Dzhambazova E, Peshevska M, Landzhov B, et al. Effect of kyotorphin on endocannabinoid signaling in the amygdala. 33rd European Peptide Symposium, Sofia, Bulgaria, 31 August – 5 September, 2014.
- Edelstein L., B. Landzhov, E. Dzhambazova, et al. Alteration of CB1 receptor density in the amygdala by the kyotorphin neuropeptide. Society for Neuroscience 44th annual meeting, Washington, DC, USA, November 15-19, 2014.

Contract 20/2013 Streptozotocin-induced diabetic neuro- and nephropathy: effect of benfotiamine

Leading scientist: Prof. Slavina Surcheva, MD, PhD

Research team:

- Prof. Mila Vlaskovska, MD, PhD, DSci
- Prof. Lachezar Surchev, MD, DSci
- Ana Tshakova, PhD student
- Mariya Ratkova, student
- Kiril Surchev, student
- Sonja Ivanova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pharmacology and Toxicology

RESULTS: Animals were divided into the following groups (n=8): healthy controls (Co), diabetic (D) and rats receiving 100 mg/kg benfotiamine the day in which they are injected with STZ (D/B) and D+B - receiving 100 mg/kg benfotiamine 12 days after STZ. Changes in pain threshold were measured by paw pressure (PPT), plantar heat (HT) and von Frey hair (vFT) tests. Spinal microglial and astrocyte activation was evaluated using Iba-1 and GFAP immunoreactivity respectively.

Histopathological and immunofluorescence analysis of eNOS in the renal cortex and medula was performed. The rats (D) had well-developed signs of diabetes after 2 weeks of STZ administration: hyperglycaemia, glycosuria, increased water consumption, and body weight loss ($p < 0.5$). Diabetic rats have significantly higher proteinuria compared with Co. Daily benfotiamine treatment appeared to protect the diabetic rats from massive body weight loss and significantly reduced the protein excretion throughout the whole study. Month after induction of diabetes, the animals showed tactile allodynia, increased thermal sensitivity. Long treatment with benfotiamine modulates mechanical and thermal hyperalgesia. Quantification of cell markers Iba-1 for microglia and GFAP for astrocytes revealed activation of glial cells in the dorsal horn of diabetic rats. Benfotiamine treatment did not significantly alter the immunoreactivity of microglia, but reduces the activity of astrocytes ($p < 0.5$). General morphology of glomerulus and tubulointerstitial diabetes related lesions were much improved after treatment with benfotiamine. The most expressed eNOS immunoreactivity was detected in diabetic rats.

Scientific publications and presentations:

- Surchev K, M Ratkova, K Bacheva. The effects of long-term benfotiamine supplementation on streptozotocin-induced diabetic neuropathy and nephropathy in rats. XIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 8-11.05. 2014
- Surchev K, S Surcheva, L Surchev, M Vlaskovska. Benfotiamine as modulator of spinal microglia in diabetic neuropathy. VII National Conference for the Treatment of Pain, 12-14.06.2014 Hissaria, pp. 71
- Surcheva S, M Ratkova, T Todorov, et al. Protective effects of benfotiamine on diabetic nephropathy in stz-induced diabetic rats. VII National Congress of Pharmacology, 17-19.10.2014, Pleven
- Surcheva S, K Surchev, L Surchev, M Vlaskovska. The effects of long-term benfotiamine supplementation on streptozotocin-induced diabetic neuropathy. VII National Congress of Pharmacology, 17-19.10.2014, Pleven

Contract 26/2013 Molecular defects in BNFS and Electro-physiological syndromes

Leading scientist: Assoc.Prof. Albena Kirilova Jordanova, PhD

Research team:

- Nevyana Ivanova, PhD
- Assoc. Prof. Radka Kaneva, PhD
- Prof. Vanyo Mitev, MD, DSci
- Prof. Ivan Litvinenko, DM, DSci
- Assoc. Prof. Ralitzia Georgieva, DM, PhD

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: KCNQ2 gene mutations have been associated with diverse clinical phenotype of unprovoked epileptic seizures and electroclinical syndromes starting during the first year of life. Here in, we performed a molecular-genetic study in gene KCNQ2 of 29 unrelated patients with that clinical picture. We found 3 molecular defects: 2 point mutations – 1 missense (CM033391) and 1 splice-site (IVS13-2A>G), and 1 large deletion 20q13.3. Mutation, IVS13-2A>G, represented a new molecular

variant and was found in patient with BFNS. The missense mutation CM033391 is an already known molecular variant but in our study, it was associated with unusual clinical case of BFNIS, where one of the clinically affected family members developed Rolandic epilepsy, later on. Deletion 20q13.3 spread over the entire KCNQ2 gene and unknown part of the neighboring CHRNA4 gene. It was found in patient with neonatal seizures and occur *de novo*. We did not find any mutation in BFIS cases or other electroclinical syndrome. These results are in concert with the previous studies about the role of the KCNQ2 molecular defects in the pathogenesis of BFNS and BFNIS and much less contribution of this gene to the development of BFIS. The introduced methods for sequencing and MLPA analysis will allow the development and implementation of a molecular diagnostic panel for epilepsy and electroclinical syndromes during the first year of life.

Contract 27/2013 Interaction between peptides of the Tyr-MIF-1 family and the endocannabinoid system during hot stress

Leading scientist: Prof. Adriana Bocheva, DM, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Roman Tashev, DM, PhD
- Assit. Prof. Hristina Nocheva, DM, PhD
- Assit. Prof. Nikolay Krustev, DM, PhD
- Dimitar Kochev

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept of Pathophysiology

RESULTS: CB1-receptor agonist anandamide decreased pain threshold and HP-latency after hot stress. AM251 also strongly decreased analgesia compared to anandamide in both the tests. Anandamide+MIF-1 increased the pain threshold, while AM251+MIF-1 decreased it after 1 hour of hot stress. After anandamide+Tyr-K-MIF-1 analgesia was observed, while after AM251 administration the values obtained were comparable to the controls. With naloxone (Nal) administration before CB1 agonist and antagonist and the peptides there was no antagonizing effect in respect to analgesia after MIF-1+anandamide, while Tyr-K-MIF-1 led to hyperalgesia. Pre-administration of Nal led to hyperalgesia when Tyr-K-MIF-1 and AM251 were injected together. The effect of MIF-1+Nal was identical to MIF-1+AM251. Injection of Tyr-MIF-1+anandamide or Tyr-MIF-1+AM251 led to analgesia (on the 10th min). Pain threshold values remained higher after the antagonist on the 10th and 20th min, while on the 30th the pain thresholds after both the substances were similar to the controls. After administration of Tyr-W-MIF-1 (which is more selective to μ -receptors than Tyr-MIF-1) the pain threshold after Nal+AM251 was suppressed on the 10th min of the evaluation time. Anandamide+Tyr-W-MIF-1 led to analgesia on the 20th min. The results obtained confirm our hypothesis about the effects of the Tyr-MIF-1 peptides over the endocannabinoid system after hot stress.

Contract 28/2013 Study of gender differences in the behavioral changes induced by experimental models of diabetes mellitus and hypertension in rats**Leading scientist:** Prof. Alexander Gueorguiev Stoynev, MD, PhD, DSci**Research team:**

- Assist. Prof. Kiril Petrov
- Valentin Lozanov
- Assoc. Prof. Jana Chekalarova, PhD
- Assist. Prof. Daniela Pechlivanova, PhD
- Assist. Prof. Zlatina Nenchovska (Petkova), PhD student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Pathophysiology

RESULTS: This study demonstrated significant sexual and genotypic differences determined in metabolic and behavioral parameters in Wistar rats and spontaneously hypertensive rats (SHRs). Control Wistars showed marked sexual dimorphism in body weight gain, while SHRs did not show any gender differences. Female SHRs were characterized by increased water intake, diuresis, total motor activity, decreased pain threshold, anxiety and depression-like behavior as compared to males. Diabetes mellitus (DM) caused significant weight loss in rats of both breeds and sexes, but in SHRs this process started later than in Wistar. Water intake and urine output were significantly increased after induction of DM, but in females of both genotypes this process was accelerated. Increased food intake associated with DM was observed 5 days after STZ injection with the highest level in female Wistar. DM caused a reduction in overall physical activity in Wistar male and female, without causing significant changes in SHRs. Diabetic Wistar did not change the behavior associated with anxiety, while SHRs expressed sexually dependent changes. Male Wistars with DM showed reduced motor coordination and pain threshold, and females showed depressive-like behavior. DM did not cause further changes in motor coordination, nociception and depressive behavior in SHRs of both sexes.

Scientific publications and presentations:

- Pechlivanova D, Petrov K, Nenchovska Z, et al. Gender differences in the behavioral changes induced by experimental models of diabetes mellitus type 1 and spontaneous hypertension in rats. VII National Congress of Pharmacology, 17 – 19 October 2014, Pleven

Contract 67/2013 Investigation of the possible role of HLA-G 14bp INS/DEL polymorphisms in multiple sclerosis**Leading scientist:** Prof. Ivan Gospodinov Milanov, MD, PhD, DSci**Research team:**

- Ksenia Kmetska-Shotekova, MD
- Assoc. Prof. Ivanka Dimova, MD, PhD
- Dr Boryana Andreeva Popivanova, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Neurology

RESULTS: To investigate the possible role of HLA-G 14bp INS/DEL polymorphisms in multiple sclerosis, a case control study with 51 patients (20/51, 39.2% with familial MS) and 51 matched healthy controls was conducted. All cases were with definite MS according to McDonald's criteria. The

clinical course was assessed according to Lublin-Reingold classification. A high-molecule DNA was isolated from peripheral blood cells. The analysis of HLA-G 14 bp INS/DEL was performed by PCR. Overall comparison did not reveal statistically significant association between HLA-G 14bp INS/DEL and MS. No significant association was found when familial and sporadic cases were compared, on one hand, and between different clinical courses, on other. There were no significant differences of the allelic distribution between Bulgarian and European population. A higher frequency of 14bpINS allele (60% vs 43.1%) and INS/INS genotype (40% vs 23.6%) was noted in the familial cases, which suggest its possible role in MS. However, these results should be interpreted with caution due to the small sample size and require a further elucidation.

Scientific publications and presentations:

- Milanov I, Kmetska K, Popivanova B, et al. Investigation of the possible role of HLA-G 14bp INS/DEL polymorphisms in multiple sclerosis. *Neuroimmunology*.

Contract 68/2013 Optimization of fast real-time method for *CDKL5* mutation screening in severe epilepsy

Leading scientist: Assoc. Prof. Petia Stefanova Dimova, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Albena Todorova, PhD
- Tihomir Parvanov Todorov, PhD
- Andrey Ventsislavov Kirov, PhD
- Prof. Veneta Sashova Bojinova-Tchamova, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Neurology, MBALNP “St. Naum”

RESULTS: The aim of the present study was the introduction of a fast and reliable method for pre-screening of point mutations in *CDKL5* gene, before performing the standard Sanger sequencing. High Resolution Melt (HRM) analysis has been reported as a pre-screening method for mutations detection in several genes. The specificity of the genetic loci leading to methodological problems requires a validation of this method. The HRM analysis of *CDKL5* in a group with early epileptic encephalopathy type 2 did not detect any mutation. Known mutations in controls were not recognized as mutant HRM profile. On the other hand, in several amplicons abnormal HRM profiles were found, yet mutations were not confirmed by Sanger, which however detected *CDKL5* mutations in 2 out of the 10 patients (20%), which prove that the group was correctly selected. Our results show that HRM analysis cannot be used as a single tool for pre-screening of *CDKL5* gene. Potential reasons are the specificity of the gene, the quality of DNA samples and the primer selection. Undoubtedly, an additional optimization of the HRM analysis is required. Still, Sanger sequencing, despite higher cost and duration, is of much higher accuracy and sensitivity for the detection of *CDKL5* mutations.

Contract 55/2013 Study of T cells role in the pathogenesis of common variable immunodeficiency

Leading scientist: Prof. Elissaveta Jordanova Naumova, MD, PhD, DSci

Research team:

- Prof. Anastassia Mihaylova, PhD
- Assit. Prof. Snezhina Kandilarova, MD, PhD
- Nevena Gesheva, MD
- Spaska Lesichkova, MD

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of clinical laboratory and immunology

RESULTS: Basic immunological changes in patients with common variable immunodeficiency (CVID) are associated with impaired differentiation of B cells and respectively production of immunoglobulins. Studies of T cell populations and function show defects in T cell immune response in patients with CVID which may contribute to a humoral immunodeficiency in these patients. Our study has revealed many changes in T and B cells in patients with CVID as follows:

- Decreased CD4 + and increased CD8 + T cells with a low ratio CD4/CD8;
- Loss of naive and early differentiated T cells;
- Expansion of terminal effectors (CD8 + CD45RA + CD62L-) T cells, memory/ effector (CD8 + CD28-CD27-) and terminally differentiated (CD8 + CD57 +) T lymphocytes;
- Excessive T cell activation leads to more activated T cell phenotype which is probably due to a chronic antigen stimulation;
- Very low number of circulating mature (CD21 + CD24 +) and class-switched memory (IgM-IgD-CD27 +) B cells that could be used as additional diagnostic criteria in the national standards;
- High level of non-class switched (IgM + IgD + CD27 +) memory B cells;
- Reduced number of NK cells.

The results of this study are important for both understanding of immunopathogenetic processes in CVID and for research of mechanisms leading to abnormally persistent immune activation and their negative effects on the immune system.

Scientific publications and presentations:

- Gesheva N, Mihailova S, Lesichkova S et al. Common variable immunodeficiency: Clinical and pathogenetic aspects. Medicinski pregled № 5/2014
- Gesheva N, Lesichkova S, Mihailova S et al. Application of DYNABEADS® HUMAN T-ACTIVATOR CD3/CD28 KIT for assessment of T-cell function in patients with common variable immunodeficiency. IV National congress of immunology with international participation. Varna. 02.10.2014-05.10.2014.
- Mihailova S, Mihaylova A, Gesheva N, et al. CVID- From T cell dysfunction to B cell disorder. Clin Immunol 2014. 538-579
- Naumova E. Primary immunodeficiency in Bulgaria – expert centers and registry. IV national conference of rare diseases and orphan drugs. Conference book, BAPON 2014, 75-77
- Naumova E. Common Variable Immunodeficiency. Workshop on rare diseases. Burgas. 07.06.2014.
- Gesheva N, Mihaylova A, Mihailova S, et al. Case report of man with common variable immunodeficiency. XIV National Conference for general practitioners and pediatricians with international participation. Sunny beach. 24-26.05.2013. page 25

Contract 8/2013 Analysis of polymorphic variants in candidate - genes associated with arterial hypertension in Bulgarian patients**Leading scientist:** Assoc. Prof. Kiril Lyubenov Naydenov**Research team:**

- Prof. Vanio Mitev, MD, PhD, DSci
- Assoc. Prof. Radka Kaneva, PhD
- Prof. Romyana Tarnovska-Kadreva
- Reni Tzveova, PhD student
- Georgi Dimitrov, PhD student
- Assist. Prof.. Teodora Yaneva-Sirakova, MD, PhD
- Assist. Prof. Silviya Vandeva-Kalvacheva MD, PhD
- Assist. Prof. Olga Beltcheva, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: In this project were investigated five polymorphic variants, associated with an increased or decreased risk for developing an essential arterial hypertension: a polymorphism near to the gene encoding one of three natriuretic, peptide receptors (rs1173771, NPR3, C5orf23), a variant, localized near the *GNAS* and *EDN3* genes (rs6015450); a variant, near to the gene encoding a calcium-dependent adhesion glycoprotein - T cadherin (CDH13, rs11646213); a single nucleotide substitution in the gene for endothelial nitric oxide synthase (eNOS, rs3918226) and one polymorphism in intron 1 of the gene for transporting calcium ATPase 1 (ATP2B1, rs2681472). During the analysis, the high allelic frequencies of these variants in a sample of healthy subjects with Bulgarian origin were detected. Allelic and genotypic frequencies of the analyzed markers correspond to these reported for Europeans. No significant association was found for any of the investigated loci with the risk of essential hypertension comparing the allelic and genotypic frequencies of the tested variants between patients with high blood pressure and population controls. Not been established and significant influence of the investigated polymorphisms on the levels of triglycerides, cholesterol, creatinine and urea. Similar results were obtained in the analysis of the relationship of the genetic markers with systolic and diastolic blood pressure. For increasing the power of the experiment and obtain reliable results, is need to extend the group of analyzed patients and controls.

Scientific publications and presentations:

- Tzveova R, Yaneva T, Dimitrov G, et al. The role of genome-wide association studies for understanding the genetic basis of arterial hypertension/ Cardiovascular diseases, 03/2013, XLIV, p. 47-54.

Contract 9/2013 Expression analysis of *SOX2*, *SOX6*, *SOX8* and *SOX9* genes and their application as prognostic markers in malignant gliomas**Leading scientist:** Prof. Dr. Nikolay Stefanov Gabrovsky, MD, PhD, DSi**Research team:**

- Assoc. Prof. George Poptodorov, MD

- Dr. Nikolay Velinov, MD
- Dr. Mariya Laleva, MD
- Assoc. Prof. Margarita Kamenova, MD
- Prof. Vanio Mitev, MD, PhD, DSci
- Assoc. Prof. Radka Kaneva, PhD
- Assist. Prof. Atanaska Mitkova, PhD
- Gergana Stancheva, PhD student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Emergency Hospital "N. I. Pirogov", Clinic of Neurosurgery

RESULTS: The SOX superfamily proteins are transcription factors which plays a critical role in the formation of tissues and organs during early development. In the present study we analyzed the expression of SOX2, SOX6, SOX8 and SOX9 mRNA in 59 gliomas and 14 nonneoplastic brain tissues by real-time quantification PCR. *SOX2* and *SOX9* were overexpressed in 49.2% of the gliomas. *SOX6* higher levels of mRNA were detected in 24(40.7%) cancer tissue, while a decrease compared to normal tissue was found in 7(11.8%). In 11(18.6%) gliomas *SOX8* was underexpressed and in 12(20.3%) showed increase gene levels. Using the Cox-regression analysis it was found that the presence of *SOX8* underexpression ($p=0.003$) was correlated with a better prognosis, while the presence of overexpressed *SOX9* gene ($p=0.005$) revealed its impact as a negative prognostic factor. In contrast, the presence of increased expression levels of the gene *SOX2* and *SOX6* did not show statistically significant association with prognosis. Multivariate regression analysis showed that while lower grade tumours ($p=0.004$), age of onset ($p=0.019$) and *SOX8* underexpression ($p=0.001, HR=2.590$) were demonstrated to be an independent prognostic factors of better survival, *SOX9* overexpression ($p=0.01, HR=3.421$) tend to be an independent factor of poor prognosis. Our results indicate that decreased of *SOX8* and increased of *SOX9* mRNA levels are closely associated with patient's clinical outcome and could be used in the future as an independent prognostic markers.

Scientific publications and presentations:

- Stancheva G, T Goranova, M Laleva, et al. Gene expression of SOX2, SOX6, SOX8 and SOX9 and its prognostic role in patients with gliomas. Accepted for poster presentation. The 23rd Meeting of European Association for Cancer Research, 5-8 July 2014, Munich, Germany.

Contract 25/2013 Investigation of the genetic determinants of neurocognitive phenotypes in addictions

Leading scientist: Assoc. Prof. Radka Petrova Kaneva, PhD

Research team:

- Prof Vanio Mitev, MD, PhD, DSci
- Assist. Prof. Olga Beltcheva
- Gyulnas Dzebir, MSc
- George Vasilev, Bulgarian Addictions Institute

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: Participants in the current study included 80 heroin addicts, 82 amphetamine addicts, and 101 healthy controls. All addicted met DSM-IV criteria for lifetime substance dependence. Polymorphisms in the *OPRM1*, *PDYN*, *COMT*, *BDNF* and *TPH2* genes were investigated. Genomic DNA was isolated and genotyping performed using TaqMan assays (Applied Biosystems). Statistical analysis was performed separately in heroin and amphetamine groups, and combined compared to controls, using PLINK, v1.07 and SPSS. In addition, correlation analyses of the SNPs with the scores of several neurocognitive tests of impulsivity have been performed. For the heroin group allele and genotype nominally significant association was found for rs2030324 in the *BDNF* gene ($p=0.05$; OR=0.66) and with rs174699 in *COMT* gene ($p=0.05$; OR=2.6). In the amphetamine group association was found with rs4570625 in *TPH2* gene ($p=0.011$; OR=0.49) and trend for association with rs174699 in *COMT* gene ($p=0.055$). In the combined drug using group compared to controls, in addition to *COMT* ($p=0.034$; OR=2.6), *PDYN* marker rs2235749 was associated with addiction ($p=0.045$, OR=0.67). The correlation analysis shows that the investigated polymorphisms are linked with different measures of impulsive choice and action in addicted and controls. Our study contributes to the growing evidence of both common and specific genetic susceptibility to drug addiction.

Scientific publications and presentations:

- Kaneva R, Dzhebir G, Popov I, et al. Candidate gene association study of heroin and amphetamine addiction reveals common and specific effects. World Congress of Psychiatric Genetics, Copenhagen, 12-16 October, 2014.

Contract 56/2013 Molecular genetics analysis of genes with medium penetrance in BRCA negative patients with familial breast carcinoma

Leading scientist: Prof. Svetlana Liubomirova Christova, MD, PhD

Research team:

- Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSci
- Assoc. prof. Radka Kaneva, PhD
- Assist. prof. Atanaska Mitkova
- Rumyana Dodova, MSc
- Daniela Dacheva, PhD student
- Assist. prof. Aleksandrina Vlahova, MD
- Assist. prof. Tihomir Dikov, MD
- Marusia Genadieva-Yoncheva, MD
- Prof. Konstanta Timcheva, MD, PhD
- Spartak Valev, MD
- Margarita Taushanova-Hadjieva, MD, PhD
- Irena Bradinova, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Faculty of Medicine, Dept. of Pathology

RESULTS: In recent years, considerable information was gathered about the genes associated with hereditary breast cancer. The predisposition to develop cancer has been explained with the inactivation

of genes involved in the mechanisms of DNA repair and maintenance of the genomic stability. The efforts of the research teams are focused on searching for mutations in genes with an average penetrance as functional partners of *BRCA1* and *BRCA2* in DNA repair, such as *BRIP1*, *PALB2*, *CHEK2* and *ATM*. For example, the relative cumulative risk of developing breast cancer in carriers of a germline mutation in *PALB2* is estimated at 2.3 times up to the age of 55 and 3.4 times up to the age of 85 years, respectively. *BRIP1* gene encoding a protein associated with RecQ DEAH helicase family and interacting with BRCT domains of *BRCA1* is also associated with predisposition to breast cancer development. In the performed molecular genetic analysis of *BRCA* mutation negative patients with familial breast cancer, the recurrent deletions c.509_510delGA in *PALB2* and c.2992-2995delAAGA in *BRIP1* were not identified. Extension of the studied cohort and the spectra of genes with high and low penetrance will allow ascertaining the genetic factors implicated in familial breast cancer in the Bulgarian population.

Contract 50/2013 Investigation on oxidative stress influence on men's fertilizing ability

Leading scientist: Prof. Dr. Iordanka Uzunowa, DSci

Research team:

- Ass. Prof. Simeon Rangelov
- Assoc. Prof. Petia Tzvetkova, DSci
- Prof. Igor Babuk, MD, DSci, Ukraine
- Mohamed Uahed, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: The studies were conducted in patients with diagnosed diseases Varicocele and Kryptorchidism as a model of the influence of oxidative stress. The spermatologic complex on both pathologies was proved. Are defined qualitative and quantitative morphometric and structural changes of the male reproductive cell following exposure to oxidative stress. As a result, the data obtained were proved fertility potential of gametes, and the degree of fertility of patients with both pathology. Are defined qualitative and quantitative morphometric and structural changes of the male reproductive cell following exposure to oxidative stress. As a result, the data obtained were proven gametes' fertility ability, and the degree of fertility of patients with both patologic. Patients with Kryptorchidism in 26.67% have saved fertility, in 40% relatively preserved fertility, in 13.33% poor fertility, and 20% missing fertility - the presence of azoospermia. In Varicocele - at 33.74% is stored in 33.43 percent of cases - relatively preserved in 39.81% poor and 8.52% missing fertility. Have been demonstrated histological alterations of blood vessels in patients with Varicocele. Currently, research is carried out and the subsequent discussion on lipid peroxidation as sign to oxidative stress.

Scientific publications and presentations:

- Ilieva I, S Ivanova, S Rangelov, et al. Sperm changes in cases with Varicocele. Compt Rend Acad Bulg Sci 2013;66(5):757-64.

- Tzvetkova P. Sperm motility – fertilizing ability marker. Motilitet na spermatozoidite – marker za oploditelna sposobnost. 18^{ti} Natsionalen Simpozium po Urologia, Sandanski, 6-8 uni 2013, Abstract book, p. 9.

Agreement 1/2013 to Contract 36./2011 Genomic profile of patients with idiopathic azoospermia and severe oligoasthenozoospermia

Leading scientist: Assoc Prof. Dimitrina Kirilova Dimitrova, MD, PhD

Research team:

- Prof Ilia Tzvetanov Vatev, MD, PhD
- Prof Draga Toncheva, MD, DSci
- Assoc Prof Savina Hadjidekova, MD, PhD
- Assist Prof Vera Damyanova, MD, PhD
- Blaga Rukova
- Desislava Nesheva

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Biology

RESULTS: Genome disbalances are related to the different types of infertility and they play a role in the treatment of human infertility. We analysed the genome disbalances in 8 blood samples of men with an idiopathic oligoasthenozoospermia or azoospermia using CGH and microchips for the whole human genome. In this study we have match the duplications: in two patients in the same area in the 8 chromosome, as well as in 5 patients in 14 chromosome. The duplication in chr.8p11.22 affects two genes *ADAM5* and *ADAM32*. Members of the ADAM (A Disintegrin And Metalloprotease) family of cell surface proteins, as the *ADAM32* gene is expressed predominantly in the testis. Loss.chr.14q11.2 (*EDDM3A* and *EDDM3B*) affected the proteins that are synthesized and secreted by epididymal epithelial cells that has been found up-regulated in epididimis of nonobstructive azoospermic men. Deletion in chr.17q21.31 affects a region, containing testes-specific apoptosis-related gene, *TLL6* and causes distortions in its structure and function. Our results displayed the significance of CGH and microchip analysis as a promising area of research with serious clinical application for resolving the problems of the male infertility and still have an important annex for selecting the most appropriate methods for the treatment in these patients as a perspective scientific field of investigations with a clinical appliance.

Scientific publications and presentations:

- Damyanova V, Dimitrova-Dikanarova D, Hadjidekova S, et al. Genomic study in patients with idiopathic azoospermia and oligoasthenoteratozoospermia. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;52(5):27-34.
- Damyanova V, D Dimitrova-Dikanarova, S Hadjidekova, et al. Genomic study in patients with idiopathic male infertility. *Compt rend Acad bulg Sci*. 2014;67(2):283-290.
- Damyanova V, D Dimitrova-Dikanarova, S Hadjidekova, et al. Genomic study in patients with idiopathic azoospermia and oligoasthenoteratozoospermia. Report of the X National Conference of medical biology, Pleven, 25-27 October, 2013, In: Abstract book, p. 44-5.

- Dimitrova D, V Damyanova, S Hadjidekova, et al. Immunological profile of patients included in programme for assisted reproduction. Report of the X National Conference of medical biology, Pleven, 25-27 October, 2013, In: Abstract book, pp 53-5.

Contract 24/2013 Comparison of the KRAS gene mutation detection methods – sequencing and allele-specific real-time PCR

Leading scientist: Assoc. Prof. Albena Parvanova Todorova, PhD

Research team:

- Prof. Vanyo Mitev, MD, DSci
- Tihomir Todorov, PhD
- Andrey Kirov, PhD
- Tanya Kadyiska, PhD

Organization unit: MU–Sofia, Medical Faculty, Department of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: The performed study includes molecular genetic testing (both Sanger sequencing and allele-specific real-time PCR) for detection of codons 12 and 13 of the KRAS gene. All samples were successfully analyzed. Both methods detected mutations in nine out of 20 samples, one sample showed unconvincing result from the sequencing, and the real-time PCR showed a mutation. All other samples were determined as wild type according to codons 12 and 13 mutations by both methods. The results showed uniformity between the result from Sanger sequencing and the allele-specific real-time PCR in 19 out of 20 samples (95%). Based on our result we suggested an analysis algorithm.

Contract 35/2013 Synthesis, characterization and antineoplastic activity of amino acid derivatives of theophylline-7-acetic acid

Leading scientist: assoc. prof. Georgi Tsvetanov Momekov, PharmD

Research team:

- Asst. prof. Georgi Stavrakov, PhD
- Asst. prof. Yulian Voynikov, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy

RESULTS: Synthetic methods were developed for the preparation of 14 new theophylline-7-acetic acid (7-TAA) derivatives with the following amino acids: glycine, alanine, proline, valine, leucine, glutamic acid, methionine and tryptophan, as methyl esters (2*a-h*) and the corresponding carboxyl groups (3*a-h*). The structure of the compounds was characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR, EA, optical rotation and m.p. HPLC conditions for the separation of the amino acid derivatives from the potential hydrolysis product 7 TAA were developed. The molecules proved to be stable in different physiological pH values (pH = 1.2 to 9.0). The anti-proliferative effects of the tested compounds was low (330.4 to 1051.9 μM) against acute (HL-60) and chronic (K-562) myeloid leukemia cells and devoid of cytotoxicity on non-malignant cells derived from embryonic human kidney (HEK 293T). The antimycobacterial activity of the molecules 2*d*, 2*h*, 3*a*, 3*c*, 3*d* and 3*h* on *Mycobacterium*

tuberculosis H37Rv strain was comparable to that of ethambutol (MIC = 7.2 μ M). Compounds 2a-c, 2e, 3b and 3e showed on average 13 times higher, and 2g - 28 times higher activity than ethambutol. The selectivity index was greater than 2100 for 2a-c, 2e, 3b and 3e and more than 4600 for the lead analogue 2g.

Scientific publications and presentations:

- Voynikov Y, Valcheva V, Momekov G, et al. Theophylline-7-acetic acid derivatives with amino acids as anti-tuberculosis agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2014; 24(14):3043-3045.
- Voynikov Y, Momekov G, Peikov P, Stavrakov G. Cytotoxicity assay on several theophylline-7-acetic acid amides with amino acids. *Pharmacia* 2014; 61(2):12-16.
- Voynikov Y. Amino acid derivatives of theophylline-7-acetic acid with potential chemotherapeutic activity. Scientific conference for university and PhD students „Challenges in Chemistry”. Plovdiv. 22-23 November 2013.

Contract 70/2013 Expression of EML4-ALK oncogene in Bulgarian patients with non-small cell lung cancers.

Leading scientist: Assoc. Prof. Yanina Georgieva Slavova – Marinova, MD, PhD

Research team:

- Prof. Dimitar Kostadinov, MD, PhD
- Assist. Prof. Dora Marinova, MD, PhD
- Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSci
- Assoc. Prof. Radka Kaneva, PhD,
- Assist. Prof. Atanaska Mitkova, PhD
- Gergana Stancheva, MSc,
- Darina Kachakova, MSc

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Pathomorphology

RESULTS: The fusion EML4-ALK oncogene is expressed in about 5-13% of non-small cell lung cancers (NSCLC). These types of tumors are often characterized with resistance to therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors due to lack of EGFR mutations, however they manifest dramatic responses to ALK inhibitors, such as Crizotinib. Accurate identification of patients with EML4-ALK-positive NSCLC is essential for the clinical application of ALK targeted therapy. In the current study we explored the expression of the most frequent variants of EML4-ALK fusion gene: 1 (EML4 ex13–ALK ex20) and 3a/b (EML4 ex6a/b –ALK ex20) in 59 Bulgarian NSCLC patients with RT-PCR. The PCR products were analyzed on agarose electrophoresis. All EML4-ALK-positive cases were confirmed by direct sequencing. Variant 3 a/b was found with a frequency of 5% in 3 female patients with adenocarcinomas, which was in consistency with previous studies. Among the EML4-ALK-positive cases two (T1bN2/IIIA and T1bN0/IA, respectively) harbored variant 3b, while the third harbored both variant 3a and 3b (IIIB/T4N2). Variant 1 was not observed. These results will assist the development of genetic test for detecting EML4-ALK-positive NSCLC suitable for targeted therapy with ALK-tyrosine kinase inhibitors and its introduction into the clinical practice in Bulgaria.

Contract 15/2013 Testing the susceptibility of *Helicobacter pylori* and anaerobic bacteria to some "forgotten" antibiotics and evaluation of the *jhp0562* gene of *H. pylori***Leading scientist:** Prof. Lyudmila Boyanova Georgieva, MD, PhD, DSci**Research team:**

- Galina Gergova, MD
- Daniel Yordanov, MD
- Assoc. prof. Rumyana Markovska, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of medical microbiology

RESULTS: *Helicobacter pylori* resistance rates were amoxicillin 2.0%, metronidazole 34.0%, tetracycline 2.0%, levofloxacin 18.0%, rifampin 12.0%, fosfomycin 8.3% and double/multidrug resistance 22.0%. Clarithromycin resistance exceeded 20%. Quinolone resistance rose 2-fold from 2005-07 to 2012-13. Fosfomycin and rifampin resistance rates were lower than that of metronidazole and MICs₉₀ of fosfomycin and rifampin were lower than those of clarithromycin and metronidazole. In countries of high *H. pylori* resistance, both rifamycins and fosfomycin can be helpful in rescue regimens. Fosfomycin resistance was higher than that of clindamycin. Fusidic acid exhibited 10.7-fold lower MIC₉₀ against clostridia compared with clindamycin. Against Gram-negative anaerobes, the fosfomycin and clindamycin activities were similar. Among 22 clindamycin-resistant strains, $\geq 1/2$ were susceptible to fosfomycin or fusidic acid. Both fosfomycin and fusidic acid may be used for infections above the diaphragm caused by clindamycin-resistant anaerobes. The study of *jhp0562* gene of *H. pylori* showed that it has no connection with the clinical manifestation of *H. pylori*-infection in our country. This contributes to the understanding that the *jhp0562* importance as a virulence factor varies according to the geographical origin of the strains. Further studies are needed to determine the specific significance of *jhp0562* as a factor for clinical progression in children.

Scientific publications and presentations:

- Boyanova L, Davidkov L, Gergova G, et al. *Helicobacter pylori* susceptibility to fosfomycin, rifampin and five usual antibiotics for *H. pylori* eradication. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 79:358–361.
- Boyanova L, Davidkov L, Gergova G, et al. Sensitivity of *Helicobacter pylori* to fosfomycin, rifampin and 5 antibiotics for eradication of *H. pylori* infection. 12th National Congress of Clinical Microbiology and infections of the Bulgarian Association of Microbiologists. Sofia, 24-26 April, 2014.
- Gergova G, Boyanova L, Milev N, et al. Susceptibility of anaerobes to fusidic acid and fosfomycin compared with that to clindamycin. 12th National Congress of Clinical Microbiology and infections of the Bulgarian Association of Microbiologists. Sofia, 24-26 April, 2014.

Contract 61/2013 Role of the aberrations in SKAP2, SUMF1, CROCC and TNS1 for the pathology of congenital anomalies of the kidney and urinary tract**Leading scientist:** Assoc. Prof. Anelia Hristova Boueva, MD, PhD**Research team:**

- Assist. Prof. Olga Beltcheva, PhD
- Assist. Prof. Galia Zlatanova-Rashkova, MD
- Valentin Penchev, PhD student
- Daniela Dacheva, PhD student
- Assoc. Prof. Radka Kaneva, PhD
- Prof. Vanio Mitev, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pediatrics**RESULTS:** Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) are among the most common pediatric malformations and leading cause of renal insufficiency. This work is based on a previous investigation implementing comparative genomic hybridization (aCGH) performed for genetic testing of CAKUT patients. Few patients were found to carry deletions and duplications in the SKAP2 and CROCC genes. A search in the literature indicated a possible role of these defects in the pathology of the disease, so our aim was to investigate their implication in the etiology of CAKUT.

The patients carrying the chromosomal aberrations were tested with a TaqMan probe based assay, along with a set of population controls and referent genome samples used for the aCGH. The results of our work indicated that the duplication affecting exons from the SKAP2 gene in fact result from deletion in the hybridization reference probe. This defect appears to be very rare and we cannot draw any conclusion regarding its pathogenic effect. The duplications and deletions found in CROCC appeared to be very common. Even though they are not likely to play major role in the pathology of CAKUT, the present study does not allow us to exclude possible phenotype modifying effect.

Contract 16/2013 Molecular genetic investigations on the virulence factors among clinically**Significant strains of *Enterococcus* spp****Leading scientist:** Assoc. Prof. Tanya Vasileva Strateva, MD, PhD**Research team:**

- Prof. Ivan Mitov, MD, PhD, DSci
- Assist. Prof. Daniela Atanasova, MD
- Assist. Prof. Ivo Sirakov, DVM, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology,**RESULTS:** Two hundred and forty clinically significant strains of *Enterococcus* spp. (185 *Enterococcus faecalis* and 55 *Enterococcus faecium*), identified to species level by combination of microbiological and molecular genetic methods, were studied to determine the frequency of dissemination (common, species, infection localization and infection acquisition depending) of genes that code for different virulence factors: adhesins (aggregation substance (*agg* and *asal* genes accordingly to *E. faecalis* and *E. faecium*), enterococcal surface protein (*esp* in both species),

endocarditis-specific antigen A (*efaA* in *E. faecalis*), collagen-binding proteins (*ace/acm*); invasins (hyaluronidase (*hyl*) and gelatinase (*gelE*) in both species); cytotoxins (activation of cytolysin (*cylA*) in *E. faecalis*) and modulators of the host immunity and inflammation (sex pheromones (*eep*, enhanced expression pheromone) in *E. faecalis*). For the genes, typical for both enterococci species, the following overall frequency was established: *esp* – 46.3%, *agg/asaI* – 40.8%, *ace/acm* – 63.3%, *gelE* – 67.5%, and *hyl* – 25.8%. It was proven gene species dissemination as follows: *esp* – 59.5% in *E. faecalis* and 1.8% in *E. faecium* ($p < 0.001$), *agg/asaI* – 44.3%/29.1% ($p < 0.05$), *ace/acm* – 61.1%/70.9%, *gelE* – 82.2%/18.2% ($p < 0.001$), *hyl* – 25.3%/27.3%. Virulence determinants, specific only for *E. faecalis*, showed the following presence: *efaA* – 84.9%, *cylA* – in 64.9% of the isolates, *eep* – 95.7%. The genes for some adhesins (*esp* and *agg/asaI*) had significant prevalence among the non-invasive isolates of *Enterococcus* spp. (46.8-51.4% and 38.0-59.5%, respectively), compared to the invasive bacteremia isolates (respectively, 23.1% and 15.4%) ($p < 0.001-0.05$), while *ace/acm* revealed significantly higher frequency in invasive isolates (84.6%) compared to the non-invasive ones (54.1-58.1%) ($p < 0.02-0.05$). The strains causing community-acquired infections possessed a significantly higher frequency ($p < 0.001-0.05$) of the following virulence genes, in comparison to those causing nosocomial infections: *agg/asaI* (58.9% / 35.3%), *efaA* (83.9% / 59.8%), *eep* (92.9% / 67.9%), *gelE* (78.6% / 64.1%) and *cylA* (73.2% / 42.9%). One vancomycin-resistant strain of *E. faecium* (BG139/2013) was identified in this study. It was isolated from the blood culture of a patient undergoing hemodialysis. For the first time in Bulgaria and Europe, it was established a strain with discrepancy between phenotype and genotype – VanB phenotype and *vanA* genotype. Compared with VanA sequence data available from the NCBI, GenBank (JN207933, JN207928 and JN207930), our strain showed a non-synonymous nucleotide mutation leading to the substitution of Alanine with Valine in position 227 in the amino acid chain. The sequence was submitted to the GenBank with accession number KJ920339. In conclusion, the modern aspects of enterococcal infections include: complex approach to species identification, combining both microbiological and molecular genetic methods; investigation on virulence factors with different contribution to pathogenesis of enterococcal infections and detection of new mechanisms of antimicrobial resistance.

Scientific publications and presentations:

- Strateva T., Atanasova D., Mitov I., et al. Emergence of VanB phenotype-*vanA* genotype *Enterococcus faecium* clinical isolate in Bulgaria. *Braz. J. Infect. Dis.* 2014; 18 (6): 693-695.
- Strateva T., Atanasova D., Dimov S., et al. Species-specific identification of clinically significant *Enterococcus* spp. strains – application of microbiological and molecular-genetic methods in the laboratory practice. *Medical review.* 2014; L (3): 24-30.
- Atanasova D., Strateva T., Stratev A., et al. Modern approach to diagnostics of enterococcal urinary tract infections. *Health and Science.* 2014; IV (2): 3-7.
- Atanasova D., Strateva T., Savov E., et al. Microbiological and molecular genetic diagnosis of enterococcal urinary tract infections. Доклади на БАН (Comptes Rendus de l'Academie bulgare des Sciences). 2014; 67 (11): 1561-1568.
- Atanasova D., Strateva T., Mitov I. Application of microbiological and molecular-genetic methods in diagnostics of enterococcal urinary tract infections. XV Jubilee National Conference of General practitioners and Pediatricists with International participation. Sunny beach, 23-25 May 2014: 42.

- Strateva T., Atanasova D., Savov E., et al. Prevalence of virulence genes among clinical isolates of *Enterococcus* spp. from Bulgaria. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Copenhagen, Denmark, 25-28 April 2015; P22: Paper Poster Session “Gram-positive bacterial pathogenesis and virulence”, Poster No P0402, Sunday, 26 April 2015, 12:30 – 13:30.

Contract 18/2013 Molecular-genetic investigations of samples from bulgarian women in reproductive age with bacteiral vaginosis

Leading scientist: Assoc. Prof. Raina Tzvetanova Gergova

Research team:

- Assoc. Prof. Tanya Strateva
- Prof. Ivan Mitov
- Assist. Prof. Ivo Sirakov

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine; Dep. Of Medical Microbioogy

RESULTS: We detected bacterial vaginosis (BV) at 47.80% from 1523 Bulgarian women, 60% symptomatic, 14% asymptomatic. High frequency (88.87%) of microscopic diagnosis correlated with the positive results of the first genetic research about *G. vaginalis* in Bulgaria. The establishment of this organism by PCR may be used as a marker for BV. Developed by our team new variants of PCR enabling study participation of virulence factors in the pathogenesis and new microorganisms in the etiology. Establishing of *vly* in all samples with *G. vaginalis* is indicative for its crucial role in pathogenesis. Sequencing of five samples showed the first *vly* mutations that correlate with different clinical manifestations. By multiplex PCR were established both *G. vaginalis*, *A.vaginae*, *Mobiluncus spp.* in order to clarify their role in the etiology of BV. The first Bulgarian epidemiological study found that the most affected is the group of Bulgarian women with BV in age from 21 to 25 years (33.21% ± 2.81). Predisposing factors for BV are that 75% of women with BV have started sexual activity at age 15-18, 63.63% of them have recurrent infection and / or the presence of concomitant another, more than half are smokers and over 36% have changed their partner in the last month.

Scientific publications and presentations:

- Gergova R, Tosheva K, Shtereva M, et al. Risk factors for bacterial vaginosis - a 3-year study in four medical centers in Sofia, *Obstetr & Gyn.* 2014;53(3): 8-12

Contract 19/2013 Clonal origin of invasive and respiratory multidrug resistant *Streptococcus pneumoniae* strains isolated before and after the introduction of mandatory immunization with pneumococcal conjugate vaccine (2006-2013)

Leading scientist: Assoc.Prof Rumyana Donkova Markovska-Davidkova, MD, PhD

Research team:

- Alexandra Alexandrova
- Prof. Lena Setchanova, MD, PhD

- Daniela Dacheva, PhD student
- Tomislav Kostyanev, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical microbiology

RESULTS: Among 591 strains *S.pneumoniae* multidrug resistance (R on three or more than three AB) showed approximately half of the strains 46.7%. The most prevalent pneumococcal serotypes in prevaccinal period (2006-2010) were vaccine serotypes 19F (25.1%), 6B (14.0%), 23F (9.6%), 19A (7.9%) and 14 (7.4%). In postvaccinal period (2011-2013) the most frequent serotypes were: 19F (28.8%), 3 (16.7%), 14 (7.6%), 6B (6.1%) and 19A (6.1%). The rates of serotype coverage of invasive pneumococcal strains for PCV7, PCV10 and PCV13 for the prevaccinal period were 46.4%, 67.8% and 84.5%, respectively. In postvaccinal period corresponding coverage rates for PCV7, PCV10 and PCV13 were 36.6%, 43.3% and 76.6%, respectively. The rates of serotype coverage for non-invasive pneumococcal isolates for the prevaccinal period were 66.9%, 67.4% and 83.3% for PCV7, PCV10 and PCV13, respectively. In postvaccinal period the serotype coverage with PCV7 and PCV10 were identical - 67.6%, PCV13 - 94.0%. Two genotype of macrolide resistance were demonstrated for the period 2006 to 2013.: *erm*(B) in 135 strains (56.5%), and *mef*(E) in 70 strains (29.3%). Simultaneous presence of both genes *erm*(B) + *mef*(E) was detected in 34 strains (14.2%). RFLP and direct automated sequencing proved genetic subclass *mef*(E). The analysis of genomic DNA by PFGE showed 13 different restriction patterns among 19A pneumococcal strains. The most widespread was cluster C (n=28), (53.8%) including C1-C5 subtypes. Analysis of the MLST revealed the presence of 15 sequence types (ST) among 19A pneumococcal strains in Bulgaria with predicted founder ST276. The most predominant clonal complex was CC230 (63.5%), a variant of capsule switching of the widespread international clone Denmark14-32/ST230. The remaining 36.5% of the 19A isolates belonged to six genetically diverse CC and two ST - did not belong to known PMEN-clones, but the known eBURST group.

Scientific publications and presentations:

- Alexandrova A, L Setchanova, I Mitov. Trends in serotype prevalence in invasive pneumococcal isolates before and after pneumococcal vaccination in Bulgaria, 2006-2013. 24-th Annual Assembly of IMAB, 15-18 May, 2014, Varna, Bulgaria. Abstracts

Contract 23/2013 Incidence of sexually transmitted bacterial infections, caused by *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Chlamydia trachomatis* in spontaneous abortions

Leading scientist: Prof. Aleksey Yordanov Alekseev, PhD

Research team:

- Prof. Vanyo Mitev, MD, DSci
- Assoc. Prof. Albena Todorova, PhD
- Anita Cvetkova, PhD student
- Teodora Stoycheva, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: Chlamydia and mycoplasma infections are among the most common genital infections and their diagnostics, prophylaxis and treatment is of great social importance. The prevalence of these

infections is mostly due to the asymptomatic disease course in most of the cases. Such unestablished and untreated genital bacterial infections cause a number of pathological conditions and pregnancy complications such as miscarriage. This study represents the first data showing the incidence of infection with *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* in patients with miscarriage in Bulgarian population. *Chlamydia trachomatis* is the only bacterial infection found in the group studied in one of the patients with interrupted pregnancy and in one of the target group patients with miscarriage, which is consistent with the low frequency of endometrial *Chlamydia trachomatis* infection found in literature data. Diagnosis of infectious agents is important for prevention of spontaneous abortion occurrence, thus screen testing of sexually transmitted infections is recommended before planning a pregnancy, particularly in patients with one or more spontaneous abortions.

Contract 29/2013 Methods for preparation and determination of the parameter of monodisperse cationic carriers for intracellular delivery of nucleic acids

Leading scientist: Prof. Boris Gotsev Tenchov, PhD, DSci

Research team:

- Assoc. Prof. Ivan Antonov, PhD
- Asst. Prof. Lubomir Traikov, PhD
- Asst. Prof. Borislava Mircheva, PhD
- Asst. Prof. Nadia Hristova-Avakumova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department Medical Physics and Biophysics

RESULTS: Cationic lipid and peptide compounds are commonly used as carriers for gene transfection and delivery of regulatory oligomeric DNA and RNA into cells. Due to a weaker electrostatic binding of the oligomers to cationic compounds in comparison to polymeric DNA, many properties of the oligodeoxynucleotide (ODN) complexes are still not well understood. Here we use fluorescence resonance energy transfer (FRET), particle size and zeta-potential measurements to characterize the size and stability of ODN complexes with cationic phospholipids and with a native cationic peptide, protamine, which has recently been beneficially used in carrier formulations. The most important observations can be summarized as follows: 1) ODNs form stable complexes with protamine and with cationic phospholipids at NaCl concentrations below 0.3-0.5 M. At higher salt concentrations, the complexes dissipate and release the ODN molecules, in contrast to the more stable lipoplexes formed with high molecular weight DNA. 2) There are significant differences between DNA/lipid and DNA/protamine particle size distributions. The DNA/protamine particles are homogeneous in size and have much lower polydispersity in comparison to DNA/lipid complexes. 3) Upon storage, ODN/protamine complexes with positive zeta-potentials gradually increase in size in the course of days, while the size of complexes with negative zeta-potentials remains constant.

Scientific publications and presentations:

- Koynova R, Tenchov B. Enhancing Nucleic Acid Delivery, Insights from the Cationic Phospholipid Carriers. *Curr Pharmaceut Biotechnol* 2014;15(9):806-13.

- Koynova R, Tenchov B. Cationic phospholipids as gene carriers – relationship between phase behavior and transfection activity. Proceedings of the 2nd National Congress in Physical Sciences, Sofia, Bulgaria 2013.

Contract 39/2013 Comparative in vitro examination of ultrasonic tips for separated endodontic files removal

Leading scientist: Prof. dr. Radosveta Ivanova Vasileva, DMD, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Kalin Shiyakov, DMD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Conservative Dentistry

RESULTS: At present there is a variety of endodontic ultrasonic tips for the removal of broken instruments from root canals. Unfortunately there are not any comparative examinations of different tips and there is not information regarding the choice of a tip for a specific clinical situation. Six not examined by now endodontic ultrasonic tips – ultrasonic K-files #25 (EMS), ET25 (Satelec), Redo 2 (VDW), Proultra8 (Dentsply-Maillefer), RT3 (EMS), E7 (NSK) – were compared in the study during removal of separated stainless steel files from the curve of root canals and the apical zone of straight canals. Sixty simulated curved root canals of Dentsply-Maillefer and sixty straight simulated root canals of Frasco were used. Fragments were removed by the ultrasonic technique, described by Ruddle. All procedures were conducted under magnification 10x, 16x and 25x with a dental operating microscope (OPMI Pico, Carl Zeiss). Compared were success rates in fragment's removal, time required for complete removal of the fragment and degree of root canal enlargement (root canal diameter after fragment's removal). Curved canals – Success: K-files – 80%, ET25 – 90%, Redo 2 – 80%, Proultra8 – 80%, RT3 – 70%, E7 – 50%. Differences are not statistically significant (χ^2 test, $p>0.05$). Working time in min: K-files – 8,44, ET25 – 9,28, Redo 2 – 9,53, Proultra8 – 10,31, RT3 – 11,57, E7 – 21,45. Time for E7 is significantly longer, differences between the others aren't significant (one-way ANOVA, T-test, $p>0.05$). Canal diameters in mm: : K-files – 1,10, Redo 2 – 1,24, ET25 – 1,25, Proultra8 – 1,49, RT3 – 1,59, E7 – 1,69. Differences between K-files, ET25 and Redo2, as well as between Proultra8, RT3 and E7 aren't significant (one-way ANOVA, T-test, $p>0.05$). **Straight canals** – Success is 100%. Working time in min: K-files - 9,06, ET25 – 9,33, Redo 2 - 9,41, Proultra8 – 11,41, RT3 – 12,21, E7 – 27,32. Time for E7 is significantly longer, differences between the others aren't significant (one-way ANOVA, T-test, $p>0.05$). Canal diameters in mm: K-files – 1,00, ET25 – 1,12, Redo 2 – 1,13, RT3 – 1,39, Proultra8 – 1,44, E7 – 1,58. Differences between K-files, ET25 and Redo2, as well as between RT3, Proultra8, and E7 aren't significant (one-way ANOVA, T-test, $p>0.05$). **Conclusion:** Endodontic ultrasonic instruments with active tip and smaller diameter are more efficient and preserve root canal better. Because of the risk of considerable canal aberrations in the curve of root canals and the apical zone of straight canals we recommend the usage of active tips with diameter not greater than 0,3 mm.

Scientific publications and presentations:

- Shiyakov K, Vasileva R. Effectiveness of six endodontic ultrasonic tips in root canal's curvature. Dental Medicine 2014.

- Shiyakov KK, Vasileva RI. Effectiveness of six endodontic ultrasonic tips – apical zone. Dental Medicine 2014.
- Shiyakov KK, Vasileva RI. Effectiveness in the curve of eight types of endosonic tips for broken instruments removal. J of IMAB. 2014 Oct-Dec;20(3):595-600.

Contract 40/2013 Comparative study of the lifespan of nickel-titanium instruments with continuous and reciprocating rotation

Leading scientist: Prof. Snezhanka Zaprinova Topalova-Pirinska, PhD

Research team:

- Ass. Prof. dr. Emilia Karova, PhD,

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Conservative Dentistry

RESULTS: Lifespan and cumulative survival of the time of WaveOne files with reciprocating rotation and of One Shape files with continuous rotation are compared. Two hundred artificial and 100 natural canals are shaped and divided in 6 groups, depending on the selected type of canal, the preparation system used and the creation of a glide path. All files worked till fracture occurred. We found that during instrumentation of severely curved artificial and natural canals the average lifespan and the cumulative survival of WaveOne files are superior to the One Shape system. They show equal efficiency and safety in the process of shaping of different types of canals while One Shape files demonstrate higher survival rate during preparation of natural teeth. Instrumentation with files with reciprocal motion with different angles of rotation increases significantly instruments life and makes them safer during chemo-mechanical procedures. Preliminary creation of a glide path with NiTi rotary files increases significantly the survival of WaveOne and One Shape files in the course of preparation of artificial and natural canals. Creation of a glide path in different types of canals preserves the tendency for longer survival of WaveOne files when compared with One Shape instruments.

Scientific publications and presentations:

- Karova E, S Topalova-Pirinska. Factors influencing the fractures of nickel-titanium rotary instruments. Part I. Dental Medicine 2013;95(1):104-110
- Karova E, S. Topalova-Pirinska. Factors influencing the fractures of nickel-titanium rotary instruments. Part II. Dental Medicine 2013;95(2):181-185
- Karova E, Topalova-Pirinska S. The influence of a glide path on the lifespan of WaveOne reciprocating files. International Journal of Dental Sciences and Research. 2014;2(3):59-62.
- Karova E, Topalova-Pirinska S. Instrument life of two rotary NiTi single-file techniques with reciprocating and continuous rotation used in curved canals after a glide path creation. J of IMAB 2014; 20(1):494-499.
- Topalova-Pirinska S, Karova E, Stoeva I. Lifespan of two rotary nickel-titanium files with continuous and reciprocating rotation. 19th Congress of BASS, Belgrade, Serbia, 24-27 April 2014, pp 220
- Karova E, Topalova-Pirinska ., Stoeva I. Survival rate of One Shape NiTi files with and without creation of a glide path. XIV Scientific Congress, Burgas, Bulgaria, 12-14.06.2014, pp.50

Contract 44/2013 Microhardness of calcium –silicate cements. Comparative investigation**Leading scientist:** Assoc. Prof. Ivanka Veselinova Dimitrova, PhD**Research team:**

- Assit. Prof. Yaneta Ivanova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of dentistry, Dept. of Konservative dentistry

RESULTS: The aim of this study was to evaluate the effects of simulated body fluids on microhardness of calcium silicate cements. White ProRoot, Bioaggregate and Biodentine were mixed and packed into 60 cylindrical polycarbonate tubes (5 mm x 3 mm) with 20 samples per material. They were divided into 6 groups, with 10 samples per group. Then all samples were immersed into phosphate buffered saline. After 24 hours the Bercovich microhardness (HB) of three groups, one of each material, was measured. The others three groups were left in the solution and their microhardness was measured after 30 days. Twelve indentations were produced on the surface of each specimen. Results: On the 24-th hour of stay in simulated body fluid (SBF) Biodentine showed the highest microhardness ($0,74 \pm 0,07$ HB), followed by white ProRoot ($0,58 \pm 0,14$ HB), with statistically significant difference between the three materials ($p < 0,05$). On the 30-th day in SBF ProRoot reached the highest microhardness ($0,66 \pm 0,30$ HB), Biodentine remained second ($0,48 \pm 0,07$ HB). There are no statistically significant difference between the two calcium-silicate cements. After 30 days stay in SBF the Biodentine microhardness decreased compared to the one showed on the 24-th hour with statistically significant difference. In both time intervals Bioaggregate exhibited the lowest microhardness with statistically significant difference as compared to the other calcium-silicate cements. In the course of time the microhardness increased in white ProRoot and Bioaggregate with the exception of Biodentine, where the average value has been observed to decrease.

Scientific publications and presentations:

- Kouzmanova Y, I Dimitrova. Microhardness of calcium silicate-based cements. 24th Annual Assembly of International Medical Association Bulgaria (IMAB), 15-18 May, 2014, Varna, Bulgaria, p.10.

Contract 42/2013 The dynamics of stabilization of dental implants, depending on the surgical method, healing in the alveoli – from coagulum or following treatment with xenografts Bio Oss[®] and Emdogain[®] and functional loading /ten months in vivo experiment on dogs/**Leading scientist:** Assoc. prof. Khodor Fakih, PhD**Research team:**

- Assist. Prof. Jermen Indjova
- Assoc. Prof. Dimitar Petkov Sivrev, PhD
- Assist. Prof. Dimitar Todorov Iovchev, PhD
- Assist. Prof. Tsvetan Minchev Chaprazov, PhD

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of of Dental medicine, Dept of Oral and maxillofacial surgery

RESULTS: Objective of the experiment is monitoring the stability of implants placed according to immediate, delayed and conventional protocol in alveoli with the healing process of GBR with coagulum or bone substitutes. Material and Methods: 18 implants were placed in the alveoli of extracted premolars of the lower jaw of 3 dogs. Stability of the implants was measured with Osstell[®]ISQ and Periotest[®]M. The results of statistically processed data were calculated using the statistical software GraphPad InStat 3.0. Results: In the monitoring of stability is established relatively high primary stability. At the end of the first month was measured a reduction in any one of the monitored group. At the end of the third month – the secondary stability is above the primary. Gradually, the measured values of both devices increase, and in stage X + 9 the levels of stability are comparable between the various protocols and environments in which the implants are placed. Conclusion: The process of biological stabilization of endosteal dental implants placed in the experimental alveoli transplanted with a mixture of Bio Oss + Emdogain and GBR is relatively slower than when implants are placed in the control alveoli with a healing process of coagulum and GBR. The measured values for secondary stabilization with Osstell[®]ISQ and Periotest[®]M between the two groups are catching up after six month healing period.

Scientific publications and presentations:

- Indjova J, Fakih Kh, Sivrev D, et al. Stability of intraosseous dental implants with guided bone regeneration (in vivo experiment in dogs). Bulg J Vet Med. 2014;17(1):50-60.
- Indjova J, Fakih Kh, Sivrev D, et al. Primary stability of intraosseous dental implants with guided bone regeneration (in vivo experiment on dogs). Oral presentation. 90 years Faculty of veterinary medicine in Bulgaria, International scientific conference. Stara Zagora, Bulgaria, May 30-31, 2013, p. 46-47

Contract 5/2013 Investigation of antioxidant activity of Galantamine peptide esters

Leading scientist: Prof. Danka Petrova Obreshkova, MD

Research team:

- Assoc. Prof. Ivanka Pencheva, PhD
- Assoc. Prof. Boyka Tsvetkova, PhD
- Assist. Prof. Dobrina Tsvetkova – PhD student
- Branimir Zlatkov, student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmaceutical Chemistry

RESULTS: Antioxydant activity is estimated by FRAP – method by measuring the absorbance at $\lambda = 593$ nm. Esters possess lower antioxydant effect than the effect of standard for antioxidant activity BHT: $(26.85 \pm 0.15) \mu\text{M TE mmol}^{-1}$. GAL – LEU $(22.65 \pm 0.15) \mu\text{M TE mmol}^{-1}$ possesses lower activity than GAL – VAL $(24.30 \pm 0.30) \mu\text{M TE mmol}^{-1}$. For the investigation of radical – scavenging activity of esters are applied ABTS – method (measuring the absorbance at $\lambda = 734$ nm) и DPPH – method (measuring the absorbance at $\lambda = 516$ nm). For ABTS: $y = 60.09.x + 0.823$ (GAL – LEU), $y = 238.3.x + 9.585$, (GAL – VAL); $y = 173.1.x + 43.20$ (BHT). Esters possess lower effect: GAL – VAL ($\text{IC}_{50} = 0.17$ mM), GAL – LEU ($\text{IC}_{50} = 0.82$ mM) in comparison with standard BHT ($\text{IC}_{50} = 0.039$ mM). For DPPH – method: 1) 1 mM GAL – VAL possesses higher radical – scavenging activity of esters (62.62 %), in comparison with standard 1 mM BHT (47.37 %), 1 mM GAL – LEU (9.89 %), 1

mM Galantamine hydrobromide (4.24 %) and 1 mM Pymadine (0.66 %). 2) 5 mM Galantamine hydrobromide/5 mM Pymadine (20.19 %) possess higher radical – scavenging effect than 5 mM Galantamine hydrobromide (15.44 %).

Scientific publications and presentations:

- Tsvetkova D, Zheleva–Dimitrova D, Obreshkova D. Estimation of an antioxidant activity of new peptide esters of Galantamine by applying of Ferric reducing antioxidant power (FRAP) method. *Compt Rend Acad Bulg Sci.* 2013;66(3):445-50.
- Tsvetkova D, Obreshkova D, Zheleva–Dimitrova D et al. Antioxidant activity of Galantamine and some of its derivatives. *Curr Med Chem.* 2013;36(20):4595-4608.
- Obreshkova D. Reactive oxygen species induced neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Pharmacia.* 2013;60(1):71-82.

Contract 38/2013 Synthesis and properties of 1,4-substituted piperazines with potential antioxidant activity

Leading scientist: Prof. Alexander Borisov Zlatkov, PhD

Research team:

- Prof. Nikolai Danchev MD, PhD
- Prof. Georgi Momekov, PhD
- Assoc. Prof. Yana Koleva, PhD
- Asst. Prof. Maya Georgieva, PhD
- Asst. Prof. Javor Mitkov, PhD
- Asst. Prof. Dimitrina Zheleva-Dimitrova, PhD
- Asst. Prof. Lilia Andonova
- Stefka Pankova – student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmaceutical Chemistry

RESULTS: Fifteen new piperazines – benzhydrylpiperazine derivatives and compounds containing 3,7-dimethylxanthine fragment at 4-th position have been synthesized. The structures of the obtained products have been proven by IR and ¹H NMR spectral data. A web-based server PharmMapper have been used for prediction of the potential interaction degree of the newly synthesized benzhydrylpiperazine derivatives with the enzyme β -secretase 1. From the performed experiments was determined, that the most important pharmacophoric parameter is the hydrophobicity of the molecule. From the obtained results may be concluded, that structures containing 4-7 hydrophobic positions and aromatic ring or four carbon atoms in the side chain of the molecules are of high interest in the development of new piperazine derivatives with potential β -secretase 1 activity. The second group of derivatives has been processed for determination of their antioxidant activity, applying an *in vitro* screening methodology. It was established, that the difference in the chemical structure of the derivatives is affecting their ability to block peroxy and free radicals in *in vitro* systems. One of the tested compounds has shown highest antioxidant activity, when determined using three methods. The compounds also are tested for lipid peroxidation. No significant inhibition of the lipid peroxidation is observed for the described series, except for the highest active compound, whereas the effect is

comparable with the effect of the positive control BHT. From the performed experiments may be concluded, that the presence of a hydroxyl group in the structure is essential for the antioxidative properties of the molecules.

Scientific publications and presentations:

- Andonova L, D Zheleva-Dimitrova, M Georgieva et al. Synthesis and antioxidant activity of some 1-aryl/aralkyl piperazine derivatives with xanthine moiety at N4. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2014;28(6):1165–1171.
- Georgieva M, Zlatkov B, Zlatkov Al. Synthesis and potential drug target identification, using PharmMapper server for group of amide derivatives of diphenylmethylpiperazine. 1st European Conference on Natural Products: Research and Application. Frankfurt am Main, Germany, September 22 – 25, 2013, p.70.

Contract 1/2013 Product stimulation of anticancer and antioxidant flavonoid in *Astragalus angustifolius* lam., using in vitro cultures

Leading scientist: Prof. Iliana Ilieva Ionkova, DSci

Research team:

- Pavlina Apostolova, PhD student
- Pavlinka Dimova
- Maxim Bankov, student
- Gergana Letkarska, student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy

RESULTS: For the first time the effect of some plant growth regulators and their combination on biomass and flavonoid production in suspension cultures of *A. angustifolius* was examined. Higher formation of flavonoids is correlated to good growth of the cells. Content of flavonoids was severally decreased in higher concentrations of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). Addition of cytokinin stimulated both proliferation and flavonoid production. Kinetin was favorable for flavonoid production in *A. angustifolius* cells. After optimization of production medium maximum total amount of flavonoids 1.78% was achieved in the flasks. The highest amount of Isoquercitrine and Quercitrine was found in optimized medium. Quercetin shows antioxidant and antiproliferative effects against various cancer cell lines. With respect to the potential use of Quercetin as cancer-preventive or chemotherapeutic agents, it is worth mentioning that these aspects made Quercetin an interesting object for industrial production.

Scientific publications and presentations:

- Ionkova I, Popova P, Proksch P. Optimization of flavonoid production in *Astragalus angustifolius* Lam., using in vitro cultures, 8th CMAPSEEC on Medicinal and Aromatic Plants 2014, Durres, Albania Book of Abstracts, p. 281

Contract 3/2013 Acylphloroglucinols from Bulgarian species *Hypericum maculatum* Crantz. (Imperforate St. John's wort) и *Hypericum aucheri* Jaub. Et Spach (Aucher's St. John's wort) – isolation, structure elucidation and evaluation for cytotoxic and antineoplastic activity

Leading scientist: Assoc. Prof. Paraskev Todorov Nedialkov

Research team:

- Prof. Georgi Momekov, PhD
- Assist. Prof. Dimitrina Zheleva-Dimitrova, PhD
- Assist. Prof. Zlatina Kokanova-Nedialkova, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacognosy

RESULTS: The major acylphloroglucinol compounds of dichloromethane extracts from *Hypericum maculatum* were *H. aucheri* were isolated and identified by means of spectral evidence (UV, IR, NMR and MS). The following new natural products were isolated and identified from *Hypericum maculatum*: (*E*)-4-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyl)-5-hydroxy-2-(3-methylbut-2-enyl)-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl isobutyrate (HMAC2), (*E*)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyl)-5-hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyl)-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl isobutyrate (HMAC3), (*E*)-4-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyl)-5-hydroxy-2-(3-methylbut-2-enyl)-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl 2-methylbutanoate (HMAC4) and (*E*)-2-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyl)-5-hydroxy-4-(3-methylbut-2-enyl)-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienyl 2-methylbutanoate (HMAC5). The occurrence of the known natural products hyperpolyphyllirin (HMAC1), erectquion A (HMAC6), (*E*)-1-(3-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyl)-2,4,6-trihydroxyphenyl)-2-methylpropan-1-one (HMAC7), (*E*)-1-(3-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyl)-2,4,6-trihydroxyphenyl)-2-methylbutan-1-one (HMAC8), 1-(5,7-dihydroxy-2-methyl-2-(4-methylpent-3-enyl)chroman-8-yl)-2-methylpropan-1-one (HMAC9) and 1-(6,8-dihydroxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1*H*-xanthen-5-yl)-2-methylpropan-1-one (HMAC10) in *Hypericum maculatum* has been reported here for the first time. The following new natural products were isolated and identified from *Hypericum aucheri*: (*R*)-2,5-dihydroxy-2-isopropyl-7-(3-methylbut-2-enyloxy)chroman-4-one (HAU6) и (*R,E*)-7-(3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)-2,5-dihydroxy-2-isopropylchromane-4-one (HAU8). In addition, the occurrence of the known compounds HMAC1 and HMAC6 in *Hypericum aucheri* has been reported here for the first time. Furthermore, the new compounds HMAC2, HMAC3, HMAC4 and HMAC5, previously isolated from *H. maculatum* have been found in *H. aucheri*, as well. Cytotoxicity on tumour cell lines K-562, SKW-3, BV-173, EJ, HL-60, HL-60/DOX and MDA-MB was established. The IC₅₀ values were found to be in the range 3.80 – 76.96 μM.

Scientific publications and presentations:

- Nedialkov P, Bücherl D, Momekov G et al. Polyprenylated phloroglucinol derivatives from *Hypericum maculatum* (PI76). 61st International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Muenster (Germany), 1-5 September 2013, *Planta Medica* 2013;79:1199.
- Nedialkov PT, Momekov G, Kokanova-Nedialkova ZK, et al. Polyprenylated Phloroglucinols from *Hypericum maculatum*. *Nat Prod Commun.* 2015; 10(7):1231-5.

Contract 33/2013 Isolation and identification of saponins and flavonoids of *Chenopodium bonus-henricu* roots. Study of the effects of a purified extract of the roots of *C. bonus-henricus* and isolated substances in models of induced hepatotoxicity in rats

Leading scientist: Prof. Stefan Nikolov, PhD, DSci

Research team:

- Assoc. Prof. Paraskev Nedialkov, PhD
- Assist Prof. Zlatina Kokanova-Nedialkova, PhD
- Assist Prof. Romyana Simeonova, PhD
- Assist Prof. Magdalena Kondeva-Burdina, PhD
- Dona Doichinova, student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy

RESULTS: Four saponins and three flavonoids namely respectively 3-O- α -L-arabinopyranosyl-phytolacagenin-28- β -D-glucopyranosyl ester (Chbhs-01), 3-O- β -glucuronopyranosyl-bayogenin-28-O- β -glucopyranosyl ester (Chbhs-02), 3-O- α -L-arabinopyranosyl-bayogenin-28-O- β -glucopyranosyl ester (Chbhs-03), 3-O- β -glucuronopyranosyl-medicagenic-acid-28- β -xylopyranosyl(1 \rightarrow 4)- α -rhamnopyranosyl(1 \rightarrow 2)- α -arabinopyranosyl ester (Chbhs-04), spinacetine-3-O- $[\beta$ -apiofuranosyl(1 \rightarrow 2)]- β -glucopyranosyl(1 \rightarrow 6)- β -glucopyranoside (Chbhf-01), 6-methoxykaempherol-O-3- $[\beta$ -apiofuranosyl(1 \rightarrow 2)]- β -glucopyranosyl(1 \rightarrow 6)- β -glucopyranoside (Chbhf-02) and spinacetine-3-O-gentiobioside (Chbhf-03) were isolated from the roots of *Chenopodium bonus-henricus* L. The structures of the compounds were determined by means of spectroscopic methods (1D, 2D NMR, UV, IR, HRMS-ESI). Compound Chbhs-01 is a new saponin. In isolated rat hepatocytes, in combination with carbon tetrachloride, saponins and flavonoids, isolated from the roots of *Chenopodium bonus-henricus*, were shown to be an effective cytoprotectors and antioxidants. The effects were similar to those of the flavonoid silymarin – a classical hepatoprotector and antioxidant. The results of this study also show that the MeOH extract of the roots exerts hepatoprotective and antioxidant activities comparable to those of silymarin in *in vitro/in vivo* model of CCl₄-induced liver damage.

Scientific publications and presentations:

- Kokanova-Nedialkova Z, Nikolov S, Nedialkov P et al. Triterpene saponins from *Chenopodium bonus-henricus* roots. 61st International Congress and Annual Meeting of the Society for medicinal Plant and Natural product Research Münster, Germany, 1-5 September 2013, p 1194.

Contract 4/2013 Effects of GABA ergic drugs on hyperthemic reaction in experimental serotonin syndrome in rats

Leading scientist: Assoc. Prof. Dr. Rumen Nikolov, PhD

Research team:

- Sonia Ivanova
- Galina Dobrevska
- Iordanka Mitkova, student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of medicine, Department of Pharmacology and Toxicology

RESULTS: Serotonin syndrome is likely to be observed as a result of an overdose of serotonergic drugs or interactions with the combined administration of two or more drugs that increase the intrasynaptic concentration of the serotonin (5-hydroxytryptamine). Aim of present study was to establish the effects of GABAergic drugs diazepam, sodium valproate, and vigabatrin on the hyperthermic reaction in experimental serotonin syndrome in rats. The animal model of serotonin syndrome used in our experiments was induced by administration of 5-hydroxy-L-tryptophan and clorgyline or administration of fluoxetine and clorgyline. Body temperature experiments were conducted at ambient temperature of 22 ± 1 °C. The body temperature of the animals was measured with thermistor probes (TX-8), and monitored on multichannel recorder Iso-Thermex 16. The thermistor probes were lubricated and inserted rectally to a depth of 6 cm. Pretreatment with diazepam (5 mg/kg i.p.), sodium valproate (300 mg/kg i.p.), and vigabatrin (300 mg/kg i.p.) decreased hyperthermia in an experimental model of the serotonin syndrome. The results obtained in present study suggest involvement of interactions between GABAergic and serotonergic systems in the processes of thermoregulation.

Scientific publications and presentations:

- Nikolov R. Effects of sodium valproate on hyperthermic reaction in experimental serotonin syndrome. *Meditsinski pregled* 2014; 50 (2); 45-48.
- Todorov I, I Mitkova, V Stenev, et al. Influence of sodium valproate on hyperthermia induced by experimental serotonin syndrome in rats. XIII International Congress of Medical Sciences, Sofia, 08-11 May 2014, *Tribuna Medica* 2014;66(Suppl. 1):59.
- Nikolov R, K Yakimova. Effects of GABAergic drugs on hyperthermia in experimental serotonin syndrome. VII National Congress of Pharmacology, Pleven, 17-19 October 2014.

Contract 21/2013 Experimental investigation on the role of IL-1 beta and of IL-1R/TLR4 in the mechanisms of neonatal epilepsy and the effects of Levetiracetam

Leading scientist: prof. Nadka Ivanova Boyadjieva, PhD

Research team:

- Assist. Pavlina Gateva
- Assist. Evgenii Haritov
- Madlen Nestorova
- Emanuela Staikova
- Evdokia Vasileva

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pharmacology and toxicology

RESULTS: The study was determined to investigate the effects of levetiracetam of epileptogenic activity of the kainic acid and the levels of IL-1 beta in hippocampus of male rats. Rats were treated with levetiracetam for a period of 14 days after the epileptogenic activation by a single application of the kainic acid (30 mg/kg). The results demonstrated that the treatment with levetiracetam inhibited the epileptogenesis by kainic acid as well as inhibited the elevated concentrations of IL-1 beta in

hippocampus of male rats. Taken together, the results suggest that levetiracetam may affect the epilepsy by anti-inflammatory mechanisms of action.

Scientific publications and presentations:

- Haritov E, Angeleska E, Boyadjieva N. Astrocyte dysfunction in epilepsy. Medical practice. 2014;1:22-28.
- Boyadjieva N, Angeleska E, Haritov E. Comparative study of neonatal effects of levetiracetam and valproic acid on the behavioral changes and levels of proinflammatory cytokines in the neonatal kainate model of epilepsy. 7th National Congress of Pharmacology, 17-19 October 2014, Pleven, Bulgaria.

Contract 22/2013 Studies on the expression of the NADPH-d in UV stimulated hypothyroid male rat skin in experimental models

Leading scientist: Assoc. Prof. Georgeta Stoyanova Bocheva, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Boycho Landzhov, MD, PhD
- Maria Valcheva-Traykova, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of pharmacology and toxicology

RESULTS: In this project we found that the state of hypothyroidism had reduced the activity of both pro-oxidant enzymes – NOS and xanthine oxidase in the skin of rats, compared to norm thyroid controls. In hypothyroid model were also reported a reduction in the amount of free radicals, but tissue damage was considerably increased, in comparison to the control group. The big tissue damage of the skin in hypothyroid state could be associated essentially with incapacitated antioxidant defense system. After irradiation of hypothyroid animals we observed even greater tissue damage, not only compared with non irradiated controls, but also in comparison with the irradiated norm thyroid animals. Obviously, irradiation with SSUV in hypothyroidism, achieved by antithyroid drug Propylthiouracil, leads to increased risk of skin damage, in comparison with the same risk in norm thyroid animals.

Scientific publications and presentations:

- Bocheva G, Valcheva-Traykova M, Landzhov B. Alteration of NADPH-d activity in the skin of hypothyroid and solar simulated UV-irradiated rats. VII National Congress of Pharmacology - Pleven, 17–19 October 2014.
- Valcheva-Traykova M, Bocheva G. Effect of solar simulated UV radiation on the free radicals formation in hypothyroid rat liver. VII National Congress of Pharmacology - Pleven, 17–19 October 2014
- Valcheva-Traykova M, Traykov T, Bocheva G. Interaction of Propylthiouracil with model systems generating superoxide radical. VII National Congress of Pharmacology - Pleven, 17–19 October 2014.

Contract 34/ 2013 In vitro and in vivo toxicological evaluation of nanosized drug-delivery systems in liver**Leading scientist:** Assoc. prof. Virginia Tzankova, PhD**Research team:**

- Prof. Nikolay Danchev, PhD
- Assist. prof. Rumiana Simeonova, PhD
- Assist. prof. Magdalena Kondeva-Burdina, PhD
- Assist. prof. Borislav Tzankov, PhD
- Stoyan Dirimanov, PhD student

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and toxicology

RESULTS: The liver is the target organ after intravenous, oral or dermal exposure of nonparticles. Although different nanomaterials have been assessed and proposed as drug-delivery carriers, information on possible mechanisms of hepatotoxicity is insufficient. We investigated the cytotoxicity and oxidative effects of mesoporous silica nanoparticles MCM-41 and polyzwitterionic copolymer (p(VA-co-DMAPS)) in liver *in vitro* and *in vivo*. As observed in the MTT-test and LDH-leakage, MCM-41 and (p(VA-co-DMAPS)), are non cytotoxic in isolated rat hepatocytes and HepG2 cells in the concentrations up to 100 µg/ml. A dose-dependent increase in cytotoxicity was observed in the concentrations up to 500 µg/ml. The coating with copolymer (carbopol) decreases the cytotoxicity of silica nanoparticles. These effects were in accordance with intracellular oxidative stress levels, measured by glutathion depletion and malondialdehyde production, indicating that oxidative stress may be a key role in inducing the cytotoxicity at higher doses. No toxicity was observed in liver *in vivo*, since there were no statistically significant changes in liver antioxidant enzymes, and in biomarkers ALAT and ASAT. This study showed that both nanomaterials are not hepatotoxic in the doses up to 100 µg/ml. This finding could be helpful for selecting the appropriate dose of biocompatible nanomaterials - based drug delivery system.

Scientific publications and presentations:

- Tzankova V. Cytotoxicity evaluation of inorganic silica nanoparticles used as drug carriers, Workshop “Synthesis and Characterization of Nano-materials”, Borovetz, Bulgaria, 3-6 April 2014.
- Tzankova, V, R Simeonova, M Kondeva-Burdina, et al. Effects of single and oral administration of mesoporous silica nanoparticles in Wistar rats, EUROTOX 2014, Edingurgh, UK, 5-9 September 2014,
- Tzankova V, C Gorinova, B Tzankov, et al. Toxicological characterization of silica nanomaterials as drug delivery systems *in vitro*, VII National congress of Pharmacology, Pleven, Bulgaria, 17-18 October, 2014.

MEDICO-CLINICAL AREA “GRANT 2012”

Contract 55/2012 Study on the role of RELN gene in the pathogenesis of otosclerosis

Leading scientist: Prof. Diana Petrova Popova, PhD, DSci

Research team:

- Orlin Stoyanov, MD
- Assoc. Prof. Radka Kaneva, PhD
- Darina Kachakova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine

RESULTS: Otosclerosis is a common cause for progressive hearing loss and is characterized with abnormal bone remodeling of the otic capsule. The etiology of this disease is not clear yet, but it is known that environmental and genetic factors influence its progress. In order genetic factors leading to otosclerosis to be identified, large studies need to be conducted. Until now there are quite a few investigations on the role of the RELN and BMP2 polymorphisms in the otosclerosis progression. In our study 58 patients from the University hospital “Tzaritza Jovanna-ISUL” were enrolled (19 probands with otosclerosis with relatives and 11 patients without relatives). From blood samples DNA was extracted and was used for genetic analysis. Thus a biobank of patients with otosclerosis was found in the Molecular medicine center at Medical University of Sofia. In order a case-control study to be conducted, in the analysis were enrolled probands with otosclerosis but without relatives and additionally 100 controls (50 males and 50 females) with Bulgarian ethnic background. It is still not clear enough, if the polymorphisms in the RELN and BMP2 genes are associated with otosclerosis, because there are not enough studies performed in different populations. Until now the Bulgarian population has not been studied for these polymorphisms and this project is the beginning for us to estimate the role of those two genes for the progress of otosclerosis in Bulgarian patients. The statistically significant results from our study are connected to the polymorphism variants rs39374 and rs39395 in the RELN gene and rs3178250 in the BMP2 gene, which is in harmony with the published literature. For the rest of the studied polymorphisms there were no statistically significant results, that showed some association according to the literature, which could be explained with the smaller size of the study group.

Scientific publications and presentations:

- Stoyanov O, Todorov Sp, Popova D. Genetical aspects in otosclerosis pathogenesis. XIII Belinov Symposium, 28-30 September, 2012, Golden Sands, Bulgaria, p.60

Contract 16/2012 Polymorphisms of the corticosteroid and progesterone receptor genes in patients with systemic lupus erythematosus

Leading scientist: Prof. Zlatimir Gospodinov Kolarov, MD, DMSc

Research team:

- Prof. Rasho Rashkov, MD, DSci
- Prof. Aleksey Savov, PhD

- Dobromir Tanev, MD
- Ralitsa Robeva, MD, PhD
- Silvia Andonova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases.

RESULTS: Neuroendocrine - immune system disturbances have an important influence on the occurrence of autoimmune diseases, and particularly on the development of systemic lupus erythematosus (SLE). Corticosteroids and progesterone are known as natural immunosuppressors, but the role of their gene receptor polymorphisms in the development of SLE remains obscure. Therefore, the present study aimed to clarify the role of PROGINS haplotype, ER22/23EK and BclII polymorphisms of the corticosteroid receptor in patients with lupus compared to healthy controls. 115 women with SLE and 105 healthy controls were included in the study. PROGINS haplotype (Alu insertion) was detected in 15.45% of the investigated women. There were no significant differences in PROGINS genotype prevalence between patients with SLE and control group. The progesterone receptor polymorphisms were not significantly associated with any ACR criterion, the severity of autoimmune disease or the treatment plan. ER22/23EK corticosteroid receptor polymorphism was more common in lupus patients than in healthy women, and polymorphic ER22/23EK allele was significantly more frequent in patients with a secondary Sjögren's syndrome. The corticosteroid BclII receptor polymorphism was associated with significant immunological disturbances in patients with lupus. Larger multiethnic studies are needed to clarify the specific influence of corticosteroid receptor polymorphisms on the pathophysiological mechanisms and clinical features of the different autoimmune diseases.

Scientific publications and presentations:

- Tanev D, Andonova S, Savov A, et al. PROGINS progesterone receptor polymorphism in healthy women and patients with systemic lupus erythematosus. *Bulgarian Medicine* 2013;1:4-9.
- Andonova S, Tanev D, Savov A, et al. PROGINS progesterone receptor polymorphism in systemic lupus erythematosus. The European Human Genetics Conference, Milan, Italy, May 31 - June 3, 2014.

Contract 48/2012 A differentiated approach to the treatment of early rheumatoid arthritis

Leading scientist: Prof. Rumen Malinov Stoilov, MD, PhD, DSci

Research team:

- Silviya Marincheva, MD
- Iva Parvova-Hristova, MD
- Prof. Simeon Monov, MD, PhD
- Prof. Iskra Altankova, MD, PhD
- Prof. Dobroslav Kurkchiev, MD, PhD
- Assit. Prof Ekaterina Ivanova-Todorova, MD, PhD
- Borianna Todorova, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: Sera, tested for concentration of 5 types of antibodies, were analyzed for 52 patients during a total of 86 visits. The ratio of males to females in this population is 1:4, as it is in the literature. Among the analyzed population average age was $49,51 \pm 14.75$ which is one of the most common age group. The most often match between clinical and ultrasonographic evidence of arthritis was present in large joints, and in the second and third MCP and PIP joints of hands, and the second and fifth MTP joints of the lower limbs among patients. Correlations between semiquantitative US assessment and clinical manifestations of swelling and pain there were analyzed. PD-cumulative score and synovitis-score for all 66/68 joints of the upper and lower limbs correlated with each other. Perhaps the lack of correlation between cumulative ultrasound data for synovitis and PD and clinical manifestations of the disease, and laboratory parameters of inflammatory activity are due to the high incidence of mismatch between these indicators of small joints of the hands and feet with the exception of the second and third MCP joints and second and fifth MTP joints of the foot. A statistically significant association was established between RF-IgM in the rule to increase over 3 times ULN and clinical and ultrasonographic disease activity measurements. For the rest antibodies correlation was not found. Ultrasonography of 14 specific joints is a sensitive method for monitoring disease activity of RA in patients with early arthritis. A single antibody, RF – IgM, showed a correlation with sonographic evaluation among this population of patients.

Scientific publications and presentations:

- Marincheva S, Stoilov R, Marinchev A. Jubilee Conference of Rheumatology, devoted to the 55th anniversary FGBU "NIIR them. VA Nasonova "RAMS, Ultrasound examination of specific joint areas in patients with early rheumatoid arthritis. Moscow 1-4 October 2013
- Marincheva S, R Stoilov. Sonographic evaluation of patients with early and very early arthritis. XVI Congress of Ultrasound in Medicine. Plovdiv 7-9 November 2013.
- Marincheva S, Stoilov R. Clinical and ultrasound characteristics of patients with early arthritis among Bulgarian population. Bulgarian-Russian symposium. Pravets 10-12 April 2014.

Contract 22./2012 Investigation of regulatory and effector cytokines of T17 subpopulation in colonic mucosa and their role in inflammatory bowel disease

Leading scientist: Assoc. Prof Dobroslav Stanimirov Kyurkchiev, MD, PhD

Research team:

- Prof. Iskra Altankova, MD, PhD
- Prof. Spaska Stanilova, PhD
- Prof. Zoya Spassova, MD, PhD
- Assoc. prof. Irena Manolova, MD, PhD
- Assist. Ekaterina Ivanova-Todorova, MD, PhD
- Tsvetelina Mladenova, MD, PhD student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology

RESULTS: We examined mRNA relative quantities of IL-17A, IL-6 and TGF β in inflamed and adjacent normal colonic mucosa samples from 37 patients with inflammatory bowel disease - IBD (23

with ulcerative colitis -UC and 14 with Crohn`s disease - CD) and in normal mucosal tissue in 12 persons without IBD by performing qRT-PCR assay. We also performed ELISA for determination of IL-17A and TGF β in biopsy extractions and patient sera. All investigated genes are upregulated in inflamed mucosa in the following order, according to RQ (relative quantification) value: IL-6> TGF β >IL-17A. The gene expression of IL-6 were significantly higher in inflamed mucosal tissue of the IBD patients than the adjacent normal mucosa (p=0.03). We also observed significant differences between higher gene expression of IL-6 in inflamed tissue in UC (p=0.000) and CD (p=0.000) compare to normal mucosa of persons without IBD and increased TGF β in CD patients alone (p=0.041). Moreover IL-6 and TGF β were overexpressed (RQ>10) in non-inflamed mucosa from IBD patients in comparison with normal mucosa from controls. Serum levels of IL-17A and serum and biopsy levels of TGF β were higher in patients with IBD, but they do not correlate with gene expression and clinical activity of the disease.

Scientific publications and presentations:

- Mladenova T, Karakolev I, Spassova Z, et al. Expression of mRNA specific cytokine profiles in the colonic mucosa of patients with IBD” FALK Symposium №188: Inflammatory bowel disease: Microbiota versus the barrier, Stuttgart, Germany, 07-08.06.2013.
- Velikova T, Karakolev I, Spassova Z, et al. Overexpression of the regulatory cytokines` mRNA in inflamed colonic mucosa of patients with Inflammatory Bowel Disease. 5th EFIS-EJI South East European Immunology School 20-23.09.2013, Sofia, Bulgaria
- Velikova T, Karakolev I, Spassova Z, et al. Upregulation of mRNA Cytokine Expression Profile in Inflamed Colonic Mucosa of Patients with Inflammatory Bowel Disease. Comptes rendus de l`Academie bulgare des Sciences 2013;66(12):1769-1776.
- Velikova T, Karakolev I, Spassova Z, et al. Th17 Specific Gene Expression Profile in Patients with Inflammatory Bowel Disease. XIII - ICMS– 08-11.05.2014.
- Velikova T, Karakolev I, Spassova Z, et al. Differences in gene expression profile in IBD patients treated with 5-ASA and immunosuppressive drugs. Falk Symposium 192: Inflammatory Bowel Disease: Thinking out of the box, 30-31.05.14, Paris/France
- Velikova T, Altankova I. The role of Th17 lymphocytes in Inflammatory Bowel disease. Annual of Bulgarian Association for Clinical Immunology 2013, p:23-29.
- Jordanov S, Belinski E, Velikova T, et al. mRNA and Protein Expression of TGFbeta1 in Inflamed Mucosa of Inflammatory Bowel Disease Patients. 25th European Students Conference - Rethinking Medical Research. Berlin, Germany (17-20.09.14.)

Contract 8/2012 Allergic rhinosinuitis and bronchial obstruction in children

Leading scientist: Prof. Dimitar Temelkov Kostadinov, MD

Research team:

- Assit. Prof. Albena Spasova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Clinical Department Respiratory Disease

RESULTS: Early diagnosis and treatment are very important in children with allergic rhinitis (AR) in order to provide them a higher life quality and to stop the progress of their illness to asthma. This study aimed to investigate the usefulness of determination of serum ECP levels in children with respiratory

allergies Materials and Methods: In our study 50 patients with rhinitis were divided into the following 3 groups: Group 1 (n=15, 30%) included children with allergic rhinitis, Group 2 (n=12, 24%) children with nonallergic rhinitis and group 3 (n=23, 46%) nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrom. Every subject underwent the serum ECP levels, skin prick test, eosinophil count in nasal smear and total IgE. Serum ECP levels were measured by the commercially available immunoassay technique (Pharmacia CAP). Results: Studies have indicated that patients with asthma and rhinitis had higher IgE values than those with rhinitis alone. No statistically significant difference was found between ECP levels in patients with rhinitis and rhinitis plus asthma groups, although mean ECP was higher level in the later group. We conclude that the extent of allergic inflammation in mucosal surfaces such as allergic rhinitis plus asthma, might influence serum ECP levels.

Contract 59/2012 Implementation of mutational screening for POU1F1, HESX1 and SOX3 in Bulgarian patients with hyposomatotropism as a part of the pituitary transcription panel

Leading scientist: Assoc. prof. Iva Hristova Stoeva, MD, PhD

Research team:

- Ani Aroyo, MD
- Daniela Dacheva, PhD student
- Shina Pashova, PhD student
- Assist prof. Atanaska Mitkova, PhD
- Assoc. prof. Radka Kuneva, PhD
- Prof. Vanio Mitev, MD, PhD, DSci
- Ganka Dineva, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Pediatric department

RESULTS: The study participants were recruited among 98 patients with short stature. Inclusion criteria: *obligatory* – growth hormone deficiency; *additional*- combined pituitary hormone deficiency (CPHD), pituitary hypoplasia and other abnormalities of the hypothalamic-pituitary regions. Exclusion criteria: acquired growth hormone deficiency, identified PROP1 mutations. 49 patients out of 98 participants were selected as candidates for mutational study of POU1F1, HESX1, SOX3. Methods: characterization of the phenotype based on auxology, bone age, hormonal tests (GH, TSH, fT4, Prl, LH, FSH, T, E2 by Delfia® assay and IGF1, BP3 and cortisol by ELISA assay); molecular genetic analyses of exon 1-6 of POU1F1, exon 1-4 of HESX1 and the solitary exon of SOX3. All 49 patients (15 females; 34 males, average age 16.1±10.3 years) were analysed for mutations in POU1F1. HESX1 mutational study was done on 16 (10 females; 6 males) patients, average age 16.3±11.1 years and 23 patients at average age of 14.7±9.8 years (14 females, 9 males) were analysed for SOX3. Of them 35 patients solitary for POU1F1 and 2 –for SOX3. 7 patients were analysed - for POU1F1 and SOX3 and 9 for HESX1 and SOX3. For all three TF (POU1F1, HESX1 and SOX 3) were subjected 7 out of all 49 patients. In this study NO mutations were found in neither of the three TF. CPHD, caused by mutations in POU1F1, HESX1 and SOX3 genes, is relatively rare in comparison to CPHD caused only by PROP1 mutation in the studied Bulgarian patients. Therefore, prospect mutational strategy for CPHD diagnostic has to prioritise analyses of PROP1 gene and to include as a second tier a panel for

POU1F1, HESX1 and SOX3. The methods and strategy of the current study could grant the routine diagnostic in larger number of patients and to contribute for the extension of the TF panel for diagnostics of CPHD by other methods as next generation sequencing.

Научни публикации и прояви:

- Aroyo A, Stoeva I, Dacheva D, et al. Screening for POU1F1 mutations among Bulgarian patients with congenital hyposomatotropism, Horm Res, 2013;Suppl 1:317-318

Contract 23/2012 Diagnostic value of contrast enhanced ultrasound in the diagnosis of pyelonephritis, renal tumors and renal ischemia

Leading scientist: Ass. Prof Regina Jak Djerassi, MD, PhD

Research team:

- Prof. Boris Bogov, MD, PhD
- Prof. Chavdar Slavov, MD, PhD, DSci
- Prof. Vasil Hadjidekov, MD, PhD
- Tanya Tsocheva, PhD student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: Triplex ultrasound has a number of limitations: unclear differentiation of tissues with similar or close echogenicity, vaguely displaying of small blood vessels and deeply located vessels or such with slow blood flow. Ultrasound contrast agents increase the visibility of the vascular bed. This allows a better assessment of micro-and macrocirculation in the zone of interest. CEUS proved focal pyelonephritis at 7.7% of patients - (no contrasts in the area of interest) . 34 patients had renal tumors as 26.5% of them were diagnosed as malignant by CEUS, which was confirmed by CT. 2.9% of patients had suspected renal cell carcinoma in CEUS (heterogeneous distribution of the contrast, rim like enhancement), while with CT was proved angiomyolipoma. We had a suspicion neoangiogenesis from Triplex ultrasound at 50.8%, while CEUS and CT demonstrated benign tumor - cortical nodules/cysts. In 5.2% of all patients had been established with renal ischemia, but CEUS diagnosis of thrombosis of vena renalis was hampered by the presence of a large hypocontrasted formation, extended to the renal hilum. The results showed that the sensitivity of diagnosis of benign renal lesions with CEUS was 100%.

Scientific publications and presentations:

- Tsocheva T, Djerassi R, Vlahova A, et al. The value of imaging methods in the diagnosis of the renal cell carcinoma combined with renal tuberculosis. Maced J Med Sci. 2013;6(4):428-430
- Tsocheva T, Djerassi R, Bogov B, et al. Imaging methods of diagnosis of renal tumors. XV Congress of Ultrasound in Medicine, Veliko Tarnovo, 12-14 October 2012, p. 25-26
- Tsocheva T, Djerassi R. For which renal tumors contrast enhanced ultrasonography is preferred and sufficient imaging method for diagnosis. 25th Congress of EFSUMB. Stuttgart 9-12 October 2013. S 16

Contract 47/2012 Application and evaluation of virological monitoring for *Human Polyomavirus 1* (BK virus) in kidney transplant patients**Leading scientist:** Emil Paskalev Dimitrov, MD, PhD, DSci**Research team:**

- Valentin Vladimirov, MD, PhD
- Iliya Tsekov, MD
- Metodi Kunchev, MD, PhD
- Tsvetan Lazarov, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of medicine, Department of Nephrology

RESULTS: A complex approach for viral monitoring in renal transplant patients was selected and adapted. Periodical sampling of urine from 22 subjects: 17 male and 5 female with kidney transplantation, altogether with 2 serum samples from two of the subjects was performed. Following nucleic acids extraction and enzyme enhanced polymerase chain reaction for amplification of a region from the viral genome, a comparative semi-quantitative evaluation of the starting viral load was performed and each result was separately analysed. Thus, it was possible that a precise evaluation of the renal transplant patient's status was made as part of a complex follow-up algorithm. The results were interpreted according to the whole set of clinical and laboratory findings. Two of the patients with high load positive viral tests, with abnormal laboratory results (elevated creatinine and/or ureic acid), and with clinical symptoms (febrile or subfebrile body temperature, astheno-adyamy) required additional sampling and test of serum samples. These tested negative for BK virus with a load below a threshold of 10 000 copies as proposed by international guidelines. Nevertheless, these patients were followed with caution. Testing of urine with a following evaluation of the viral load is an easy and fast screening approach that allows fast interpretation and timely intervention in the monitoring of the patients.

Scientific publications and presentations:

- Kalvatchev Z, Tsekov I, Vladimirov V, et al. Human BK polyomaviral activity patients with renal transplants. *Medical Review* 2012;48(4):46-50.

Contract 50/2012 Echocardiographic Assessment and Circulatory Markers for Valvular Fibrosis in Patients with Prolactinomas on Long-term Dopamine Agonist Treatment**Leading scientist:** Prof. Dr Sabina Zacharieva Zacharieva, DSci**Research team:**

- Prof. Sabina Zacharieva, DSci
- Assist. Prof. Atanaska Elenkova, PhD
- Assoc. Prof. Iliana Atanasova, PhD
- Prof. Georgi Kirilov, DSci
- Assist. Prof. Zdravka Abadzhieva
- Gergana Todorova-Nikolova, chemist
- Mariya Mihailova, biologist

Organization unit: MU-Sofia; Faculty of Medicine, Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology

RESULTS: Treatment with Cabergoline and Bromocriptine (dopamine agonists with proven 5-HT_{2b} agonistic activity) in conventional doses and duration according to current guidelines in prolactinomas is not associated with an increased risk of clinically relevant valvular regurgitations, but could determine a significantly elevated risk of subclinical valve fibrosis (SVF). A strong non linear relationship was found between the severity of SVF and the cumulative dose as well as the treatment duration in both Cabergoline- and Bromocriptine-treated groups. Left ventricular mass index (LVMI), isovolumetric relaxation time (IVRT) and systolic pulmonary arterial pressure (PAPS) were significantly higher in Bromocriptine group and non significantly higher in Cabergoline group compared to naïve patients and healthy subjects, which could be speculatively explained by the proven agonistic activity of both drugs to 5-HT_{1b}-receptors which are highly expressed in the pulmonary artery and its branches, coronaries and myocardium. Consequently, echocardiographic follow-up of the potential risk patients should not only be focused on the cardiac valves but also assess the PAPS, as well as ventricular morphology and function. TGF- β_1 , MMP-2 and Fetuin A can not serve as reliable circulatory biomarkers for valvular fibrosis and calcification in DA-treated patients with prolactinomas, but TGF- β_1 may represent a useful serum marker for invasiveness in these tumors.

Scientific publications and presentations:

- Elenkova A, I Atanassova, G Kirilov, et al. Transforming growth factor beta 1 (TGF- β_1) is not reliable biomarker for valvular fibrosis but could be a potential serum marker for invasiveness of prolactinomas (pilot study). Eur J Endocrinol 2013;169(3):299-306.
- Elenkova A. Echocardiographic changes in patients with prolactinomas on long-term dopamine agonist treatment. Forum Endo-cardiology and cardio-endocrinology RIU Pravets, 5-7.04.2013.

Contract 51/2012 Investigation of Bone Metabolic Markers in Patients with Adult Growth Hormone Deficiency Syndrome of Tumor and Non-tumor Origin

Leading scientist: Prof. Georgi Kirilov Georgiev, MD, PhD

Research team:

- Prof. Sabina Zacharieva, MD, PhD, DSci
- Ivayla Uzunova, PhD student

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology

RESULTS: Results from our study demonstrated no significant changes in conventional serum biochemical markers of Ca-P metabolism (Ca, P, alkaline phosphatase) in a cohort of 94 adult subjects with growth hormone deficiency (GHD). Nevertheless, GHD was associated with an extremely high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency (96.8% of the patients), which determines the estimation of vitamin D and its supplementation (if necessary) as highly recommendable in all subjects with hyposomatotropism. BMD was evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry of lumbar spine and femur and was assessed as decreased in more than half of the patients (56.8%), with no significant

difference as far as gender, onset of GHD and site of the measurement (spine or femur) were concerned. Determination of the serum markers of bone metabolism osteocalcin and osteopontin showed low values for both of them, in consistency with the low bone turnover state, typical for hypsomatotropism. A more precise analysis of the results, however, did not justify these biomarkers as sufficiently reliable for establishing bone loss in GHD-patients. First line diagnostic tool remains DXA and it is recommendable to be performed in most of the GHD-patients, given the high prevalence of decreased BMD among them.

Scientific publications and presentations:

- Uzunova I, Kirilov G, Zacharieva S. Extremely High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Adult Patients with Growth Hormone Deficiency. 7th International Congress of the GRS and IGF Society. Singapore. 15-18 October, 2014
- Uzunova I, Kirilov G, Zacharieva S. Serum Markers of Bone Turnover in Bulgarian Patients with Growth Hormone Deficiency. 7th International Congress of the GRS and IGF Society. Singapore. 15-18 October 2014

Contract 13/2012 Comparative study of the activity of salivary alpha-amylase of pregnant women with and without pre-eclampsia as a marker for sympathetic activity in spinal anesthesia for caesarian operation

Leading scientist: Prof. Silvi Lubchov Georgiev, MD, PhD

Research team:

- Gergana Nikolova, MD, PhD student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Anesthesiology and Intensive Care

RESULTS: Blood pressure is controlled by vascular tone of sympathetic nervous system and substances produced by the endothelium. Validated marker of sympathetic tone is the activity of salivary α -amylase. In this study, we aimed to evaluate the sympathetic tone in pregnant by non-invasive marker salivary α -amylase. The study included 100 pregnant women class I-III ASA that is performed in surgical delivery through elective Cesarean Section. They are separated into two groups of patients- group I of pregnant women with preeclampsia and group II- control group of pregnant women without preeclampsia. Each patient gave two samples of saliva- in hospital room and operating room. Activity of the enzyme was determined by colorimetric method. Mean values of α -amylase of pregnant women with preeclampsia were higher than those of pregnant women without preeclampsia. We found that among pregnant women with or without preeclampsia practically no difference in the calculated biological variability of the enzyme (53, 01% and 52, 30%). We found a significant correlation ($R=0,561$) between systolic blood pressure and α -amylase in women with preeclampsia. The assessment of vascular tone by the use of non-invasive marker as salivary α -amylase will allow create an optimal algorithm to conduct this risk category pregnant.

Scientific publications and presentations:

- Ognyanova G, Georgiev S, Smilov I. Some aspects of anesthesia for childbirth in pregnant women with preeclampsia. Anaesthesiol & intensive care. 2013;1:58-60.

- Ognyanova G, Georgiev S, Smilov I. Sympathetic tone in pregnant women with preeclampsia. *Anaesthesiol & intensive care*. 2013;56-57.
- Ognyanova G, Georgiev S, Smilov I. Hypotension and hydration during spinal anesthesia for caesarean section. *Obstetrics and gynecology*. 2013;3:69-72.

Contract 2/2012 Evaluation of immunochemical ELISA method for serum Hcpidin levels – a key regulator of iron metabolism

Leading scientist: Prof. Kamen Nikolaev Tsatchev, MD, PhD

Research team:

- Ass. Prof. Bisera Atanasova, PhD
- Victor Manolov, MD
- Milena Velizarova, MD, PhD
- Ass. Prof. Evgeni Hadjiev, MD, PhD

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine; Dept. of Clinical laboratory and clinical immunology

RESULTS: The aim of this project is to verify immunochemical ELISA method for serum hepcidin quantification in Bulgarian population according to the specific requirements for the introduction of a new method in clinical laboratory practice. Its analytical reliability is demonstrated by: a) analytical range using standard recombinant human hepcidin represents a target value of 16 µg/l, determined by the method of very high metrological class - WCE-TOF MS (Laboratory of Genetic, Endocrine and Metabolic Diseases; Dept. of Labor. Medicine, Radbound University Medical Centre; Nijmegen, Netherlands; b) the limit of detection of the method (LoD, 0.022 µg/l); c) verify the accuracy of the resulting curve by low limit of quantification (LLOQ, with CV% = 7.8), middle limit of quantification (MLOQ, with CV% = 4.8) and upper limit of quantification (ULOQ, with CV% = 3.8); d) reproducibility in series and between series of analyzes, with CV% obtained close to the stated by the manufacturer; e) reliability of the method and the technique recovery obtained CV% 96.5 - 97.6. The reference ranges for serum hepcidin in Bulgarian population are determined, 3.052 µg / l - 37.750 µg/l. So far this has not been done in clinical laboratory practice in our country. We found a correlation $r = 0.392$ between hepcidin and ferritin; $r = 0.224$ between hepcidin and transferrin saturation; $r = -0.111$ between hepcidin and transferrin and $r = 0.338$ between hepcidin and hemoglobin concentration in reticulocytes with statistical significance $P < 0.001$. The introduction of a routine method for the determination of serum hepcidin provide significant assistance in clinical practice for the diagnosis and therapy of disorders in the metabolism of iron deficiency states in the accumulation in the organism.

Scientific publications and presentations:

- Manolov V, Atanasova B, Hadjiev E, et al. Hcpidin: a new diagnostic marker in clinical disorders of iron homeostasis. *Clin & Transfus Hematol* 2012;XLVIII(1-2):39-45
- Manolov V, Atanasova B, Velizarova M, Tzatchev K. Measuring of hepcidin in biological fluids. *Medical Review* 2013;XLIX(2):41–46.
- Manolov V, Atanasova B, Vasilev V, et al. ELISA method for serum hepcidin quantification in Bulgarian population. *Acta Medica Bulgarica* 2014;1:22-29.

- Manolov V, Atanasova B, Velizarova M, et al. Serum hepcidin levels in Bulgarian population. Clin Lab 2014;60:2001-2006.
- Manolov V, Atanasova B, Hadjiev E, et al. Heparin – new diagnostic marker in disorders of iron homeostasis. Paper presented at IXth National Congress of Clinical Laboratory, Samokov, September 2012.
- Manolov V, Atanasova B, Vasilev V, et al. Heparin levels in Bulgarian population (preliminary study). 20th IFCC meeting EuroMedLab, may 2013; Biochimica Clinica 2013;37 SS p. 627.
- Atanasova B, Manolov V, Velizarova M, et al. Heparin – new candidate biomarker in clinical disorders of iron metabolism. I Congress of Union of Bulgarian Medical Specialists, 29.11.-30.11.2013, Plovdiv.

Contract 1/2012 Subgingival microbial profile in relation to the activity of the destruction (the expression of IL-6 and TNF- α) in chronic periodontitis

Leading scientist: Prof. Christina Lazarova Popova, MD, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Velitchka Dosseva-Panova
- Assist. Prof. Vladimir Panov
- Maja Kicheva, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Periodontology

RESULTS: This study aims to determine the diagnostic value of clinical measurements and identification of subgingival bacterial findings in the diagnosis of moderate and severe chronic periodontitis. On the other hand, this study has been focused on obtaining information on the host's response, expressed by the gene expression of the major proinflammatory cytokines that are known to be involved in the pathogenesis of chronic periodontitis, and play a role in the manifestation of severe periodontitis. Improving the diagnosis of severe chronic periodontitis with additional criteria will be reflected in the improvement of therapeutic approaches and may increase predictivity of the disease course. The study included 20 patients of mean age 50, 25.± 8, 45 years. As a whole, in our study *T. denticola* and *P. gingivalis* were found in a large percentage of subgingival samples taken from the pockets with different depths (*P. gingivalis* - in 95, 8%; *T. denticola* - in 98.2%). These pathogens are closely related with moderate and deep periodontal sites, but they are also present in lower levels in the shallow periodontal pockets. Probably these pathogens may be present in small amounts even in the shallow periodontal sites; they can proliferate as a result of the inflammatory process, and multiply in a favorable environment with sufficient nutrients and in reduced integrity of epithelial cells. It is known that in deep periodontal pockets these conditions are more favorable for bacteria. This may to some extent explain the high levels of periodontal pathogens found in deeper periodontal pockets. In none of the examined periodontal sites we detect the presence of *A. actinomycetemcomitans*. Referring to the literature on the microbial etiology of periodontal diseases, we can conclude that this organism is considered to be closely related to aggressive and refractory periodontitis than with chronic

periodontitis. Our results also confirm these beliefs. In the present study periodontal pockets were divided depending on the depth of the pockets as: shallow ($a < 4$ mm), medium-deep (4-6 mm) and deep (> 6 mm). The amount of detected bacteria - *P. gingivalis* and *T. denticola* was found in low levels in the shallow pockets, thus increases parallel with an augmentation in the depth of the pocket:

- The largest number of periodontal pathogens of both types - *P. gingivalis* and *T. denticola*, have been identified in the pockets, deeper than 6 mm;
- The total bacterial load showed the highest values at the most great investigated depth > 6 mm.
- The average number of pathogens *P. gingivalis* (quantity) in pockets with a depth more than 6 mm is significantly greater than that of the pocket with a depth of less than 4 mm
- The average number of pathogens *T. denticola* (quantity) in pockets with a depth more than 6 mm is significantly greater than that of the pocket with a lower depth;
- When we attempt a testing for differences in the total number of microorganisms in the different depths we found that the average total number of agents in a pocket depth of 6 mm is significantly greater than that of the pocket with a smaller size.

Based on the study of relationships between important clinical parameters have made the following conclusions:

- statistically reliable dependence for the loss of attachment (CALmean), the distribution of parameter BoP confirms data from other studies in the literature that bleeding on probing has diagnostic value in determining the risk profile of patients with chronic periodontitis.
- statistically significant data ($p = 0.001$) for the dependence of bone loss from BOP (distribution of bleeding sites) confirm the conclusions of other authors on the significance of the percentage of bleeding sites severity of periodontitis expressed by bone loss. Within our study we tried to determine the influence of smoking on the severity of periodontitis expressed by basic clinical parameters such as the depth of the pockets and loss of attachment. The results show that:
- Smoking affects significantly ($p < 0, 1$) the parameter Periodontal Pocket Depth - average value (mm);
- The presence of the factor smoking is associated with higher values of the investigated parameters (depth of the periodontal pockets and loss of attachment). Smoking as an important risk factor has the greatest influence on the studied gene expression. This factor affects:
- Expression mainly in the deep (> 6 mm);
- Differences in the expression of TNF- α and IL6 from (> 6 mm) and (4-6 mm). The results of this study to some extent confirm the nature of moderate and chronic periodontitis as a disease primarily associated with the levels of periodontal pathogens subgingivally. This study provides additional information relative to the detection of periodontal pathogens (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola*) in periodontal pockets with different depths (up to 4 mm, 6 mm and 4 over 6 mm) as well as the associated levels of periodontal pathogens gene expression of two of the most important in the pathogenesis of periodontitis cytokines (IL-6 and TNF- α) in the adjacent gingival tissue. In our study we found significant correlations between gene expression and the concentration of the tested bacteria: *P. gingivalis* and *T. denticola*
- The amount of periodontal pathogen *P. gingivalis* (4-6 mm) and the total number of bacteria (4-6 mm) correlated with the change in the gene expression of IL-6;
- The amount of periodontal pathogen *T. denticola* (4-6 mm) is correlated with gene expression and the degree of change in gene expression of TNF- α .

Scientific publications and presentations:

- Popova C, V Dosseva, V Panov. Microbiological analysis in the diagnosis and monitoring of periodontal diseases - PET test. II Congress of Bulgarian Dental Association. Sofia, 13-14 October, 2012.

- Dosseva V, A Mlachkova C Popova, et al. The main periodontopathogens in shallow and deep periodontal pockets in patients with chronic periodontitis. 18-th Congress of the Balkan Stomatological Society (BASS), Skopje, 25-28 April 2013.
- Popova C, V Dosseva-Panova, V Panov. Clinical and microbiological data in patients with chronic periodontitis. Annual Assembly of International Medical Association Bulgaria, Varna, 9-12 may 2013.
- Doseva-Panova V, C Popova, V Panov, et al. Data for the local expression of IL-6 and TNF- α in the gingival tissues in patients with chronic periodontitis. 13-th Congress of Bulgarian Dental Association, Burgas, 13-16 June 2013.
- Popova C, V Dosseva-Panova, V Panov. Microbiology of periodontal diseases. A review. Biotechnol. & Biotechnol. eq. 2013, 27 (3), pages 3754 - 3759. IF 0.760

Contract 41/2012 Oral manifestations of food allergy and correlation with sensibilization to atopic allergens – focused on pollen hypersensitivity.

Leading scientist: Prof. Angelina Ilieva Kisselova-Yaneva, DMD, PhD, DSci

Research team:

- Acad. Bogdan Petrunov, MD, PhD, DSci
- Assoc. Prof. Georgi Nikolov, MD, PhD
- Rumyana Hristova, PhD
- Martin Georgiev, MD
- Mariela Hristova-Savova
- Yana Kandova
- Assoc. Prof. Iliana Stoeva-Ivanova, DMD, PhD
- Assist. Prof. Assya Krasteva-Panova, DMD, PhD
- Assist. Prof. Maria Dencheva-Garova, DMD, PhD
- Mariana Tsekova-Yaneva, DMD, PhD
- Assist. Prof. Miglena Balcheva-Eneva, DMD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Imaging and Oral Diagnostics

RESULTS: 68,7% of investigated patients are female – this corresponds to the fact that women suffer from food allergy more frequently. OAS is a manifestation of type II food allergy, that's why the average age of investigated patients is so high ($40,8 \pm 19$ years) and the majority of these patients (more than 50% of cases) exhibit food allergy symptoms just in the present. 66,7% of investigated patients with food allergy develop OAS – the fact is based probably on the requirements for the target group of the research. According to data, we've collected till now, the most common symptoms of OAS are oral pruritus, mucosal erythema and lingual swelling. In cases with pruritus only, we have no evidence for immunological origin of the reaction. OAS is frequently described as a part of pollen-food syndrome – in our research 68,8% of investigated patients with oral complaints have also pollen allergy. Although about 80% of investigated patients show sensibilization to one or more dental allergens, this is just a pilot study and the information is insufficient to draw a conclusion. Strong positive reactions are read in patients with sensibilization to Ni, BIS-GMA and Hg.

Scientific publications and presentations:

- Balcheva-Eneva M, Krasteva A, Kisselova-Yaneva A et al. Oral allergy syndrome and dental allergology. Online J.of IMAB 2013, vol. 19, issue 4, p. 332-335
- Balcheva M, Krasteva A, Kisselova A et al. Oral allergy syndrome and dental allergology. 23-rd Annual assembly of IMAB, Varna, Bulgaria, 09-12 May 2013, p 11

Contract 9/2012 Non-operative treatment of non-cavitated approximal carious lesions of primary and permanent distal teeth**Leading scientist:** Prof. Rossitza Ilieva Kabaktchieva, DDS, PhD**Research team:**

- Assoc. prof. Natalia Grancharova, DDS, PhD
- Assoc. prof. Hristina Mihailova, DDS, PhD
- Venelina Veleva

Organization unit: MU-Sofia, FDM, Department of Pediatric dentistry

RESULTS: The results of the conducted experimental and clinical study referred to contemporary scientific studies, have a confirmative character and provide additional scientific and high practical value for the bulgarian dental practice. The authors followed up the success of the application of non-operative method of infiltration by Icon to non-cavitated approximal carious lesions of primary and permanent children's teeth. As far as the researches team are aware, this study is the first study of the Icon in the country in the field of pediatric dental practice. The results support the need of early diagnosis of caries and providing treatments for retention of lesions. As a result, the authors show increased interest in the development and introduction into clinical use of alternative medicines, materials and procedures designed/intended the development of caries. The data presented provide additional SEM experimental support for the good sealing properties of infiltrant Icon®. The benefits are pointed to the clinical practice of paediatric dentists, especially to their efforts in treating early caries non-cavitated approximal carious lesions of primary and permanent teeth. The methodology of infiltration is easy, well calibrated and completely painless for children. The presence of infiltrant Icon in professional sales network will facilitate the introduction of this method in the training of students and will improve the quality of preventive - therapeutic activity in children.

Scientific publications and presentations:

- Kabaktchieva R, N Gateva, H Mihailova, et al. Nonoperative treatment of noncavitated caries , XIII scientific congress of BGDA, June 13-16, 2013, Burgas, Bulgaria

Contract 20/2012 Comparison of the effectiveness of Hawley retainers and thermoplastic vacuum – formed retainers**Scientific direction:** Prof. Vera Borisova Krumova**Research team:**

- Assit. Prof. Krasimira Gaydarova

- Assit. Prof. Valeri Petrov
- Assit. Prof. Martin Mariyanov

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine

RESULTS: The retention period is main stage in orthodontic treatment. The choice of a suitable retainer appliance ensure stability of the result achieved for a long period of time. Our objective for the project was to investigate the clinical effectiveness of the vacuum-formed retainers to prevent relapse after orthodontic treatment. In 40 patients were placed vacuum-formed retainers after orthodontic treatment. They were divided into two groups. The first group included 22 patients who at 6-month period of retention are evaluated in the presence of rotations incisors and interpremolar and intermolar widths. This evaluation is compared with the assessment of other 20 patients wearing Hawley retainer appliance and evaluated on the same parameters. The second group included 18 patients with placed thermoplastic retainers which were evaluated for the presence of rotations, and changes in the width of the dental arch during the period of 2, 4 and 6 months. In the first group were observed the following results: No significant changes were seen in the width of the dental arches and the position of the incisors in the upper jaw in patients wearing vacuum retainers. Hawley retainers are more effective in maintaining the alignment of the lower frontal teeth. In the second group found that after the first two months, have only three cases of slight decrease of the width of the dental arch. Four months after placement of vacuum-formed retainers slight decrease in width in total 12 patients and slight rotation at 4. At 6 months have stabilizing the width of the dental arch and in another three patients had slight rotations. Vacuum-formed retainers are comfortable to wear, lighter, cheaper and more aesthetic than retainers Hawley. Despite the minimal changes administered we believe that they are a good alternative to fixed lingual retainers and removable Hawley appliance.

Scientific publications and presentations:

- Gaydarova K, V Petrov. Comparison of the effectiveness of Hawley retainers and thermoplastic vacuum-formed retainers. II Scientific Congress of the Sofia Regional College of BgDA 2012,55–57.
- Gaydarova K, V Petrov Comparison of the effectiveness of Hawley retainers and thermoplastic vacuum – formed retainers. Participation in the poster session of the Second Scientific Congress of the Sofia Regional College of BgDA, Sofia, 13 – 14 October 2012, 54.
- Krumova V, K Gaydarova, V Petrov, et al. A study of the effectiveness of vacuum-formed retainers during the retention. Participation in the poster session of 89th Congress of the European Orthodontic Society, Reykjavik, 26-29 June, 2013 SP 118.

Contract 40/2012 Creating a methodology for application of a system for waiver of labor occlusion of orthodontic appliances for the treatment of adults and children prone to

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)

Scientific direction: Prof. Laura Stefanova Andreeva- Gurgurieva

Research team:

- Palmira Alagyozova
- Vladimir Petrunov

- Prof. Vera Krumova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Orthodontic

RESULTS: Methodology was created to examine the potential of the system to determine the precise labor occlusion of twojaw orthodontic appliances. Since established methodology except objectively accounting the movement of the jaws, can be predicted and how it could be a change in the release of the airway by moving their associated soft tissues (root of the tongue and soft palate) when it is needed. The methodology was applied to patients with II and III skeletal class predisposition to OSAS. Through analysis of the X-ray profile was objectively demonstrated that increases the amount of sagittal oropharynx in medial displacement of the lower jaw of the patients diagnosed with skeletal Class II 1 and increases the amount of sagittal nasopharynx in medial displacement of the upper jaw after RME and application of Face mask in patients with a diagnosis of skeletal Class III. It was established a methodology to complex treatment of patients with nasal breathing difficulty in mixed dentition. Provided are guidelines for orthodontic treatment of children prone to OSAS with different tooth and jaw malformations according of the type of occlusion and degree of development of the jaws and facial skeleton: orthopedic, orthodontic and miofunctional treatment in mixed and permanent dentition. With the methods and resources of orthopedic impact we could influence the development of the facial skeleton in the direction of prevention OSAS.

Scientific publications and presentations:

- Alagiozova P. Obstructive sleep apnea syndrome – guidalines for orthodontic treatment before and after completion of growth. Othodontic review 2012;14(2):33-40
- Alagiozova P. Complex treatment of patients with nasal breathing difficulty, orthodontic treatment of mixed dentition. II Science Congress of BZS 13-14 October 2012, Sofia
- Petrunov VI. Epidemiological study of variations in the sagittal occlusion in the frontal area for children 7 to 14 years old. Problems in dentistry 2012;38(1):26-33
- Андреева Л, В Царик. Изменение зубо-альвеолярных соотношений с помощью лицевой маски у пациентов с III скелентым классом. 15^й съезд ортодонтов России, Москва 30.05-01.06 2013
- Alagyozova, P. Algorithm for approach for orthodontic patients with difficult nasal breathing and predisposition to osas. 88th Congres EOS, Santiago de Compostela, 19-23 juni 2012
- Alagyozova, P. Orthodontic treatment of a patient with maxillary deficiency and UARS. 18th Congress of BaSS, Skopje, 25-28 april 2013

MEDICO-CLINICAL AREA “GRANT 2013”**Contract 32/2013 Study of the role of polymorphisms in RELN, and BMP2 genes in pathogenesis of otosclerosis****Leading scientist:** Prof. Diana Petrova Popowa, MD, PhD, DSci**Research team:**

- Orlin Stoyanov, MD
- Assoc. Prof. Radka Kaneva, PhD
- Darina Kachakova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of ENT

RESULTS: The etiology of otosclerosis is not fully understood. Genetic reasons for otosclerosis development are still searching. A number of studies have found association of polymorphic variants in RELN and BMP2 with otosclerosis development. The goal of current study is to clarify the role to these polymorphisms for otosclerosis development in Bulgarian patients. It were included 101 patients from which 66 have otosclerosis and the rest are their close relatives, as well as 100 population controls. Only polymorphic variants rs39395 ($p=0.01963$), rs35465021 ($p=0.01963$), rs1914131 ($p=0.0455$), rs1914132 ($p=0.0455$) in RELN showed statistical significant correlation with otosclerosis risk in TDT analysis. TDT haplotypic analysis showed that the haplotypic combination ATGACT (rs28628152- rs28417410- rs39395- rs35465021- rs3914131) had statistically significant association with otosclerosis ($p=0.0455$). This haplotype was observed more often in healthy relatives of probands with otosclerosis. Similar to this ATG haplotype (rs28628152- rs28417410- rs39395) also showed statistically significant association ($p=0.02$). Results from the current research are preliminary. Definitive conclusions could not be made for the role of studied polymorphisms in RELN and BMP2 for otosclerosis development in Bulgarian patients as the study has low statistical power. A larger group of otosclerosis patients and their relatives need to be analyzed.

Scientific publications and presentations:

- Stoyanov O, Todorov S, Varbanova S, et al. Otosclerosis. Medical, 2014 (6):22-25
- Stoyanov O, Todorov Sp, Varbanova S, et al. Study on the role of RELN gene in the pathogenesis of otosclerosis, Modern conceptions in the treatment of ear, nose and throat. Plovdiv 28-30 March 2014
- Stoyanov O, Todorov S, Popova D. Genetical aspects in otosclerosis pathogenesis. XIII Belinov Symposium, 28-30 September, 2012, Golden Sands, Bulgaria, p.60

Contract 11/2013 Comparative analysis of homocysteine levels in plasma, saliva and plaque in patients with chronic relapsing psoriasis vulgaris**Leading scientist:** Prof. Vanio Ivanov Mitev, MD, PhD, DSci**Research team:**

- Prof. Lubka Miteva, MD, PhD, DSci
- Valentina Broshtilova-Nikolova

- Valentin Lozanov
- Silviya Ruseva
- Anelia Vasileva
- Doroteya Alexandrova, PhD student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical chemistry and biochemistry,

RESULTS: Polyamines play a vital role in the processes of keratinocyte proliferation, differentiation and regulation. Their synthesis in the cell is related to the metabolism of homocysteine, and some authors have suggested the existence of a relationship between the levels of these metabolites in different pathologies. The aim of the study was to compare the levels of homocysteine, spermidine and spermine in skin lesions, saliva and serum of patients with psoriasis vulgaris and establish of eventual correlation between the levels. Homocysteine levels were determined, methionine, spermidine and spermine in saliva, serum and skin samples. The condition of moderate hyperhomocysteinemia was observed in the psoriatic patients. Psoriatic lesions showed significantly higher levels of methionine ($p < 0.05$) and spermine ($p < 0.001$), lower levels of homocysteine ($p < 0.05$) and compared to non-lesional psoriatic skin. Statistical processing of the data showed a moderate correlation between the levels of spermine in the lesions and saliva ($r = 0.468$ and $p < 0.05$). These results confirm the important role of the polyamines in keratinocytic proliferation and the formation of lesions. The decreased levels of homocysteine in the lesions suggest its participation in the reinforced polyamine synthesis. The observed correlation between the level of spermine in lesions and saliva could be applied as an additional diagnostic criterion in patients with psoriasis vulgaris.

Contract 7/2013 Circadian Rhythms and Melatonin in Patients with Sleep-Disordered Breathing

Leading scientist: Prof. Daniela Stoichkova Petrova-Nikolova, MD, PhD

Research team:

- Prof. Ognyan Georgiev, MD, PhD
- Assist. Prof. Radoslav Bilyukov, MD
- Assist. Prof. Tzanko Mondeshki, MD
- Prof. Vihra Milanova, MD, PhD, DSci
- Chief Assist. Prof. Adelina Tsakova, MD
- Martin Nikolov
- Assist. Prof. Svetlin Tsonev, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine Department of Propedeutics of Internal Diseases

RESULTS: The syndrome of obstructive sleep apnea is characterized by typical leading symptoms that define the disease and the way it affects the cognitive and affective state of the patients. Our study shows a link between sleep apnea, melatonin levels during the day and the night and cognitive and affective disorders. This relationship can be explained by the direct effects of the disease on the patient, as the main connecting factors are the circadian rhythm, severity of disease and excessive daytime sleepiness. Disturbances in the pattern of secretion of melatonin, which is a basic factor in the regulation of the circadian rhythm underlie the excessive daytime sleepiness. The latter is one of the main symptom of this disease - specific and in correlation with cognition and mood changes. Reduced

total cognitive abilities, increased sleepiness, a higher morbidity of affective disorders such as depressive syndrome and anxiety are a characteristic feature of the patients with disordered breathing during sleep and are significantly dependent on the model and circadian rhythm of melatonin secretion. These relationships, together with the changed regulation and activity of the autonomic nervous system can shed new light on the etiopathogenesis of the disease and have significant theoretical and practical, clinical impact on the therapeutic approach in patients with sleep-disordered.

Scientific publications and presentations:

- Bilyukov R, Nikolov M et al. Cognitive Impairment and Affective Changes in Patients with Sleep-Disordered Breathing. Thoracic Medicine 2014;6(3):8-21
- Nikolov M. Cognitive Impairment and Affective Changes in Patients with Sleep Apnoea Master Thesis, София 2014 г.

Contract 53/2013 Studying the genetic variants of cytokines having regarding to the disturbed nerve immunological regulatory mechanisms in depression

Leading scientist: Assoc. Prof. Vesela Stoyanova Stoyanova, MD, PhD

Research team:

- Prof. Vihra Milanova, MD, PhD, Dsci
- Assit. Prof. Snejina Kandilarova MD, PhD
- Tsvetelin Lukanov, PhD student
- Elena Ivanova-Genova, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Psychiatry

RESULTS: Analysis of IL-6 shows an increased rate of C / C and G / C genotypes in patients with depression. Patients predominant genotype TT codon 10 (+869) for TGF- β 1, as compared to healthy. When IL-10 genotypes and its expression showed weak positive correlation with disease severity. The two most frequent genotype (ACC / ACC, and ATA / ATA) was found in 35% of patients with moderate depression, while the heavy and very heavy, they are 9% and 13%. The low expression of IL-10 is a characteristic of patients with mild and moderate depression. TGF- β genotype showed a weak positive correlation with diagnoses according to ICD-10 and a weak negative correlation with the number of depressive episodes. All the most rare genotypes detected in patients diagnosed with ICD-10: F 33.0-2, while those with F 32.0 - 2 worn by the two most frequent genotypes. TNF- α genotype showed a weak positive correlation with the presence of concomitant somatic diseases. The overall cytokine profile (haplotype) showed a weak positive correlation with suicide attempts. Establish the presence of correlation between family history and suicide attempts, as well as the manifestation of depression before age 30. There is a connection between the number of depressive episodes and suicide attempts, and they in turn to the presence of somatic illness and number of hospitalizations.

Scientific publications and presentations:

- Ivanova - Genova E, Sn. Mihailova, E. Naumova et al., "Relationship of genetic polymorphism of tumor necrosis factor-alpha in the development of hypertension in patients with depression," "General Medicine" 2015, Volume XVII, Issue 3, 26-30.

Contract 58/2013 Investigation of markers of endothelial inflammation, activated T helpers, IL-17, and hematopoietic stem cells in a group of patients with systemic vasculitis syndromes**Leading scientist:** Prof. Rasho Kolev Rashkov, MD, PhD, DSci**Research team:**

- Assoc. Prof. Dobroslav Kyurkchiev, MD, PhD
- Assit. Prof. Ekaterina Ivanova-Todorova, MD, PhD
- Desislava Kalinova, MD, PhD
- Assit. Prof. Valentina Reshkova, MD, PhD
- Tsvetelina Velikova, MD, PhD
- Zvetelina Yoneva, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: We performed a longitudinal study of 32 patients with vasculitis and 30 healthy age-matched controls. The group of vasculitis consisted of 18 patients with ANCA negative vasculitis, developed in the course of systemic connective tissue disease and 14 patients with ANCA-associated vasculitis. Serum levels of sICAM-1, sPECAM, IL-10, IL-8, TNF α were measured by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). For the detection of activated T helpers (CD3+CD4+CD69+) and hemopoietic CD45+CD34+ stem cells we used flow cytometry. Levels of sPECAM and IL-8 were significantly higher in patients with vasculitis than in healthy controls (p=0.028, respectively p=0.002). We also found statistically significant increased percentage of CD3+CD4+CD69+ T helper cells in patients alone (p < 0.001). Not significant difference was found between both groups for TNF α , IL-10 and sICAM levels. The percentage of CD45+CD34+ hemopoietic stem cells was higher in healthy controls than in patients, but the difference was not significant (p >0.05). The study of different biomarkers provides an opportunity to investigate the pathogenesis of vascular inflammation, which could be used for clinical monitoring of vasculitis.

Scientific publications and presentations:

- Kalinova D, Todorova E, Velikova Ts, et al. Markers of endothelial inflammation and repair in a group of patients with systemic vasculitis. EULAR15-3092, Rome, Italy, 7-10 June 2015.

Contract 59/2013 Serum and cerebrospinal fluids biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease**Leading scientist:** Assoc. Prof. Aneta Veselinova Ivanova, MD, PhD**Research team:**

- Irena Ivanova, MD
- Assoc. Prof. Bistra Tzenova, PD
- Detelina Jelyazkova, MD, PhD
- Marin Penkov, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, University Hospital “St. Ivan Rilski”, Department of Clinical laboratory

RESULTS: The study comprised 29 individuals: 19 controls and 10 patients with Alzheimer's disease. The following laboratory parameters were analysed: total and "free" copper (NCC, non-ceruloplasmin copper) in serum; serum and liquor albumin, ratio total copper/albumin in serum and liquor; ratio CSF/S Alb; β -amyloid and tau-protein in liquor. The following data were established for the control group (11 males and 8 females): total serum copper $16,5 \pm 3,1 \mu\text{mol/L}$; NCC in serum $3,3 \pm 0,24 \mu\text{mol/L}$; CSF/S Alb - $5,75 \pm 1,9$; liquor total copper $0,49 \pm 0,1 \mu\text{mol/L}$; $A\beta$ - $754.4 \pm 198.9 \text{ pg/ml}$; tau-protein $254,22 \pm 112,2 \text{ pg/mL}$. The results of Alzheimer's disease patients (5 females and 5 males) were respectively: $14,33 \pm 0,8 \mu\text{mol/L}$; $1,42 \pm 1,6 \mu\text{mol/L}$; $6,99 \pm 1,2$; $0,50 \pm 0,75 \mu\text{mol/L}$; $192,42 \pm 104,88 \text{ pg/ml}$; $397,8 \pm 269,4 \text{ pg/mL}$. Tendency for increasing in serum copper of controls was observed with no significant difference ($p=0.070$). Liquor copper levels were almost one and the same in both groups ($p=0.08$) and for both groups blood-liquor barrier, assessed by the ratio CSF/S Alb, was reserved (< 10.2). Statistically significant difference with lower levels of $A\beta$ and no significantly increased tau protein in Alzheimer's group were established. According to our own unpublished data, mean serum total copper in Bulgarian population is $16,0 \pm 3,32 \mu\text{mol/L}$ and serum NCC is $4,22 \pm 0,86 \mu\text{mol/L}$ ($n=379$), Alzheimer's showed tendency for decreased total ($14.3 \mu\text{mol/L}$) and NCC ($1.42 \mu\text{mol/L}$) serum copper.

Scientific publications and presentations:

- Ivanova I, Atanasova B, Tzatchev K. Copper: Physiological and clinical importance – current aspects and future perspectives. VIII National Conference of Clinical laboratory. Bulgarian Society of Clinical Laboratory. Golden Sands. Bulgaria. 11-13 September 2014. Pg. 24-25.
- Ivanova I, Atanasova B, Tzatchev K. Copper: Physiological and clinical importance. Bulgarian Medical Journal. 2014;8(2):13-9.
- Ivanova I, Atanasova B, Ilieva A, Tzatchev K. Serum copper and zinc concentrations in healthy individuals of Bulgarian population..22nd International congress of Clinical chemistry and laboratory Medicine (IFCC Worldlab Istanbul 2014). Istanbul. Turkey. 22-26 June 2014. Pg.176-177.
- International Federation of Clinical Chemistry and laboratory medicine (IFCC, EFLM) scholarship with project: „Trace elements and Alzheimer's disease – current tendencies and future perspectives“ . Rome. Italy. 16.09 – 10.10. 2015.

Contract 60/2013 Expression analysis of microribonucleic acids – 146a and -155 in peripheral blood and synovial fluid in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis for evaluating their diagnostic and prognostic value

Leading scientist: Prof. Zlatimir Gospodinov Kolarov, MD, DSci

Research team:

- Assos. Prof. Simeon Monov, MD, PhD
- Assit. Russka Shumnaliev, MD, PhD student
- Assos. Prof. Radka Kaneva, PhD
- Darina Kachakova, PhD student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: The levels of expression of miR-146a in synovial fluid were higher in 69.55% of the RA patients compared to healthy controls. The ROC curve analysis showed that the expression of miR-146a could distinguish the patients from the healthy controls with high (AUC=0.757 (95%CI=0.597-0.917, p=0.006), sensitivity - 68.1 and specificity - 66.7, when RQ cut value is 2.1). The expression levels of miR-146a in SF correlate with DAS28 (0.039), roentgen stage, in particular the presence of joint erosions (0.008), as well as with the levels of expression of miR-155 (p=0.000001), with Spearman's correlation coefficient: 0.270, 0.318 и 0.788, respectively. The levels of expression of miR-155 in synovial fluid were higher in 80.43% of the RA patients compared to healthy controls. The expression of miR-155 is a better diagnostic biomarker in comparison with miR-146a (AUC=0.865 (95%CI=0.770-0.961), p=0.000105), sensitivity - 80.9% and specificity - 79.1 when RQ cut value is 2.1). The levels of miR-155 expression in SF correlate statistically significant with SJC (p=0.036), TJC (p=0.020), VAS (p=0.014), DAS28 (p=0.015), joint erosions (p=0.001) and positive Doppler signal (p=0.016), with Spearman's correlation coefficient: 0.274, 0.303, 0.319, 0.314, 0.412 и 0.313, respectively. The expression levels of miR-146a and miR-155 in peripheral blood samples are not influenced significantly from the disease course and a high percentage of RA patients do not have a statistically significant change in the expression levels of these miRNAs when compared to healthy controls. The levels of these two miRNAs in SF show better correlation to the clinical and laboratory data.

Scientific publications and presentations:

- Shumnalieva R, D Kachakova, S Monov et al. Expression of miRNA-146a in peripheral blood and synovial fluid in patients with rheumatoid arthritis, Bulgarian – Russian Symposium, Pravetz, Bulgaria, 10-12 April, 2014.
- Shumnalieva R, Kachakova D, Monov S, et al. miRNA expression profile in Bulgarian patients with rheumatoid arthritis compared to patients with osteoarthritis and healthy controls in regard to their use as biomarkers in the clinical practice, 34th European Workshop for Rheumatology Research, Lisbon, Portugal, poster A05.16.
- Shumnalieva R, Kachakova D, Monov S, et al. Relationship between miRNA expression profile, laboratory data and clinical picture in Bulgarian patients with rheumatoid arthritis, MYRACE young rheumatologist forum, Bad Wiessee, Germany, 26-28 September, 2013

Contract 57/2013 Immunophenotyping of local dendritic and NK cells in Glioblastoma multiforme

Leading scientist: Associated prof. Dobroslav Stanimirov Kyurkchiev, MD

Research team:

- Assoc prof. Dobroslav Kyurkchiev, MD, PhD
- Ekaterina Ivanova-Todorova, MD, PhD
- Prof. Sevdalin Nachev, MD, PhD
- Emanuil Naydenov, MD, PhD student

- Tsvetelina Velikova, MD, PhD student
- Kalina Tumangelova-Yuzeir, PhD student

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Clinical laboratory and clinical immunology

RESULTS: Fresh tissues samples from patients with histological proved diagnosis Glioblastoma multiforme have been studied. We investigated infiltration and distribution of dendritic (DC) and NK cells in center and periphery of the tumor. We studied markers CD83 and HLA-DR. These markers are typical for DC, but microglia/macrophages in CNS also express them. Therefore we cannot affirm definitely that double positive cells are DC but we can claim solely that they are antigen presenting cells (APC). We also investigated the percent of APC expressing costimulatory complex B7, which is necessary for initiating of immune responses. The results we have received show presence of 0,296% APC from whole cell mass, derived from the center of the tumour and 0.086% - from the periphery. Only 0,017% from APC in the center express B7 and 0.008% – in the periphery. The costimulatory complex missing suggests that APC seems to be incapable for activation of lymphocytes and to provide effective immune response. Investigation of NK cells displayed 4.054% in the central zone of the tumor and 1,050% – in the periphery. The GBM infiltrations with NK cells demonstrate that there is some kind of antitumor immune response but is too weak for prevent tumor growth and survival.

Scientific publications and presentations:

- Tumangelova-Yuzeir K, Ivanova-Todorova E, Naidenov E et al. Immune cells infiltrating GBM, II International Neurooncology Academic Meeting, Sofia, Bulgaria, 24.10.2013
- Tumangelova-Yuzeir K, Ivanova-Todorova E, Nachev S et al. Missing B7 in a part of antigen-presenting cells infiltrating Glioblastoma multiforme. *Compt rend Acad bulg Sci* 2014;67(7):1005-10.

Contract 63/2013 r. Role of some genetic polymorphisms on the reproductive outcome in women with systemic lupus erythematosus

Leading scientist: Assoc. Prof. Alexey Slavkov Savov, PhD

Research team:

- Prof. Zlatimir Kolarov, DSci
- Prof. Rasho Rashkov, DSci
- Dobromir Tanev, PhD student
- Ass. Prof. Ralitsa Robeva, PhD
- Silvia Andonova-Baklova, MSc

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of medicine, Department of obstetrics and gynaecology

RESULTS: Inherited thrombophilias are known genetic risk factors for recurrent pregnancy loss, but their influence on the reproductive outcome in women with SLE is poorly investigated. Therefore, the present study aimed to investigate the role of the most common genetic polymorphisms on the obstetric complications in SLE. 112 patients with SLE and 111 healthy controls were included in the study. Complete reproductive history of SLE patients was obtained. Genotyping for the FV_{Leiden}, FII_{G20210A}, PAI-1_{4G/5G}, MTHFR_{C677T} and ACE_{287I/D} polymorphisms was performed by PCR-RFLP

analysis. No significant differences in the prevalence of the investigated thrombophilias between patients and controls were established. Patients with FV_{Leiden} had less pregnancies (0.57 ± 0.98 vs. 2.18 ± 1.58 , $p=0.007$) than the others, while the presence of $FII_{G20210A}$ or PAI-1 4G/4G genotype was not related to any reproductive disturbances. 41.67% of women with $MTHFR_{C677T}$ T/T genotype had at least one miscarriage in comparison to 14.00% of the other female patients ($p=0.030$). Double-homozygous SLE patients carrying $MTHFR_{C677T}$ T/T and $ACE_{287I/D}$ D/D genotypes were at highest risk of pregnancy loss. In conclusion, the present results showed that genetic polymorphisms FV_{Leiden} and $MTHFR_{C677T}$ could significantly worsen the reproductive outcome in female patients with lupus.

Scientific publications and presentations:

- Andonova S, A Savov, D Tanev, et al. Inherited thrombophilia in women with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). European Society of Human Genetics Conference 2014. Milan, Italy. May31-June03 2014. page 423

Contract 30/2013 Novel urinary biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury in patients after cardiopulmonary bypass

Leading scientist: Prof. Kamen Nikolaev Tzatchev, MD, PhD, DSci

Research team:

- Assist. Julieta Hristova-Dimitrova, MD
- Antoaneta Dimitrova-Karamfilova, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Clinical Laboratory and Clinical Immunology

RESULTS: NGAL, KIM-1 and IL-18 in urine are sensitive quantitative markers for early diagnosis of acute kidney injury. The objective of the present work was to analytically validate these urinary markers and set reference ranges for Bulgarian population. We used ELISA duo-set to validate the analytical range, intra-run and inter-run precision, analytical sensitivity, and recovery. There were set, for the first time, the reference ranges for these three markers for Bulgarian population. For better comparability of the results they were normalized and presented as ratios to Creatinine in urine. For uNGAL/UCreat the results showed statistically significant differences between genders. Based on all the data received there were set reference ranges for the suggested novel urinary biomarkers as follows:

- uNGAL/UCreat (ng/mg) females, Bulgarian population: 24.14 – 45.5 ng/mg
- uNGAL/UCreat (ng/mg) males, Bulgarian population: 12.37 – 28.25 ng/mg
- uKIM-1/UCreat (ng/mg) Bulgarian population: 0.003 – 0.243 ng/mg
- uIL-18/UCreat (pg/mg) Bulgarian population: 0 – 25.15 pg/mg

Scientific publications and presentations:

- Hristova J, Tzatchev K. Novel structural biomarkers for assessment of renal function and early diagnosis of acute kidney injury. *Medicinski pregled*, 2013; XLIX (4):5-13.
- Hristova J, Tzatchev K. Proteins in biological fluids. In: Tzatchev K (Ed.), *Guide to practical trainings in clinical chemistry for pharmacy students*, Lax Book Ltd., Plovdiv, 2014, pp 17-26

- Hristova J, Tzatchev K. Urinalysis. In: Tzatchev K (Ed.), Guide to practical trainings in clinical chemistry for pharmacy students, Lax Book Ltd., Plovdiv, 2014, pp 123-142

Contract 69/2013 Changes in the pulmonary surfactant in condition of single lung ventilation during thoracic surgery

Head researcher: Assoc. Prof. Yordanka Todorova Yamakova, MD

Members of the research team:

- Assoc. Prof. Rosen Petkov, MD
- Svilen Aleksov, MD
- Prof. Zdravko Lalchev
- Prof. Danail Petrov, MD
- Assoc. Prof. Albena Yordanova, PhD
- Asya Tsanova
- Maya Bangjozova, PhD student
- Victoriya Ilieva, student
- Sonya Ilcheva, student
- Vasil Stenev, student
- Boriyana Georgieva, student

Base organization: MU-Sofia, Department of Anesthesiology and Intensive Care

RESULTS: The research included 65 patients: study group (n=36) – 11 females and 27 males with mean age 66.67 ± 9.8 and control group (n=29) – 7 females and 21 males with mean age 60.23 ± 9.22 . The patients in the study group had higher comorbidity compared to the patients in the control group. Intraoperative complications occurred in 4 cases from the study group: atrial fibrillation – 3 patients and myocardial infarction – 1 patient. The examination of the biochemical content and biophysical relations of the pulmonary surfactant showed: In the control group the mean value for protein (Pr) is 0.11 mg/ml and the mean value for phospholipids is 24.10 mg/ml. In the study group we determined a higher quantity of protein in the pulmonary surfactant in the end of the anesthesia in the ventilated lung (0.47 vs. 0.34 mg/ml, $p=0,008$) and higher quantity of protein after the hypoxia in the operated lung (0.54 vs. 0.47, $p=0,015$). In the study group we noted higher quantity of phospholipids in the pulmonary surfactant at the end of the anesthesia in the ventilated lung (76.51 vs. 36.8mg/ml, $p=0,006$) and a higher quantity of phospholipids after the hypoxia in the operated lung (52.59 vs. 30.39 $p=0,001$). We reported deterioration in equilibrium surface tension γ_{eq} in patients with malignant disease compared to the control group (45.27 vs. 24 mN/m). During compression and decompression of monolayers from pulmonary surfactant no statistically significant differences were determined before and after anesthesia and before and after hypoxia.

Scientific publications and appearances:

- Yamakova Y, Petkov R, Bangjozova M et al. Changes in the pulmonary surfactant in patient with pulmonary carcinoma, subjected to operative intervention. 5th Congress of the Bulgarian Society for Pulmonary Disease, Sofia, 5-8 June 2014.51.

- Yamakova Y, Petkov R, Bangjozova M et al. Surfactant changes in patients with lung cancer underwent to resection. Eur Respiratory Soc Congress, Munich, 2014, 6-10 September.

Contract 64/2013 Levels of vitamin D in women bored before 32 weeks and their newborns with low and extremely low birth weigh

Leading scientist: Prof. Boriانا Petrova Slancheva, MD, PhD

Research team:

- Prof. Asen Nikolov, MD, PhD
- Stanislava Hitrova-Nikolova, MD
- Lilia Vakrilova, MD, PhD
- Aneta Popivanova, MD
- Nina Yarakova, MD
- Tania Pramatarova, MD, PhD
- Petja Radulova, MD
- Zdravka Drenkova, MD
- Nelli Jekova, MD, PhD

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Obstetrics and Gynecology

RESULTS: Adequate vitamin D status during pregnancy is crucial for normal fetal growth and fixed stock of vitamin D in newborns. To determine plasma levels of vitamin D (25-OHD) in women and their newborns with low birth weight, born before 32.week of gestation.To seek a correlation between maternal levels of 25(OHD) and the levels of newborn umbilical cord .To analyze socio-demographic characteristics of mothers, as well as the connection between levels of the 25 OHD and complications of pregnancy. To trace dynamics of vitamin D and biochemical indicators of bone metabolism in children of 8 week of age. 35 mothers and their 41 newborns weighing less than 1,500 gr.born between August 2013-January 2014year are included. At birth serum levels of 25-OHD in the maternal venous blood and umbilical cord blood of newborns were examined through analysis "ECLIA" Data, such as maternal feeding practises, intake of vitamins, morbidity during pregnancy and sunscreen use were analysed. Vitamin D supplementation of children starts from 20 day of age in dose D3-1334 IU /day. For newborns-at eight weeks of age levels of 25-OHD, biochemical indicators of bone metabolism /serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, parathormon levels/ and the development of chronic diseases, such as – bronchopulmonary dysplasia were estimated. We have discovered that 63% of the mothers are with a deficit of 25 OHD /12.61 ±4.8 ng/ml/, 28.5 % are with shortage/26.66 ±2.59 / and only 8.5 % /40.4 ± 8.48 / with normal levels of vitamin D. For newborns data are respectively 32 % / 20,08±3,69 / -deficit,49 % /27.39 ±2.70 / -shortage, and in 19 % / 41.6 ± 10/ - in rate. There is a positive correlation between mother's and children's levels of vitamin D. Statistical significant differences are observed in the levels of vitamin D and the presence of infection and preeclampsia in mothers. It was not reported seasonality in the levels of vitamin D in the mother-baby dyad during the period of the study. At eight weeks of age sufficient levels of vitamin D have 70% of the children, but 30% of the newborns remains deficient /27.09 ng/ml/. Statistical significant negative linear relationship was observed in the dynamics of the parathormon levels and vitamin D (P<0,0001). Other

biochemical markers of bone metabolism were left in reference limits. Deficit of vitamin D is established in 63% of the surveyed women and 32 % of their children. Mother,s deficiency increases the risk of neonatal deficiency.We recommend a study of serum levels of vitamin D in women with high- risk pregnancy and prenatal supplementation when necessary. In VLBW and ELBW babies we recommend an early oral administration of vitamin D between 7-10 day of life in dose 1334IU/day.

Scientific publications and presentations:

- Hitrova St, B Slancheva, A Nikolov, et al. Characteristics of vitamin D status in mothers and infants weighing less than 1500 g and IUGR, V National Conference on Neonatology with international participation, Hisar 22-23 November 2013, p 31-32
- Hitrova St, A Nikolov, B Slancheva, et al. Vitamin D deficiency in women, who delivered before 32 g.w.-XIII National Congress of Obstetrics and Gynecology , Plovdiv 13-16 March 2014, p 76-77
- Hitrova-Nikolova St, L Vakrilova, B Slancheva, et al. Vitamin D deficiency in premature and neonates born before 32 g.w. XXIV Eur Congress of Perinatal Medicine Florence, Italy 2014, June 4-7.
- Popivanova, S Hitrova, L Vakrilova, et al. Seasonal variations in vitamin D levels in pregnant women and their very low and extremely low birth weight infants. World Congress on Osteoporosis and Musculoskeletal Diseases: Seville, Spain 2-4 April 2014

Contract 65 /2013 Postpartum endometritis – etiology, clinical characteristics, contemporary diagnostic and therapeutic approach

Leading scientist: Prof. Asen Ivanov Nikolov, MD, PhD

Research team:

- Prof. Angel Dimitrov, MD, PhD, DSci
- Assoc. Prof. Rousanka Russeva, MD, PhD
- Assit. Anna Maseva, MD, PhD
- Assit. Elena Shopova, MD
- Assit. Prof. Anatolii Dukovski, MD
- Assit. Prof. Suzana Nashar, MD, PhD
- Assit. Prof. Teodor Garnizov, MD, PhD
- Assoc. Prof. Vesela Raykova, MD, PhD

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Obstetrics and Gynecology

RESULTS: Infectious complications after birth are present in the clinical practice of modern obstetrician despite improved monitoring of the pregnancy and antibiotic prophylaxis at labor. The aim of the study was to examine how to improve the diagnostic approach (microbiological examination and ultrasound) and therapeutic measures applied in cases of postpartum endometritis. 52 parturient with predisposing factors for the development of endometritis were investigated, which parted into: *test group* - which was applied in reorganized patterns of behavior and control group with routine monitoring, active diagnostic and therapeutic actions were taken only when signs of puerperal infection appeared. The results show that the incidence of postpartum endometritis is 1.15% for one year (2013). A similar frequency was observed in previous years (2012 - 0.91%; 2011 - 0.94%),

despite the use of different antibiotics for preoperative prophylaxis - Cefazolin (24h, iv) and Cefuroxime (24h, iv). Preliminary search of vaginal microbial pathogens gives statistically significant opportunity to reduce the number of antibiotics used in the treatment of puerperal endometritis and the need to change any of them. Despite the lack of statistically reliable dependence, early microbiological identification of vaginal pathogens results in at least 2-fold reduction of antibiotic treatments for more than 7 days. The use of ultrasound for early detection of puerperal endometritis showed confidence only in cases of clear evidence of rezidua. Our results show that in selected high risk for postpartum infection group is appropriate to be done early microbiological examination of vaginal secretion and ultrasound in order of more effective treatment, but whether this approach is cost-effective in general group of pregnant women is controversial question.

Scientific publications and presentations:

- Maseva A, Dimitrov A, Marinov B, et al. Intraamniotic infection – cause and satellite of preterm birth. *Akush. and ginekol.* 2013;52(Suppl. 2):15-21
- Garnizov T, Maseva A, Frandeva B. Febris puerperalis – current aspects. *Akush and ginekol* 2013;52(5):58-60
- Maseva E, Shopova E. Post-delivery endometritis: when to perform the microbiology study? 4th Southeast Eur Conference on Chemotherapy and Infection in Istanbul, Turkey, 15-17 Nov 2013
- Maseva E, Shopova E, Marinov B. Emerging infections of terminal pregnancy. 5th Southeast European Conference on Chemotherapy and Infection in Bled, Slovenia, 16–19 October 2014

Contract 66/2013 Identification the risk of preterm labor:the role of fetal fibronectin

Leading scientist: Prof. Stoimen Georgiev Ivanov, MD, PhD, DSci

Research team:

- Vesela Karamisheva, MD
- Prof. Asen Nikolov, MD, PhD, DSci
- Irina Petrova, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Obstetrics and Gynecology

RESULTS: Fibronectins represent a group of glycoproteins, which form “molecular glue” and are necessary in the interaction between a cell and a cell. The existense of fetal fibronectin in pregnant woman's vagina up to 22 g.w. is normal. In a normally proceeding pregnancy between 22 g.w. and 35 g.w. there is not supposed to be found fetal fibronectin in cervico-vaginal secretion. Its presence is a highly informative biological marker for a risk of premature birth. The aim of this research was to determine the risk for premature birth through applying fetal fibronectin test. For the first time in Bulgaria such huge prospective research has been carried out. We have applied this test to hospitalized patients in University hospital “Majchin dom”, Clinic of Pathologic pregnancy and Delivery room. Tests have been applied on 116 patients in total from 01.12.2013r till 30.06.2014. There has been use test QuickCheck fFn to detect fetal fibronectin in cervico-vaginal secretion (HOLOGIC, Inc). The pregnant have been separated in two groups depending on the fact of presence or absence of premature birth symptoms. Subgroups have been separated depending on the number of babies – singleton or multiple pregnancy. From the total of 116 patients, in 78 we have received positive tests for fetal

fibronectin; in 38 – negative test. This high percent of patients with positive tests is due to the fact that almost half of them were from Delivery room, i.e. with symptoms of active delivery. From the total of 78 patients with a positive test, childbirth until the 7th day has been observed in 8 of them, from the rest 70 – until 14 days is observed in 15, and until 33 g.w. - in 18 from the rest of the 55 patients. What makes impression when aligning patients with positive test is that their number is the highest in group between 24-26 g.w., as their number is decreasing with increasing their gestational age. With asymptomatic patients, having higher risk of preterm birth, the percent of positive tests has been lower (14%). With asymptomatic patients with higher percent of risk factors have been: short cervix (38%), multiple pregnancy (29%), followed by patients with diagnosis of preterm birth in the past (25%) and bleeding in earlier terms. Estimating positive and negative predictive rate, we have achieved following results: The test for fetal fibronectin has excellent predictive rate – 97%, which coincides with the great deal of research until this moment in the world. Referring to the positive predictive rate – it is not sufficient – only 19%.

Scientific publications and presentations:

- Karamisheva V, Ivanov S, Nikolov A, et al. Medical University of Obstetrics and Gynecology ‘Maichin Dom’ MU-Sofia Identification of preterm labor: the role of the fetal fibronectin in patients with symptoms, 13-16.03.2014, XIII Bulgarian Congress of Obstetrics and Gynecology
- Karamisheva V. Identification of preterm labor: the role of the fetal fibronectin in patients with symptoms, presentation in The University hospital ‘Maichin Dom’, 27.01.2014

Contract 49/2013 The influence of genetic variants in the 17q21 region on rhinovirus-induced wheezing in early childhood.

Leading scientist: Prof. Ivanka Galeva, MD, PhD

Research team:

- Sirma Mileva, MD, PhD
- Milena Yankova, MD
- Silvia Andonova, PhD
- Nadejda Yaneva
- Prof. Alexei Savov, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pediatrics

RESULTS: The association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) on chromosome 17q21 gene and the risk of developing childhood asthma has since been reproduced in multiple independent studies. We investigated the association of a SNP rs2305480C>T in Gasdermin B GSDMB and rs 8076131A>G in Orosomucoid 1- like 3 (ORMDL3) gene with recurrent wheezing, severity of bronchial obstruction and family history of asthma. Family history of asthma, recurrent wheezing and atopy were assessed in 134 infants admitted to the hospital for bronchiolitis. All children were genotyped for rs2305480 and rs 8076131 by PCR RFLP analysis. The presence of AvaII restriction site was indicated by C-allele for the first SNP and G allele for the second, and the absence - by T-allele for rs2305480 and A allele for rs 8076131. Data were analysed as a recessive genetic model. Genotype frequencies did not deviate significantly from expected under the Hardy-Weinberg

Equilibrium. Children homozygous for T-allele are more likely to have an early age of first wheezing - 6,9 mo compared to 9,7 mo for C/C, $p=0,03$. Our data show that the genotype T/T is a possible risk factor for recurrent wheezing (OR 1.87, 95%, CI= 0,3-10,2), where the neighboring gene contribute in a lower degree to disease susceptibility at this locus (OR 1.16, 95%, CI= 0,2-5,2). Our results support the role of GSDMB SNP (rs2305480C>T) for determining asthma phenotypes in preschool children.

Scientific publications and presentations:

- Mileva S, M. Yankova, I. Galeva, S. Andonova, N. Yaneva, A. Savov. Polymorphisms in the 17q21 region and recurrent wheezing in early childhood. Pediatrics 2015: LV; 22-26.
- Mileva S, N Yaneva, S Andonova, et al. Genetic variant rs2305480 C>T in gasdermin B gene (GDDMB) and the risk of recurrent wheezing and asthma in Bulgarian infants. Poster J03.04. European Human Genetics Conference, Milan, Italy, 31 May - 3 June 2014. European Journals of Human genetics, 2014;22(suppl 1): S392.
- Galeva, S Mileva, M Yankova, et al. Genetic variant rs2305480 C>T in gasdermin B gene (GDDMB) among Bulgarian children with recurrent wheezing. European Respiratory Society 2014 Int Congress, Munich, Germany, 6-10 September, Abstract № 852388.

Contract 2/2013 Cardiovascular diseases and pathology ritanno- wire - non-invasive assessment through telemetry tracking

Leading scientist: Assoc. Prof. Temenuga Ivanova Donova, MD, PhD

Research team:

- Assit. Krasimira Koshtikova
- Prof. Ivo Iliev, dt
- Assoc. Prof. Emil Manov, MD, PhD
- Assit. Adelina Tsakova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: Monitoring of admitted at intensive care units patients, that are under a significant risk of life threatening arrhythmias is undoubtedly important. The devices providing this are currently available but not reliable and suitable at intensive care units. It is very common that haemodynamically important arrhythmias occur at the moment when patients are disconnected from such devices, at the very beginning of their mobilisation e.g. when they are not under monitoring. More sophisticated devices, providing the generation and analysis of ECG are now available to practice. Risk assessment of sudden cardiac death is performed by holter ECG monitoring. This gives us the opportunity to register life-threatening arrhythmias in highly risk patients, though the analysis could be done later after the recording. The aim of the project was to investigate the application of ECG telemonitoring in real time in patients that are at high risk of sudden arrhythmia. In this aspect we set ourselves three tasks: 1) to compare telemetric and holter ECG monitoring in this patients' group; 2) to stratify the patients in risk groups according to the results; 3) to propose therapeutic algorithms. We applied telemetric ECG monitoring, simultaneously with holter ECG in 85 patients. We obtained the following results: Inconsistency 1 frequency; 1.2 percent (0 male-0%, 1 to 1.9% female-). Coincidence frequency 75; 88.2% (30 male, 96.8%; 45 female 83.3%). Partial coincidence frequency 9; 10.6% (1 male-3.2%;

8female- 14.8%). The system of telemetric monitoring showed good efficiency and tolerance. The episodes of arrhythmias and conductive abnormalities gave us the chance to make an adequate therapeutic plan in time. For the period of follow-up we did not establish any serious technical impairments. The results we received make us assume that the routine application of telemonitoring of patients in clinical practice is reasonable enough.

Scientific publications and presentations:

- Koshtikova Kr, Runev N, Tsonev Sv et al. Application of telemetric electrocardiographic monitoring in patients with rhythm and conductance disorders. Medinfo 2014;XIV(1): 42-44

Contract 6/2013 Diurnal Rhythm of the Glycaemia in Patients with Prediabetes and Sleep-Disordered Breathing – Effect of Treatment with Noninvasive Ventilation

Leading scientist: Prof. Ognyan Borisov Georgiev, MD, PhD

Research team:

- Prof. Zdravko Kamenov, MD, PhD, DSci
- Prof. Daniela Petrova-Nikolova, MD, PhD
- Assist. Prof. Tzanko Mondeshki, MD
- Assist. Prof. Radoslav Bilyukov, MD
- Assist. Prof. Antoaneta Gateva, MD, PhD
- Assist. Prof. Adelina Tsakova, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine Department of Propedeutics of Internal Diseases

RESULTS: Respiratory disorders during sleep are characterized by high frequency and affect heterogeneous group of patients. Currently no data related to precise monitoring of blood sugar levels during sleep and wake exist in patients with prediabetes undergoing treatment with noninvasive ventilatory therapy / NIV /. This type of therapy is typically associated with correction of the sleep disturbances, the values of oxygen saturation during sleep and the hipnogram. In this study we present data connected to certain change in blood glucose in these patients divided into three groups. Our results demonstrate trends both for normalizing the levels of glycemia and for increase of the values related to the effect of the NIV. Most demonstrative positive change was observed in patients with good compliance to the treatment with correction of the apnea / hypopnea index and the values of oxygen saturation during sleep. Normalization of the levels of blood glucose was observed in this group both for 24 hour period and for the period of sleep from 22:00 to 06:00. Ineffective application of NIV is associated with elevation of the blood glucose compared to baseline levels. (200 words)

Scientific publications and presentations:

- Mondeski Ts, Bilyukov R, Cherneva R. Effects of Noninvasive Ventilatory Therapy on the Levels of Glycaemia in Patients with Prediabetes and Sleep-Disordered Breathing. Thoracic Medicine 2015.

Contract 51/2013 Contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction - assessment of left ventricular function and myocardial perfusion**Leading scientist:** Prof. Stefan Veselinov Denchev, PhD**Research team:**

- Assoc. Prof. Simeon Dimitrov, PhD
- Mariana Gospodinova, PhD
- Raya Ivanova, PhD
- Liliya Vladimirova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of medicine, Department of Internal Diseases

RESULTS: Restoring patency of epicardial coronary artery in percutaneous coronary intervention (PCI) in acute myocardial infarction is not identical to restoration of microcirculation. 23 patients with a first acute coronary syndrome with ST elevation after primary PCI were studied. TIMI 3 flow was achieved in the infarct-related artery in 95.6% of patients. Transthoracic echocardiography 3 ± 2 days and 30-60 days after PCI to assess LV volumes, kinetics, ejection fraction and diastolic function, as well as myocardial contrast echocardiography for assessment of impaired perfusion. The evaluation of myocardial perfusion was done in 91% of the segments. The analysis of the difference in perfusion of the individual segments and their kinetics in the acute phase and during follow-up allowed assessment of viable myocardium after reperfusion. In 88.9% of myocardial segments with impaired kinetics and normal perfusion immediately after PCI, recovery of segment kinetics in second echocardiography was established. The optimal period for establishing viable myocardium after PCI is 48 hours after overcoming dynamic changes in perfusion at rest. Myocardial contrast echocardiography allows real-time evaluation of myocardial perfusion, following to interventions leading to the recovery of microcirculation. The presence of perfusion in the area of infarct-related artery 2 days after PCI is indicative of the vitality of myocardium and has predictive value for recovery of the global and regional LV function.

Scientific publications and presentations:

- Gospodinova M, L Vladimirova, Z Kuneva et al. Contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction - assessment of left ventricular function and myocardial perfusion. XVII National Congress Bulgarian Assoc of Ultrasound in Medicine 23-25.10.2014, Sandanski

Contract 52/2013 Rotation Thrombelastometry ROTEM® as a method for assessment of haemostatic changes in patients with liver cirrhosis**Leading scientist:** Assoc. Prof. Evgeniy Aleksandrov Hadjiev MD, PhD**Research team:**

- Prof. Diana Stefanova-Petrova, MD, PhD, DSci
- Kamen Danov MD
- Antoaneta Dimitrova-Karamfilova MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Clinic of Haematology, gastroenterology and hepatology

RESULTS: In this study 44 patients were examined at the age of 36 to 66, divided into two groups of 22 people, respectively with cirrhosis and a control group. In all patients were taken blood samples for rotation thrombelastometry method and were assessed conventional haemostatic parameters (PT, aPTT, fibrinogen, platelets). In all (100%) tested patients with liver cirrhosis has been detected changes in the FIBTEM test (determining the maximum clot lysis) as observed earlier activation of thrombolysis. It has been found significantly lower thrombodynamic potential index TPI (1%) in the liver cirrhosis. This index in other patients is usually 2%. Clotting time in the test EXTEM is significantly higher in patients with liver cirrhosis, which have a bleeding episode, and all patients with a bleeding episode have changes in EXTEM test. Significantly prolonged clot formation in the assay INTEM was observed in patients with advanced liver cirrhosis-Child B and C. In all patients (100%) having changes in the conventional tests have haemostatic abnormalities in FIBTEM, INTEM and EXTEM. Evaluation of hemostasis in patients in the control group did not establish any changes in conventional tests, nor in the rotation thrombelastometry. Using the rotary thrombelastometry in hemostasis evaluation of patients with cirrhosis of the liver gives significantly more information than conventional haemostatic tests.

Contract 12/2013 21-hydroxylase deficiency: mutation spectrum and genotype-phenotype associations in Bulgarian patients with congenital adrenal hyperplasia

Leading scientist: Assoc prof Iva Hristova Stoeva MD, PhD

Research team:

- Antoaneta Kostova, MD, PhD student
- Assoc prof Albena Todorova, PhD
- Andrey Kirov, PhD
- Ganka Dineva, PhD
- Tihomir Todorov, PhD
- Ani Aroyo MD, PhD student
- Prof. Vanio Mitev, MD, PhD

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics

RESULTS: From the screened 302 066 newborns (17 α -OHP Delfia®), 30 candidates for CYP21A2 genetic analysis and 10 patients, diagnosed earlier, were selected through multivariate algorithm. Six patients were without molecular defects, 28 were with confirmed mutations, 5 were heterozygous. Mutations in *CYP21A2* were found in 85% of the children. We report frequencies of 1:11-12 000 for 21-hydroxylase deficiency (classic form) in the screened Bulgarian newborns. I2G, followed by large exon deletions and I173N appeared to be the most common mutations in the investigated population. The CAH salt wasting form is prevailing amongst the patients detected by the screening (72%). The results confirm correlation between the mutation, the residual enzyme activity and the clinical phenotype. This allows grouping of the patients by the levels of 17-OHP, being highest in patients from the "Null" enzyme activity group, followed by those in "A" and "B" groups. Also, our results support the variability in the phenotypic manifestation of homozygous I2G. Two new mutations were identified and will be subjected to further functional studies. Comparison of the two mutational

strategies has established that the three-staged strategy achieves higher rate of mutation discovery. Nevertheless, sequencing of all exons is a recommended essential stage in all approaches.

Scientific publications and presentations:

- Stoeva I, Kostova A, Moskova M, et al. The Role of the Newborn Screening Programme (NSP) for the Diagnosis of 17 years old Boy with Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to 21 OH Deficiency. Scripta scientifica medica Varna, 2015, 1
- Stoeva I, Kirov A, Kostova A, et al. Homozygous c.923dupT combined with heterozygous c.334G>A CYP21A2 mutation – a case report from the Bulgarian CAH screening programme. *Pediatrics* 2015, 1
- Stoeva I, Kostova A, Dineva G, et al. The 17 α -hydroxyprogesterone (17OHP) neonatal screening in Bulgaria 2010-2012. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80 (suppl1): 203-204.
- Stoeva I, Dineva G, Kirov A, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Bulgarian Patients with c.293-13A/C>G Splice Mutation of 21CYPA2 Picked up by Neonatal Screening (NS).- *Horm Res Paediatr.* 2014; 82(suppl 1):325.
- Kostova A, Stoeva I, Kirov A, et al. Homozygous c.923dupT Combined with Heterozygous c.334G> CYP21A2 Mutation: a Case report from the Bulgarian CAH Screening Programme. *Horm Res Paediatr.* 2014; 82(suppl 1):328-329.
- Todorova A, Kirov A, Stoeva I, et al. CYP21A2 Mutation Spectrum in Bulgarian CAH Patients. *Horm Res Paediatr.* 2014; 82 (suppl 1):326.
- Dineva G, Stoeva I, Kirov A, et al. Four Years Experience of CAH Newborn Screening and CYP21A2 Genetic Testing in Bulgaria. 9th ISNS Eur Neonatal Screening Regional Meeting 12-15th October 2014, Birmingham, Programme and Abstracts p20.
- Stoeva I. The National screening for CAH in Bulgaria. Workshop on laying the foundation for future cooperation in the field of disorders of sexual development (DSD) in Bulgaria, Varna 24-25 January 2014.

Contract 54/2013 Association of inflammatory markers and expression of TLR on monocytes with duration, degree of glycaemic disorders and concomitant chronic complications in patients with prediabetes, diabetes type 2 and LADA in Bulgarian population

Leading scientist: Prof. Zdravko Asenov Kamenov, MD, PhD, DSci

Research team:

- Emanuela Zaharieva, PhD student
- Elena Elefterova-Florova, MD, PhD
- Assist. Prof. Rossica Andreeva, PhD
- Assist. Prof. Adelina Tsakova, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: The purpose of the project was characterization of expression of molecule markers in patients with type 2 diabetes in order to include these in programmes of screening and profilaxis of late diabetic complications. 28 patients and 7 control persons were included. We used 8-coloured immunofluorescence analysis with monoclonal antibodies, conjugated with fluorochrome. Monocytes

were divided into classical, intermediate and nonclassical. For each of them expression of CD36, CD64, CD163, TLR4, TLR2 was evaluated. We found lower expression of TLR4 and CD36 and higher expression of CD 163 and TLR2 in different subtypes of monocytes in diabetic patients. TLR4 expression decreases with deterioration of diabetic polyneuropathy and glomerular filtration rate but increases with elevation of total and LDL cholesterol. CD 163 expression is elevated with higher fasting blood glucose. CD36 and CD163's expression increases with higher BMI and waist circumference respectively. Expression of CD64 is not significantly altered, but fluctuates depending on treatment with statins, diuretics and beta blockers. Our results demonstrate the nonspecific immune system's role in diabetes. It depends on its compensation and actively participates in development of chronic complications of the disease.

Scientific publications and presentations:

- Zaharieva E, Kamenov Z, Vikentieva E, et al. Toll-like Receptors 2 and 4 in Type 2 Diabetes. American Diabetes Association, 75th Scientific Sessions. Boston, June 5-9 2015. LB55.

Contract 62/2013 Role of estrogen receptor alpha and melatonin receptor type 1B polymorphisms for the development of polycystic ovarian syndrome.

Leading scientist: Professor Philip Tzonev Kumanov, DSci

Research team:

- Assoc. Prof. Analia Kirilova, PhD
- Ass. Prof. Ralitsa Robeva, PhD
- Silvia Andonova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of medicine, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology.

RESULTS: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a complex endocrine disorder with a pronounced genetic predisposition. Nevertheless, the role of steroid and melatonin receptor polymorphisms for the development of PCOS is still not clarified. Therefore, the present study aimed to investigate the relationships between polymorphisms of estrogen receptor alpha (ER α) PvuII and XbaI and the development of PCOS among Bulgarian patients as well as the influence of melatonin receptor 1B (MTNR1B) polymorphisms rs10830962 and rs10830963 on the development and clinical features of the syndrome. ER α PvuII (rs2234693) and XbaI (rs9340799) were studied in 58 patients with PCOS and 56 clinically healthy women by PCR-RFLP analysis. Genotyping for MTNR1B rs10830962 and rs10830963 was performed in 59 patients with PCOS and 59 controls also by PCR-RFLP analysis. The prevalence of rs2234693, rs9340799, rs10830962 and rs10830963 polymorphisms did not differ significantly between PCOS patients and healthy controls. PvuII pp genotype carriers had a significantly higher levels of DHEAS compared with patients with PvuII Pp genotype. The combined PvuII/XbaI ppxx genotype was associated with significantly higher concentrations of luteinizing hormone compared with PpXx genotype. The presence of MTNR1B rs10830963 G allele was related to elevated levels of DHEAS. rs10830963 G allele was associated also with a significantly lower LH to FSH ratio in obese PCOS patients. In conclusion, the present results suggest that polymorphisms of the estrogen receptor alpha and melatonin receptor 1b are not associated with an increased risk of developing PCOS, but they can influence the phenotypic expression of the syndrome.

Contract 17/2013 Comparative studies of microscopy, cultivation and molecular diagnostic methods in patients with infections of the urogenital tract**Leading scientist:** Ivan Gergov Mitov, MD, PhD**Research team:**

- Radoslav Romeyov Baykushev
- Vessela Vaskova Ouzounova-Raykova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology

RESULTS: Undiagnosed and / or inadequately treated vaginitis, cervicitis and urethritis can lead to the development of diseases with severe health and financial burden. A total number of 213 vaginal secretions were tested applying Gram stain and cultivation on ChromAgar. API Candida fermentation tests and API 20CAUX assimilation tests were performed for the identification of the bacteria. Extraction of DNA of all the smears with subsequent PCR detection of different Candida species and anaerobe agents associated with BV were done. From the studied 234 smears 112 (48%) had evidence of microscopic vaginal problem - 65 (28%) with suspicion of anaerob infection and 47 (20%) with evidence of VVC. G.vaginalis was detected in 63 specimens, Atopobium sp at 27, Megasphaera typI at 18 and BVAB2 at 15. Anaerob co-infection was registered in 40 (62%) smears. C.albicans was found in 42 (89%) materials, C.glabrata in 6 (13%), C.krusei in 1 (2%). The results of conventional tests coincide with those of PCR. The rapid and correct identification of the microorganisms associated with VVC and BV enables the use of appropriate therapy and prevention of complications and recurrent infections. PCR methods are rapid, specific, sensitive, and comparable to conventional techniques, which makes them a method of choice in the microbiological practice.

Scientific publications and presentations:

- Baykushev R, V Ouzounova-Raykova, I Mitov. Gram stain and PCR in the diagnosis of bacterial vaginosis 11 National Congress of Clinical Microbiology and Infection, BAM 9-11.05.2013.
- Baykushev R, V Ouzounova-Raykova, I Mitov. Correct diagnosis of vulvo vaginal candidiasis - prerequisite for adequate therapy. 12 National Congress of Clinical Microbiology and Infection, BAM 24-26.04.2014

Contract 10/2013 Hepcidin: new tool in iron deficiency in chronic kidney diseases**Leading scientist:** Assoc. Prof. Bisera Dimitrova Atanasova**Research team:**

- Assoc. Prof. Kamen Tzatchev, MD, PhD
- Assoc. Prof. Boris Bogov; MD, PhD
- Victor Manolov, MD
- Assist. Prof. Milena Velizarova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Evgeniy Vazelov, MD, PhD

- Assist. Prof. Dyana Yonova-Ivancheva, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Medical Faculty; Department of clinical laboratory and clinical immunology

RESULTS: In the course of this study we tested 40 patients with different stages of CKD. The results obtained were compared with a control group of healthy volunteers with no clinical laboratory evidence of impaired iron homeostasis. Staging of patients with CKD was performed using the determination of serum creatinine and calculating the eGFR, as recommended by the CKD-EPI Creatinine Equation (2009). We found a statistically significant difference between the serum levels of hepcidin in healthy volunteers (control group) and in patients with CKD. The values obtained were: for control group $13.1 \pm 8.7 \mu\text{g/l}$; in patients with CKD $90.7 \pm 74.2 \mu\text{g/l}$ and $262.49 \pm 203.36 \mu\text{g/l}$ in dialysis patients. Difference was found in serum hepcidin levels between different stages of CKD. The values obtained are: a) to stage II of CKD (eGFR 61-90) - $56.13 \mu\text{g/l}$; b) for stage IIIA of CKD (eGFR 46-60) - $70.92 \mu\text{g/l}$; c) for stage IIIB of CKD (eGFR 31-45) - $93.43 \mu\text{g/l}$; d) for stage IV of CKD (eGFR 16-30) - $83.36 \mu\text{g/l}$; e) for stage V of CKD (eGFR < 15 non-dialysis) - $141.98 \mu\text{g/l}$. It has been found a significant correlation between serum levels of hepcidin, eGFR and hsCRP for all stages of CKD ($p < 0.005$). Serum transferrin showed insignificant negative correlation with those of hepcidin ($r = -0.111$).

Scientific publications and presentations:

- Yonova D, Vazellov E, Manolov V, et col. Diagnostic tool of hepcidin in dialysis. Nephrology, dialysis and transplantation y. 19, 2013 v. 3, 22-27.
- Manolov V, Atanasova B, Vasilev V, et col. Hepcidin – diagnostic tools in anemia in chronic kidney diseases. Medical Review vol L, 2014/1, 18-24.
- Manolov V, Bogov B, Velizarova M, et col. Serum hepcidin levels in anemia in chronic kidney diseases and its correlation with C reactive protein and ferritin. MedicArt 3/2014, 49-50.
- Manolov V, Bogov B, Yonova D, et col. Correlation between serum hepcidin levels and some parameters of iron metabolism in chronic kidney diseases. Bulgarian Medical Journal vol. VIII, 2014 (3), 33-35.
- Manolov V, Yonova D, Vazellov E, et col. Correlation of hepcidin with iron homeostasis parameters in patients with chronic dialysis. Med Review vol. L 2014, 4; 36-38.
- Manolov V, Yonova D, Vazellov E, et col. Anemia in chronic dialysis patients – the right therapeutic choice? MRJMMS 2014 Vol 2 (11), pp 270-273.
- Manolov V, Paskaleva-Peycheva V, Bogov B, et col. Serum hepcidin quantification in differentiation of anemia. IJDR 2015, Vol. 5, Issue, 1, pp. 2918-2920.
- Manolov V, Bogov B, Atanasova B, et col. Hepcidin-25 and its implication in chronic kidney diseases. Chem Sci Rev Lett 2015, 4(13), 91-95.
- Manolov V, Atanasova B, Yonova D, et col. Hepcidin levels in dialysis patients (preliminary study). 21st BCLF Meeting, 25.09.-28.09.2013, Budva, Montenegro
- Manolov, Atanasova B, Tzatchev K. Hepcidin: new diagnostic and therapeutic tools in clinical disorders of iron metabolism. First International Conference, 24.10.-26.10.2013, Devin, Bulgaria

- Atanasova B, Manolov V, Velizarova M, et col. Hcpidin – a novel biomarker in iron metabolism disorders. First Congress of Bulgarian Medical Specialists, 29.11.-30.11.2013, Plovdiv, Bulgaria
- Manolov V, Atanasova B, Vasilev V, et col. The use of hepcidine for a precise diagnosis and treatment of iron deficient anemia in patients on hemodialysis. The 2nd ACC2; 03.04.-05.04.2014, Kyoto, Japan
- Velizarova M, Manolov V, Vasilev V, et col. Hcpidin analysis in chronic kidney diseases. 22nd IFCC Worldlab 2014, 22nd BCLF Meeting; 22.06.–26.06.2014, Istanbul, Turkey

Contract 31/2013 Functional assessment (incl. ICF evaluation) of the efficacy of neurorehabilitation on the quality of life of patients with diseases and conditions of the central and peripheral nervous system

Leading scientist: prof. Ivet Borissova Koleva – Yoshinova, MD, PhD, DSci

Research team:

- Diana Georguieva – Atanassova, MD
- Detelina Jeliaskova, MD, PhD
- Gerguina Oncheva, MD, PhD
- David Kanchev, PhD
- Konstantin Strandjev
- Antoaneta Bayraktarova, PhD student
- Tzvetelina Milanova
- Dimko Pantev
- Elena Veleva-Zheleva
- Valeri Parvanovsky
- Magdalena Zehtindjieva
- Milena Georguieva
- Javor Lepoev
- Miglena Peicheva
- Boris Mihailov
- Violeta Mihailova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. „Medical rehabilitation and occupational therapy - MROT“

RESULTS: Principles of International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) are introduced in common rehabilitation practice in Bulgaria. We applied a complex functional assessment (including ICF) for evaluation of the efficacy of neurorehabilitation in cases of diseases and conditions of the central and peripheral nervous system. A total of 458 neurological and neurosurgical patients are investigated before, during and after a rehabilitation course in the PRM Clinic of the University Hospital ‘St Ivan Rilsky’ – Sofia. Diagnosis of patients were: hemiparesis (after stroke, after traumatic brain injury, after neurosurgical intervention for brain tumours), multiple sclerosis, parkinsonism, spondylogenic (vertebrogenic and discogenic) radiculopathy, diabetic polyneuropathy.

Neurorehabilitation algorithms (approved in clinical practice) were introduced in the educational process, effectuated in the Department ‘‘Medical rehabilitation and Occupational therapy’’ at the Medical Faculty of the Medical University of Sofia. Our practical experience was included in the educational plans and programmes of medical doctors (specialists in Physical and rehabilitation medicine and PRM trainees), bachelors and masters in Medical rehabilitation and Occupational therapy (MROT). A new educational discipline ‘*Functional assessment and ICF*’ was introduced: obligatory for the Bachelor’s and Master’s degree of MROT students, facultative in the post-diploma education and long life learning of medical doctors and physiotherapists.

Scientific publications and presentations:

- Koleva I. Neurorehabilitation in Bulgaria: state-of-the-art (functional evaluation and ICF – assessment like a base of neurorehabilitation algorithms). *Physical, Health Resort & Rehabilitation Medicine*, 2013;46(1-2):30-50.
- Koleva I. Functional assessment in Medical rehabilitation and Occupational therapy (incl. International Classification of Functioning). – Sofia, SIMELPRINT, 2014.
- Koleva I, Marinov M. Neurorehabilitation in Neurosurgery (bases, algorithms, clinical cases). – Sofia, Veridia, 2014.
- Koleva I. Programme de MPR pour améliorer la qualité de vie des patients avec polineuropathie diabétique et pied diabétique. – In: Materials of the National congress of SOFMER, Reims, Oct 2013.
- Koleva I. MPR programmes pour patients Parkinsoniens. – In: Materials of the National congress of SOFMER, Reims, Oct 2013.
- Koleva I. Potential of Neurorehabilitation for improvement of the Quality of life of patients after neurosurgical interventions due to brain tumours. – In: Materials of 19 European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine - ESPRM-SOFMER Marseille 2014 - PRM Congress - Congrès MPR; 19th European 29ème Congrès de la Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation, Co-organized by ESPRM and SOFMER.
- Koleva I, Parvanovsky V, Strandjević K, et al. Necessity of functional evaluation in neurorehabilitation after neurosurgical intervention: the impact of the International classification of functioning, disability and health. – In: Materials of the XXIIth National conference of Neurosurgery, Oct 2013, Velingrad, pp. 156-159.
- Koleva I. Contemporary methods of Medical rehabilitation and Occupational therapy for amelioration of the quality of life of patients with diseases of the nervous and locomotory systems. – IN: Materials of conference the Medical College of Stara Zagora, May 2014. Edition of Trakia University – Stara Zagora, pp. 32-34.

Contract 13/2013 Identification of *Candida spp.* and suspect periodontal pathogens in patients with severe chronic periodontitis

Leading scientist: Prof. Angelina Ilieva Kisselova-Janeva, MD, PhD, DSci

Research team:

- Prof. Christina Popova, MD, PhD

- Assist. Prof. Velitchka Dosseva-Panova
- Assoc. Prof. Vladimir Panov, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Periodontology;

RESULTS: In contemporary literature has adopted a position on the basic etiological role of pathogenic bacteria from the dental biofilm. To a large extent the development and progression of the disease are associated with critical colonization of the subgingival space periodontopathogenic microorganisms such as: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Capnocytophaga* spp. More recent data indicate that between some of them has been found the formation of species-specific complexes with strong associations, it is believed that potentiate their pathogenicity (*Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, and *Treponema denticola*). 20 patients diagnosed clinically and radiographically with severe chronic periodontitis were examined, including 8 men and 12 women, 12 smokers and 8 non-smokers. The average age of study participants was 6, 42±47, 55 years. In each patient subgingival samples were taken with PET plus test for: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus* / *Micromonas* / *micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium nodatum*, *Capnocytophaga gingivalis* + total bacteria /; and also subgingival samples and samples from oral mucosa to test CAT test for: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* + total *Candida*). All samples were tested by Real-time PCR analysis. Our results confirm the literature data for associations of *P.gingivalis* with other microorganisms of red and orange complexes Sokransky in particular: Tf, Fn, Td. Based on the applied cluster analysis in this study (dendrogram) we can conclude that are two associations of microorganisms: the first group: Tf - Pm - Td - Fn - Pg (representatives of red and orange complex) and the second group: Pi - Cg - En (representatives of orange, orange and green-associated complex). Based on correlation analysis applied to data from patients with severe chronic periodontitis in this study is established: 1. Correlation between investigated bacteria and total number of the microorganisms. The total bacterial number was positively correlated with the presence of *Tannerella forsythia* and negatively correlated with the presence of *Porphyromonas gingivalis* and *Peptostreptococcus micros*. 2. Correlation between the studied species of bacteria: a positive correlation between: *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus* / *Micromonas* / *micros*; negative correlation between *Fusobacterium nucleatum* on the one hand and on the other - *Eubacterium nodatum*, *Capnocytophaga gingivalis*. 3. Correlation between the tested bacteria and the depth of periodontal pockets [PD (4-6mm) correlated with *Capnocytophaga gingivalis*]. 4. Correlation of bone loss ("Bone Loss, mm") with the other studied parameters: total number of microorganisms, HI%, CAL (av), PD (av), Pg%, Tf%, Pm%. 5. Correlation of the average pocket depth ("PD mm average") with the other parameters of periodontitis: CAL (av), bone loss (av), Tf%, smoking factor. In the present study was found significant differences according to the factor smoking. Significant differences are established on "PD mm average" - in smokers values of the pocket depth are significantly higher. Even with a lower degree of confidence, may accept that differences are observed as regards of the percentage presence of *Treponema denticola* ($P = 0,9$) in the periodontal pockets and the bone loss (Bone loss) ($P = 0,9$). Smokers were observed to have a higher percentage of *Treponema denticola*, and a higher degree of bone loss. The results obtained in this study with regard to the detection of *Candida albicans* in the periodontal pockets showed a presence in 4 of 20 patients (three: $N \times 10^2$, a: $N \times 10^4$). Although there is

such a findings, they have no statistical significance. The results obtained in this study with regard to the detection of *Candida albicans* in the oral mucosa - the back of the tongue, showed that *C. albicans* present in 6 of the 20 tested patients with periodontitis in a quantity: $N \times 10^2$ - $N \times 10^4$; *C. glabrata* present in one of the samples taken ($N \times 10^4$); *C. parapsilosis* - in only one sample ($N \times 10^3$). Results have no statistical reliability. The results of this study have no show the presence of *Candida* spp. in periodontal pockets in patients with chronic periodontitis. At the same time the present study confirm the literature data on the presence and the strong connection of a number of Gram (+) and Gram (-) microorganisms in subgingival plaque in patients with chronic periodontitis such as: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Peptostreptococcus* / *Micromonas* / *micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium nodatum*. Obtained results also confirm data from the literature on the importance of these microorganisms in the development of the clinical view and increased severity of expression of major clinical parameters (loss of clinical attachment, the severity of gingival inflammation, depth of periodontal pockets, the severity of the disease) and bone loss in severe chronic periodontitis.

Scientific publications and presentations:

- Dosseva-Panova V, Popova C, A Kisselova-Janeva, et al. Identification of *Candida* spp. in patients with chronic periodontitis. Third Scientific Congress of Bulgarian Dental Association – Capital region. Sofia, 23-24 November, 2013.
- Dosseva-Panova V, Popova C, A Kisselova-Yaneva, et al. Subgingival microbiota in severe chronic periodontitis. 14-th Congress of Bulgarian Dental Association, Burgas, 12-14 June 2013. Poster presentation
- Dosseva-Panova V, C Popova, A Kisselova-Janeva, et al. Identification of *Candida* spp. in patients with chronic periodontitis. III Scientific Congress of Bulgarian Dental Association Sofia, 23-24 November, 2013.

Contract 71/2013 Application of miniimplants for vertical levelling of the dental arch. Treatment planning and estimation of the results with the help of transferbow.

Leading scientist: Assoc Prof Laura Stefanova Andreeva-Gurgurieva PhD

Research team:

- Assist. Prof. Vladimir Bogdanov
- Dr. Maria Kaymakanska, student
- Dr. Nadya Benkin-Marinova, student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Orthodontics

RESULTS: Here is described a method for evaluation of the unilateral vertical deviation of teeth compared to antagonists in occlusion contralaterally. The determination is comparative, of homonymous teeth of the left and right side, respectively without antagonists (supraerupted) and teeth in occlusion. In the panoramic x-ray two points are determined for construction of a referent plane. For the purpose can be used: p. Po (porion) – the uppermost point of the bone part of the external auditory meatus (by analogy of p. Po in cephalometric analysis). A plane is built between the two Po points. Alternatively point Orbitale (lowest point of the orbital rim - Or) can be used. From identical points of upper teeth is measured the shortest distance) to the used reference planes and is determined in mm.

For teeth of the lower jaw two planes are built, tangential to the body, to the left and to the right respectively and the calculation is done in the same way. In case of panoramic X-ray in occlusion there can be estimated supraerupted lower teeth according to the aforementioned upper jaw planes. In that case the supraerupted teeth are closer to the reference plane, compared to the normal ones. Appropriate mechanics is selected, with miniimplants for further levelling and improvement of conditions for prosthetic works. After achieving the intrusion, a control x-ray is done, to determine the levelling. After preliminary preparation of the dental arches, impressions are taken. Using transferbow, the casts are mounted in articulator. The planning and performance of prosthetic works is done with the help of new central occlusion.

Scientific publications and presentations:

- Bogdanov V, Andreeva L. Determination of the range of vertical deviation of the posterior teeth. Clinical poster, Third Scientific Congress of Bulgarian Dental Association. Sofia, November 23-24, 2013, p. 53-56
- Bogdanov V, Andreeva L. Levelling of the occlusal plane in partially edentulous jaws via miniimplants. Clinical poster, 14th Scientific Congress Of BgDA, Burgas, Bulgaria, June 12-15, 2014, p. 74

Contract 73/2013 Clinical study of treatment options for Class II malocclusion with appliance for distalization of molars "Frog" with skeletal anchorage

Leading scientist: Prof. Vera Borisova Krumova, MD, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Greta Yordanova, MD, PhD
- Assist. Prof. Yana Popova
- Assist. Prof. Martin Mariyanov

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Orthodontics

RESULTS: During the study were placed 10 orthodontic appliances for molar distalization skeletal-Frog in patients with Class II malocclusion. We placed 2 miniimplants with length of 8 mm and diameter of 1.7 mm on each patient. The treatment plan included distalization of molars to Class I occlusal relationships, as the first stage of a comprehensive treatment with fixed appliances. Distal movement of the first maxillary molars was 3.4 mm, and distal movement of the second maxillary molars -2.8 mm. We observe distal tipping of 5,80 at the first molars and 9,50 for the second. In the area of premolars we measure distalization at the level of the occlusal surface by 1.8 mm at the second upper premolar and 1.15 mm in the first upper premolar. The upper central incisors were retracted average of 3,2. These results demonstrate the advantages of using skeletal support with no observed adverse effects from the use of other devices such as medialization of premolars and protrusion the incisors. The Time to achieve the desired result was an average of 7.25 months. 20 miniimplants were placed, all of which remained in its place to achieve the desired therapeutic effect. The success rate of miniimplants was 100%. Detailed clinical and laboratory protocol for use were made to facilitate orthodontic specialists and technicians. Frog skeletal appliance is

reliable and secure method for distalization of upper molars, in which there was no unwanted mesial movement of premolars and protrusion of incisors.

Scientific publications and presentations:

- Mariyanov M, Yordanova G. What we win and is there a compromise in treatment with distalization of upper molars with Pendulum and Frog appliances. Third scientific congress (Bulgaria Dental Association); 2013; 57-62
- Yordanova G, Andreeva L, Mariyanov M. The role of mini screws in complicated orthodontic treatments, Modern dentistry, 2013, 44(2-3); 33-43.
- Yordanova G. Clinical case: Orthodontic treatment of the patient with transposition, microdontia and impacted canines, 19th BASS 2014, 24-27 april, p.293-pp 427.

Contract 43/2013 Micro-invasive approach to the treatment of deep dentin caries - a clinical and experimental study

Leading scientist: Prof. Maya Rasheva Rashkova, PhD.

Research team:

- Assoc. prof. Raina Gergova, PhD
- Nadezhda Mitova
- Todor Tsonkov
- Dora Kishkilova
- Hristina Dimitrova
- Dimitar Kosturkov, student
- Vladimir Petrunov, student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Pediatric Dentistry

RESULTS: Via clinical and experimental methods to be explored a different methods of control and excavation in micro invasive treatment of deep dentine caries lesions in children. For this purpose were developed four research tasks: (1) Development of a color scale for the assessment of infected and affected dentin in a clinical setting;(2) Prospective clinical study of micro-invasive two-step treatment of dentine caries in permanent teeth in children;(3) Microbiological study of a *S.mutans* and *L.acidophilus* during the two-step micro-invasive treatment of dentine caries in permanent teeth in children;(4) A comparative in vitro study of a different methods of control and excavation in the treatment of dentin caries with minimal intervention. With this project we proved that the two-steps controlled excavation is suitable for a successful micro-invasive treatment of caries in dentin. And it have been proven that the weak bacterial growth may be stationed in the course of treatment by conservative and selective excavation. Fluorescence monitoring during excavation is preferable, especially when the principles of minimal intervention in the treatment of caries in dentin are applied due to its greater objectivity, accuracy and indicativity for the degree of microbial growth in dentin compared to visual-tactile method control. The extent of excavation and selective effect on the preservation of the affected dentin depends on the used method. Laser excavation and chemo-mechanical excavation are

more sparing than conventional and preferably in the treatment of caries with minimal intervention.

Scientific publications and presentations:

- Mitova N, M Rashkova, T Uzunov, et al. Controlled excavation of cavitated dentine caries by visual-tactile method and fluorescence with Proface W&H. J Problems of dental medicine, 2014;40(1):13-21
- Mitova N, M Rashkova, T Uzunov, et al. Controlled excavation in cavitated dentine caries by visual-tactile method and fluorescence Proface W & H. III Symposium of the Association of Physicians of Pediatric Dentistry in Bulgaria, October 4 to 6, 2013, Hanioti, Greece
- Mitova N, T Uzunov, D Kosturkov, et al. Development of a color scale for assessment of carious dentin in controlled excavations Proface W & H. III Scientific Congress of SRC of BDA, Sofia, 23-24 November 2013
- Mitova N, M Rashkova, R Gergova, et al. Behavior of cariogenic microorganisms *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus* in the course of microinvasive treatment of dentine caries. 24 th Annual Assembly of IMAB, Varna 15-18 May 2014

Contract 72/2013 Non-operative treatment of non-cavitated carious lesions on smooth vestibular surfaces of primary and permanent teeth

Leading scientist: Assoc. Prof. Natalia Christova Gateva-Gruncharova, MD, PhD

Research team:

- Prof. Rossiza Kabaktchieva, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dentistry, Department of Pediatric Dentistry

RESULTS: The authors follow up the success of the application of non-operative method of infiltration by Icon to non-cavitated vestibular carious lesions of primary and permanent children's teeth. The results have confirmative character and provide additional scientific and practical value for the Bulgarian dental practice. The results of the conducted experimental and clinical study referred to contemporary scientific studies, have confirmative character and provide additional scientific and practical value for the Bulgarian dental practice. In the course of the study we established that in addition to limiting and stationing the carious process, the infiltration technique offers a positive side effect - enamel carious lesions change appearance after resin infiltration. The lesion tends to lose its whitish appearance and appears similar in colour and transparency, of healthy enamel. As far as the researches team is aware, this study is the first of its kind in our country, in which Icon is examined in the field of paediatric dental practice. The results support the need of early diagnosis of dental caries and providing treatments for retention of lesions and recovery aesthetic. The benefits are aimed to treatment activity of paediatric dentists in their efforts to treat early noncavitated caries of primary and permanent teeth minimal invasive. The methodology of caries infiltration with Icon is simple, painless and well accepted by children.

Scientific publications and presentations:

- Gateva N, Kabatchieva R. Non-operative treatment of non-cavitated carious lesions on smooth vestibular surfaces. Dental Medicine 2013;95(2):169-175

MEDICO-SOCIAL AREA “GRANT 2012”

Contract 15 /2012 Study and analysis of the trend of disability caused by work accidents among working population in Bulgaria

Leading scientist: Prof. Karolina Dosheva Lyubomirova, MD, PhD, ERT

Research team:

- Prof. Nevena Tzacheva – Hristova, MD, PhD, Faculty of Public Health, Department Occupational health
- Assist. prof. Sophia Georgieva, PhD
- Assist. prof. Yanka Prodanova, PhD
- Assist. prof. Milena Petkova, MD
- Assist. Iva Miteva
- Assist. prof. Milena Stoicheva, PhD
- Lidia Hristova, PhD student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Public Health, Department Occupational health

RESULTS: An investigation for analysis of the trend of work related disability among employees in Bulgaria was done. A EUROSTAT questionnaire among 1585 employees from 5 basic economic activities was fulfilled. The prevalence of work related accidents in the last 12 months was registered and the predominant health complaints of people were identified. An analysis of the personal assessment of the workplace risk factors was done and a statistical significant relationship with the registered health complaints was detected. It was found out that 200 of the employees (3,9%) have experienced a work related accident in the last year. More than half of them (53,7%) had one accident while 7,9% had 2 or more accidents per year. The highest number (>50%) of accidents happened among employees with a length of employment more than 15 years. A high rate of risk perception was registered (61,4% in port Varna and 76,7% among miners) which can be explained with the high prevalence of near miss accidents (almost happened). A high prevalence of bone and muscle diseases (>50%), lung and cardiovascular diseases was registered. Statistically significant relationship with the risk factors at the workplace was found out for more of the diseases. This is a prerequisite for a development of a disability among the employees if the exposure persists.

Scientific publications and presentations:

- Tzacheva N, Yancheva M, Lyubomirova K et al. Work related accidents in Bulgaria- standing over problems. Health and Science, 2013, 2.
- Lyubomirova K, Tzacheva N, Yancheva M. Work related health problems among employees in Bulgaria. Health management and health politics, 2013, 4.

Contract 4/2012 Study the effectiveness of operational program of the Institute for Prevention and Rehabilitation in the districts of Plovdiv, Pazardzhik and Sofia**Leading scientist:** Prof. Penka Angelova Marinova MD**Research team:**

- Assis. Cvetanka Slavejkova
- Assis. Galya Yankova
- Assist. Elka Vladimirova
- Ivan Ivanov, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Branch Vratza, University complex

RESULTS: The National Insurance Institute Program of Prevention, Rehabilitation and Relaxation is a powerful medical and social tool of promotion and prevention of the population. The study made in the three Bulgarian districts of Plovdiv, Pazardzhik and Sofia and the results thereof give grounds to believe that the Program is extremely necessary for the protection, maintenance and restoration of human health. It was found that the users of this service have difficulties in obtaining medical and insurance certificates and booking rooms in the spa hotels. There is no electronic communication among the institutions working within the Program. Not all hotels of the Program meet the requirements to the facilities, hygiene, quality and quantity of the food, the organization and quality of the procedures. Some of the spa hotels lack the necessary up-to-date equipment and sufficient number of trained medical personnel to operate it. Control on the activities of the Prevention and Rehabilitation Program is insufficient. More frequent control without warning, especially on medical procedure quality, is necessary. The results obtained have been submitted, accompanied by conclusions and recommendations, to the National Insurance Institute and the spa hotels working for the Prevention and Rehabilitation Program.

Contract 53/2012 Reporting of adverse drug reactions among medical specialists**Leading scientist:** Prof. Tatyana Velkova Benisheva – Dimitrova, MD, PhD, DSci**Research team:**

- Assoc. Prof. Petya Trendafilova, MPH, PhD, MBA
- Assoc. Prof. Dobriana Sidjimova, PhD
- Prof. Valentina Petkova, MSc, PhD, MPH

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Public Health, Dept of Health Policy and Management

RESULTS: Pharmacovigilance is defined as a system for collecting, monitoring, researching and evaluating information by the healthcare professionals, marketing authorisation holders and patients. In that survey undergone in 2013 among 143 health professionals regarding pharmacovigilance system a significant awareness of 61.5% of the respondents was found. More than half of surveyed health professionals are familiar with the reporting rules and regulations, regardless the low frequency of reporting for the country, published in the annual reports of the Bulgarian Drug Agency (BDA) The highest share of pharmacovigilance knowledge is among the pharmacists, followed by assistant pharmacists and the medical doctors. Regarding the procedure for adverse drug reporting ADRs the proportion of respondents who answered correctly is 85.3% or 122 participants in the study indicated

that this is by completing the. “Yellow card” provided by the BDA. On the other hand the low level of reporting of adverse drug reactions, suggested that the health personnel do not realize the importance and necessity of adverse drug reactions reporting, which is extremely important for the public health protection. This requires major initiatives in the health and in the education system of the medical professionals for continuous and systematical education in the pharmacovigilance rules as a discipline for understanding the meaning and importance of that issue.

Scientific publications and presentations:

- Benisheva T, P Trendafilova, V Petkova, et al. Pharmacovigilance in EU and Bulgaria, Journal of Health Policy and Management 2013.
- Benisheva T, P Trendafilova, V Petkova, et al. Health Professionals Awareness about Pharmacovigilance System in Bulgaria WJPPS
- Бенишева Т, Д. Сиджимова, В. Петкова, П. Трендафилова, Е. Насева. Степень информированности медицинских специалистов относительно системы лекарственной безопасности. II Международная научно-практическая конференция «Человек в современном мире, психология XXI века», Вестник Восточно-Сибирской открытой академии. Электронный научный журнал 2013, № 6.
- Benisheva T, D Sidgimova, V Petkova, et al. Awareness of health professionals on pharmacovigilance system. “Scientific Works of USB-Plovdiv”. 2013
- Benisheva T., V. Petkova, P. Trendafilova, D. Sidgimova. Pharmacovigilance and reporting by the health professionals – research results from hospitals and pharmacies. V Seminar of Bulgaria on association of Drug Information. Sofia. National Center of Infectious and Parasitic Diseases, 16.10.2012.
- Бенишева Т, Д Сиджимова, В Петкова, et al. Степень информированности медицинских специалистов относительно системы лекарственной безопасности. Восточно-Сибирская открытая академия. II Международная научно-практическая конференция «Человек в современном мире, психология XXI века» 12 - 15 апреля 2013 г.
- Benisheva T, V Petkova, P Trendafilova, et al. Reporting of Adverse drug Reactions by Medical Specialists. VI Seminar Of Bulgarian Association of Drug Information. Botovetz 26.04.2013
- Benisheva T, D Sidgimova, V Petkova, et al. Awareness of health professionals on the pharmacovigilance system. V international conference for young scientists, Plovdiv, 13-16 June 2013

Contract 10/2012 Creation of Interactive Learning Resources in Medical Biochemistry in English

Leading scientist: Prof. Ganka Petrova Kossekova, PhD, DSci

Research team:

- Chief Assist. Prof. Tanya Monova, PhD
- Prof. Alexey Alexeev, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: The interactive learning resources in Medical Biochemistry created in English and Bulgarian language are part of the Web-based course “Interactive Biochemistry”. The resources are published on electronic media (DVD, ISBN: 978-954-9318-17-3) within the project 15-Grant 2013, contract 10/17.07.2012 with the Medical University of Sofia. The disk contains the following major sections: Virtual patients, Tests, Virtual models, Links to external resources. The cases with the virtual patients include Parkinson’s disease, viral hepatitis, galactosemia, glycogenosis type V (McArdle’s disease), diabetes mellitus type 1, IgA myeloma, myocardial infarction, poisoning with dinitro-cresol, gout, sickle cell anemia, hypercholesterolemia, phenylketonuria, hypoglycemia. The interactive tests contain 738 items on Biopolymers, Enzymes, Bioenergetics, Metabolism of carbohydrates, lipids, amino acids, nucleotides and clinical correlations. Eighteen virtual models are dedicated on analysis of proteins and DNA, determination of enzymes, Bioenergetics, Metabolism of carbohydrates, lipids, amino acids, nucleotides and recombinant DNA technologies. The bilingual learning resources are used successfully for self-learning of the English-speaking and Bulgarian undergraduate students, graduates and PhD students in Medical Biochemistry as well as by the teachers during lectures and practical exercises. These resources present the learning contents in a way that is close to the style of perception of the students of today.

Scientific publications and presentations:

- Kossekova G (Ed.). Interactive Learning Resources in Medical Biochemistry, Central Medical Library, 2013, ISBN: 978-954-9318-17-3.
- Kossekova G, Monova T. Web-Based Interactive Simulation of a Clinical Case with Parkinson’s Disease, XVI World Neurosonology Meeting of the World Federation of Neurology, Sofia, Bulgaria, October 17-20, 2013, reg. number 130.
- Bakalov D, Kerimov S, Kossekova G. Interactive Algorithm for Differential Diagnosis of Different Types of Porphyrrias, XII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, May 9-12, 2013, p. 289.
- Georgieva V, Ivanov A, Kossekova G, Bridging Theory on Proteins with Clinical Practice: Educational Applications of Animations for ELISA, XII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, May 9-12, 2013, p. 286.
- Belezhanska D, Belyanova, M, Singh G, Kossekova, G. Creation of a Bilingual Concept Map for Learning of Porphyrria Cutanea Tarda, XII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, May 9-12, 2013, p. 290.
- Singh G., Iliev L. Kossekova G. Bilingual Concept Map for Understanding and Learning of Congenital Erythropoetic Porphyrria, XII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, May 9-12, 2013, p. 291.
- Simeinova P, Monova T. Methods for Creating Virtual Models for E-Learning in Medical Biochemistry, XII International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, May 9-12, 2013, p. 288.

Contract 18/2012 Development of Discography "Managing hospital care - organization, financing and marketing tools" to aid the training of students in the Faculty of Public Health**Leading scientist:** Prof. Tzecomir Vlaykov Vodenitcharov, MD, PhD, DSci**Research team:**

- Assos. Prof. Tihomira Zlatanova, MD; PhD
- Assos. Prof. Ralitsa Zlatanova - Velikova, MD; PhD
- Assist. Prof. Antoniya Yanakieva; PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Public Health, Department of Health Policy and Management

RESULTS: Hospital management represents an exceptionally interesting theme because of the specificity of the medical enterprise, the medical product and the underlying challenges. Leading medical managers and directors of hospitals in Sofia and the country answer questions on the organization, financing and marketing of the institutions managed by them. The professionals who practice this activity on a daily basis are carriers of a highly specialized scientific potential reaching the students in an easy to acquire way. The experience gained through the practical healthcare system is both a perspective form of and a part of training in the field of healthcare. The study summarizes and synthesizes in a synopsis and also makes a parallel between the organizational mechanisms, the financial policy and the marketing techniques being used in managing various medical institutions in the Republic of Bulgaria. Three groups of questionnaires have been developed to achieve this goal. They tackle the main problems faced by managers of medical institutions for hospital treatment as the challenges to those managers stem from the particular social sensitivity to their activity as well as from the constantly changing legal requirements. The product of the whole work on the project is a discography used for training of students in Public Healthcare Faculties. They receive information from the managers being interviewed on problems connected to the organization, the financing and the marketing of their institutions that have gathered head and on ways for dealing with them. The practical experience from the applied healthcare and its management is being transferred in the auditoria and this contributes to the enhanced quality of students' training. The discography helps to enrich the theoretical basis and potential as well as increases the practical and applied aspect of public health and the healthcare system in the Republic of Bulgaria.

Scientific publications and presentations:

- Zlatanova-Velikova R, Zlatanova T, Yanakieva A, et al. The discography as a tool for improving the quality of student's education at faculty of public health – Sofia, contemporary model of European union and the place of Bulgaria in it, Botevgrad, 2013, ISBN 978-954-9432-61-9 (CD), p. 1025-1030.

Contract 19/2012 Pharmacotherapeutic and pharmacotechnological study of the optimization possibilities of dermal drug therapy**Leading scientist:** Prof. Valentina Boyanova Petkova-Dimitrova, PhD**Research team:**

- Assoc. prof. Milen Dimitrov, PhD

- Assoc. prof. Irina Nikolova, PhD
- Assist. Prof. Stanislava Yordanova
- Assist. Prof. Christina Voycheva
- Velislava Georguieva
- Elina Petkova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Organization and economics of Pharmacy

RESULTS: The results obtained make it possible to optimize the production by pharmaceutical manufacturers of dermal formulations for different target groups - children, adults and the elderly patients. The results of the study and in particular provided training manual will help the Master of pharmacists working in pharmacies. In particular - the contribution consists in the formation of web page information and preparation of supporting documents for consultation in the provision of dermal medication which would improve the pharmaceutical service and help to improve rational drug use both pharmacological and technological point of view and socially (applying the adequate educational, legislative, regulatory measures). Theoretical implications of the constructed models and analysis of the types of features is determined by the ability to optimize the pharmacotherapeutic practice in different groups of patients and the provision of evidence for assessment of management decisions in healthcare. The relevance of the work lies in the inclusion of three separate age-groups of patients, creating an information web site accessible to professionals and the creation of a guide for pharmaceutical care in dermatological problems that will be promoted among the medical community and used in the training of students graduate and postgraduate students of the Faculty of Pharmacy.

Scientific publications and presentations:

- Petkova V, M Dimitrov, I Nikolova, et al. Impact of psoriasis on quality of life of patients, A collection of presentations and posters, Third National Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs, Plovdiv, 14 – 15 September, 2012, 114
- Dimitrov M, V Petkova, H Voicheva, K. et al. Farmakotehnological and therapeutic considerations in the choice of rational formulation, GP news, issue 3 (154), 2013, 30-31
- Baranovsky V, V Ganev, V Petkova, et al. Hydrogels based on complexes of polycarboxylic acids with agar_agar Colloid Journal, 2012, Volume 74, № 6, pp. 675-679 (IF=0.707)
- Petkova V, M Dimitrov, I Nikolova, et al. Psoriasis influence on the patients' quality of life, Int J of Dermatology 2014;3(8):1942-8. (IF=1.342)
- Voycheva Ch, Dimitrov M, Petkova V, et al. Intermolecular Interactions in biopolymer composites studied by IR spectroscopy, full text proceedings from Nno, Bio and green – technologies for a sustainable future, 13th International Multidisciplinary Scientific Geoconference SGEM 2013, 16-22 June 2013, Albena, Bulgaria, 169-176
- Petkova V, Dimitrov M, Voicheva C, et al. Opportunities for optimizing drug therapy in pediatric patients, XIII National Conference for GPs and pediatricians with international participation, Sunny Beach, 23-25.05.2012, pp. 12-13;
- Petkova V, Dimitrov M, Nikolova I, et al. Impact of psoriasis on quality of life of patients, a collection of presentations and posters, Third National Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs, Plovdiv, 14-15 September 2012, 114

- Petkova V, Dimitrov M. Drug characteristics influence on children compliance, Prague, 18-19 September 2012, EuPFI 4th conference 'Formulating Better Medicines for Children' 2012, PRAGUE
- Voycheva Ch, Dimitrov M, Petkova V, et al. Intermolecular Interactions in biopolymer composites studied by IR spectroscopy, 13th International Multidisciplinary Scientific Geoconference SGEM 2013, 16-22 June 2013, Albena, Bulgaria

Contract 44 /2012 Study of the factors influencing patient satisfaction with non opioid analgesics

Leading scientist: Assoc. Prof. Mona Tsoneva Stefanova, PhD

Research team:

- Assoc. prof. Manoela Manova, PhD
- Assoc. prof. Alexandra Savova, PhD
- Assist. Prof Miglena Kirilova-Doneva, PhD
- Nikolay Mateev, PhD student
- Vasilesa Tzvetkova, student,
- Dimitar Barumov, student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of pharmacy, Dept. Organization and economy of pharmacy

RESULTS: Customer satisfaction with the products and services is one direction of marketing science, which has intensive development. Over the past 10 years, customer satisfaction is considered as a measure of the quality of public sector services. Non-opioid analgesics, with their effects - analgesic, antipyretic and anti-inflammatory are among the most commonly used drugs worldwide and their use is increasing every year. Patient satisfaction with the medicinal products is closely linked with the compliance of the patient and with the results from the therapy. This study aims to assess patient satisfaction with non-opioid analgesics and factors that influence the satisfaction. We conducted a questionnaire survey of satisfaction and characteristics of the four leading analgesics INN - methamizol, paracetamol, acetylsalicylic acid, ibuprofen. In the survey participated students of Pharmacy, Dentistry and Medicine. Respondents were patients in pharmacies and hospitals at the time of purchase of an analgesic. Products are rated on 14 different criteria, on a scale from 1 to 5, as well as overall satisfaction with the product. The greatest impact on satisfaction have quickness of action, and the potency of the action of a drug. Significantly less affect the aesthetics of the packaging, convenience of use. The highest number of patients are satisfied by methamizole, probably due to the traditional market. Evaluation of the satisfaction is very difficult because it is a complex and depends on many factors. Patients which are affected by pain physically, mentally and emotionally usually give answers with mostly negative character, however we received valid, comprehensive and useful results in practice.

Contract 45/2012 Quality of life and pharmacotherapy costs study for patients with rare diseases

Leading scientist: Assco. Prof. Assena Hristova Stoimenova, PhD

Research team:

- Svetla Georgieva, PhD
- Maria Kanusheva, PhD student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of pharmacy, Dept Social pharmacy and pharmacoeconomics

RESULTS: An analysis of the legal requirements for authorization and ensuring access to orphan drugs and the prescription and dispatch of orphan drugs for the treatment 4 rare and life-threatening diagnoses (chronic myelogenous leukemia, Gaucher disease, aplastic anemia and cystic fibrosis) is performed. An analysis of the cost of treatment, for these rare diseases and the cost of pharmacotherapy in patients with chronic renal failure and renal transplant patients was done. The quality of life of subjects with the studied diagnosis was determined by SF-36. Studies in connection with the project № 24 found that the cost of drug therapy of monitored groups of diseases are extremely high and this raises serious questions over the capabilities of pharmacies regularly providing the necessary funds. The quality of life of patients tracked is lower than the maximum possible values, with the lower values of the quality of life and performance are in patients with chronic renal failure, followed by those with cystic fibrosis. The quality of life for any patient depends on the value of the medication, but in various diseases, it affects different characteristics, with the exception of patients with rare diseases (cystic fibrosis, Gaucher's disease), in which the worst quality of life was reported. A comparative analysis of access to orphan drugs in three EU countries: Bulgaria, Greece and Romania was performed, which showed that the worst assess amongst the studied countries was in Bulgaria.

Scientific publications and presentations:

- Kamusheva M, S Georgieva, Lacic D, et al. A health-related quality of life and pharmacotherapy costs study for patients with cystic fibrosis, Gaucher disease and chronic myeloid leukemia in Bulgaria, *Biotechnol & Biotechnol Eq.* 2013;27(3):3896-3900.
- Kamusheva M, Stoimenova A, Petrova G. Comparative analysis of assess to orphan drugs in Balkan countries: Bulgaria, Greece, Romania, nThird National Conference on Rare Diseases, 14-15.09.2012, Plovdiv, Bulgaria.
- Kamusheva M, Georgieva S, Stoimenova A, et al. Pilot study of chronic myeloid leukemia therapy, ISPOR 15th Annual European Congress, 3-7.Nov.2012, Berlin, Germany

Contract 46/2012 Study of pharmacists' knowledge and skills to reports adverse drug reactions

Leading scientist: Prof. Ilko Nikolaev Getov, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Virginia Tzankova, PhD
- Assoc. Prof. George Momekov, PhD
- Assist. Prof. Emilia Naseva, PhD
- Hristina Lebanova, PhD student
- Lilia Bogdanova, student
- Tzvetelina Todorova, student
- Bogoslava Stefanova, student

- Yoanna Tzoneva, student
- Mr. Evgeni Grigorov, MSc Pharm

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of pharmacy, Department of Social pharmacy

RESULTS: Activities for post-marketing surveillance of drugs in Bulgaria are not sufficiently developed independently of the existing legislative base. The project aims to explore and assess the knowledge, practical skills and competence of pharmacists Master of conduct and professional preparedness of emergence of adverse drug reactions. Tasks that were implemented under the project are: Conducting a questionnaire with master pharmacists to assess the actual level of knowledge and professional attitude to drug safety. Case studies of ADRs for research and training purposes and conducting field research on task 3. Conducting field research method "mystery shopper" with a pre-trained to collect data on professional conduct and qualification of Master of pharmacists in the occurrence of cases of adverse reactions. Exploration and evaluation of the applicability and adaptation of leading training programs in drug safety and best practices for Pharmacovigilance for Master pharmacists. The results of the project can be summarized as: – Conducted a representative survey of master pharmacists working in pharmacies importance of ADR reporting and the role of medical professionals in this process. – There are seven cases for research and training purposes, based on drug interactions and side effects to conduct a survey of master chemists and training of students and practitioners. The case studies are adapted and tailored to test the knowledge, experience and competence of the learners monitoring and management of adverse drug reactions. – Study conducted by the adaptation of the "mystery shopper" as "secret patient" for the first time in Bulgaria. Established design methodology and application of the method and presents the results of testing in a real environment. – Prepared content exemplary educational modules on Drug safety and Pharmacovigilance, indicating thematic sections and analysis of the need and possibilities for implementation in Bulgaria. – An informational meeting for students and teachers for the results of the project in the Faculty of Pharmacy, auditorium 2nd in 2013. – The results of the project after their adoption by the CMH will be available on the website, developed in the implementation of the previous project team supported by Faculty of pharmacy at Medical University – Sofia and available at: www.pharmacoeppi.info

Scientific publications and presentations:

- Dundarova M, E Grigorov. SWOT analysis of the application of the “Mystery consumer” approach for identification of ADR by pharmacists in community pharmacies in Bulgaria. 12th International Congress of Medical Sciences for students and young doctors, Sofia, May 09-12, 2013.
- H Lebanova, I Getov, V Tsankova, et al. "Mystery consumer" approach as evaluation of risk communication skills of community pharmacists, 13th International Society of Pharmacovigilance Annual Meeting, Pisa, Italy, October 1-4, 2013.

MEDICO-SOCIAL AREA “GRANT 2013”**Contract 45/2013 Improvement of the professional competence of health specialists in gerontology and geriatric practice****Leading scientist:** Prof. Polina Angelova Balkanska, PhD**Research team:**

- Ass.Prof. Sylvia Mladenova Mladenova, PhD
- Prof. Ludmila Naidenova Chakarova, PhD
- Assoc. Prof. Galina Stamova Chaneva, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of of Public Health

RESULTS: In order to overcome educational deficits and the need to enhance the professional competence of health professionals in the field of gerontology and person-centered care for older people external pilot training in medical and medical and social institutions was conducted in seven cities in Bulgaria. We held discussions with educational presentations and interactive activities with professionals in health and social fields in different regions of the country. The program is based on experiential learning. It is based on clear benchmarks for the professional skills of health professionals, based on models of good practice in caring for the elderly. The training was attended by 236 health professionals from Blagoevgrad, Velingrad, Plovdiv, Stara Zagora, Sofia, Razlog, Teteven. 75.4% of the participants expressed great satisfaction with the applied methodology. The results confirmed expected contribution of the implementation of external training and discussions on current issues of health care for elderly people associated with the specifics of the workplace. This approach has several advantages, such as discussion of specific issues and case studies related to geriatric care places; reflection and sharing experience; saving time and resources for health professionals. The distance between learning process and practice is overcome using innovative experiential learning approach.

Scientific publications and presentations:

- Balkanska P, M Nikolova. Experiential learning and reflection for health professionals - benefits and opportunities. 31 Scientific Session of Inga Interdistiplinna Civil Academy, Sofia, 28.06.2013.
- Balkanska P. Assessment of medical professionals about thematic training in the workplace. Participation with Report of 32 Scientific Session of Inga Interdistiplinna Civil Academy, Sofia, 25.10.2013.
- Mladenova S, Balkanska P, Chakarova L, et al. Knowledgeability of Bulgarian medical specialists about the possibilities and perspectives of personalized medicine. EACME Annual Conference, 19-21.09. 2013, Bochum Germany.
- Balkanska P, Chakarova L, Mladenova S. Elderly Person as a Patient: Psychological, ethical and educational aspects. EACME Annual Conference, Bochum Germany, 19-21.09. 2013.
- Chakarova L, S Mladenova, P Balkanska. Challenges for the personalized medicine in Bulgaria, EACME Annual Conference, Bochum Germany, 19-21.09. 2013.

Contract 46/2013 Study of the health status of workers in coal mining and population from the region of Gulubovo district through incidence of chronic kidney diseases in the period 2011-2013**Leading scientist:** Prof. Nevena Tzacheva- Hristov, MD, PhD, DSci**Research team:**

- Prof. Nevena Tzacheva-Hristova, MD, PhD, DSci
- Prof. Karolina Lyubomirova, MD, PHD
- Assoc.prof. Ruza Nikolova, MD, PhD
- Assist Yanka Prodanova, MD, PhD
- Assist Sofia Georgieva, MD, PhD
- Assoc.prof. Milena Yancheva- Stoycheva
- Assoc.prof. Milko Shishenkov, MD, PhD
- Assist. Milena Tabanska- Petkova
- Assist Iva Miteva, PhD
- Lidia Hristova- MD, PhD student,
- Rositza Mladenova, PhD student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Public health, Department Occupational Health

RESULTS: Health promotion at the workplace and prevention of the occupational diseases are of a great importance in studying the specific health problems among employees as a base of recommendation for improvement of the occupational and public health. The project aimed to assess the prevalence of kidney diseases among workers at high occupational health risk and among adults living in the polluted districts Radnevo and Gulubovo through dynamic retrospective study in the period 2011-2013. Based on the results obtained the working hypothesis of the study was proven. The analysis of the results confirmed the necessity of early detection of the chronic kidney dysfunction through analysis of the prevalence of the diseases and periodic check up exams among workers at high risk and other adults. It would contribute to the methodology of public health assessment and the information about the relationship “incidence- environment/occupational factors”. The following methods were used: questionnaire- though direct individual questionnaire fulfillment among 1500 workers and adults; documentary – health analysis of workers in the coal mining and energy industry in Gulubovo and Radnevo districts; laboratory tests- common and specific. The results obtained included data about the health status and economic assessment of the losses due to diseases among workers at high occupational health risk as well as among adults living in environmentally polluted districts Radnevo and Gulubovo. Incidence rates were registered including new chronic kidney diseases and dysfunctions. The results could be used for the academic training in occupational health as well as for prevention of the work-related diseases.

Scientific publications and presentations:

- Mladenova R, L Hristova, N Tzacheva. Economic analysis as a basic proof in decision making in health and safety at work. Health Policy and management, 14, 2014, 3, 54-66;
- Shishenkov M, G Grozev, L Alexiex, et al. Clinical laboratory, information technology and screening for chronic kidney dysfunctions through calculated speed of glomerular filtration- first part. International kidney day, 14, 02.2013;

- Shishenkov M, G Grozev, L Alexiex, et al. Clinical laboratory, information technology and screening for chronic kidney dysfunctions through calculated speed of glomerular filtration . Danube nephrology symposium, 28 – 30 2013.

Contract 47/2013 Quality of life, economic effectiveness and immunologic indices of oral environment in patients with perennial allergic rhinitis, treated with sublingual immunotherapy

Leading scientist: Assoc. prof. George Christoff Christoff

Research team:

- Prof. Angelina Kisselova-Yaneva, DDS
- Assist. Prof. Assya Krasteva-Panova, PhD
- Assist. Prof. Emilia Karova
- Res assoc Aneliya Bobeva
- Evgenij Petkov, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of public health, Department of health economics

RESULTS: Twenty patients 9(45%) men and 11(55%) women, age between 17 and 49, mean 36.2(SD 11.78) took part in the study. From baseline to month 3 mean overall quality of life questionnaire score (ORQLQS) decreased from 2.30(SD 1.44) to 1.07(SD 1.03) by 1.23 or 54% ($p<0.0001$). From baseline to month 6 ORQLQS reduction is 1.87 or 82% to 0.42(SD 0.52) ($p<0.0001$). From baseline to month 3 mean total nasal symptom score (TNSS) decreased from 7.31(SD 3.04) to 2.92(SD 2.87) by 4.38 or 60% ($p<0.0001$). The TNSS reduction at month 6 is 5.46 or 75% to 1.85(SD 1.99) ($p<0.0001$). From baseline to month 3 mean total ocular symptom score (TOSS) decreased from 3.38(SD3.18) to 1.39(SD 2.14) by 2.00 or 59% ($p=0.013$). The TOSS reduction at month 6 is 2.70 or 80% to 0.69(SD 1.25) ($p=0.022$). IL-4 and IL-10 levels were detected in serum and saliva. From baseline to month 6 serum IL-4, IL-10 and IFN- γ levels decreased. In saliva the tendency was reverse. At month 6 saliva interleukin levels were higher($p<0.001$). In oral mucosa biopsies Langerhans(dendritic) cells(Lc) and lymphocytes(Ly) were found. There were no basophiles, eosinophils and mast cells. From baseline to month six Ly count did not change, but Lc count increased with 63%($p<0.001$).

Scientific publications and presentations:

- Christoff G, Karova E. Oral mucosa and sublingual immunotherapy. MEDINFO, 2013, 05: 52-56.
- Christoff G, Karova E. Impairment of social, productivity and emotional characteristics of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis. MEDINFO, 2015.
- Christoff G, Karova E. Timing of changes in quality of life scores and rhinoconjunctivitis symptom scores in patients with perennial allergic rhinoconjunctivitis in the course of six months sublingual immunotherapy. EAACI Congress 2015, Barcelona, Spain from 6 - 10 June 2015

Contract 48/2013 Development and trial testing of „Program for Students with Health Problems“ in all the faculties of the Medical University of Sofia under the Sport discipline**Leading scientist:** Assoc. Prof. Anna Tihomirova Bozhkova, PhD**Research team:**

- Konstantin Vasilev

Organization unit: MU – Sofia, Center of Language Training, Physical Education and Sports

RESULTS: For the first time it has been done an analysis on the health problems of students who have been recommended by a specialist to refrain from regular sport activities. The analysis has revealed that all kinds of diseases are common among the students. The biggest part of the latter belongs to the permanent medical diseases, bone-joint system and ocular systems diseases. The project has achieved establishment and applying into practice of the program Sport for Students with Health Problems within the university study which gives the latter equal opportunities for participation in the sport activities and receiving knowledge on the promotion of the health strengthening physical activity. Theoretical training and practical exercises with motional and health effect have been included in the program. The latter has been secured by a manual with description of the motional activity exercises, characteristics of the used means and their systemization within main groups of diseases. The individual exercises have been demonstrated with the necessary amount, directions, way of exercising and influence on the organism. The study has revealed that it is recommended in the sport activities to apply exercises which appear necessary with a view to the group diseases and the necessity of specific physical load. A positive impression on the health and motional status of the students has been proven, which gives positive signs of the program's efficiency. We recommend the program as suitable for the study process under the Sport Discipline in universities, as well as for personal sessions.

Scientific publications and presentations:

- Bozhkova A. Sport programme for students with health problems. Research in physical education, sport, and health, 2014 Conference proceedings, pp. 149-152.
- Bozhkova A. Sport programme for students with health problems. The First international scientific conference “Research in Physical Education, Sport, and Health”, 30-31 May, 2014, Ohrid, Republic of Macedonia, 2014, pp. 149-152.
- Bozhkova A, Vasilev K. Diagnostic analysis of health problems of students, released from the regular trainings on physical culture and sports. Activities in physical education and sport - Int J of Scientific and Professional Issues in Physical Education and Sport, 2014.
- Bozhkova A, Vasilev K. Diagnostic analysis of health problems of students, released from the regular trainings on physical culture and sports. The XVII Symposium for sport and physical education of youth, Ohrid, 20-21 September, 2013.

Contract 36/2013 Pharmacosocial, pharmacotechnological and pharmacoecconomical study of the COPD treatment**Leading scientist:** Prof. Valentina Boyanova Petkova-Dimitrova, PhD**Research team:**

- Prof. Nikolay Danchev, PhD

- Assoc. prof. Milen Dimitrov, PhD
- Assoc. prof. Alexandra Savova, PhD
- Assist. Prof. Stanislava Yordanova
- Assist. Prof. Christina Voycheva
- Velislava Georguieva
- Elina Petkova
- Assoc. prof. Stanislav Guerguiev, PhD
- Assist. Prof. Kalina Andreevska, PhD
- Assist. Prof. Maria Dimitrova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Organization and economics of Pharmacy

RESULTS: The obtained results allow to optimize the production of pharmaceutical manufacturers of medicines to treat COPD. The results of the study and in particular provided training manual will assist the Master of pharmacists working in pharmacies for patients with COPD. In particular - the contribution consists in the formation of an information page and preparation of auxiliary materials for consultation in dispensing of medicinal products for the treatment of COPD, which would improve the pharmaceutical service and help to improve rational drug use as of pharmaco-technological point of view, and social (applying the adequate educational, legal, regulatory measures). The theoretical significance of the existing models and analysis of species characteristics are determined by the possibilities for optimizing the real pharmacotherapeutic practice in different groups of patients with COPD and provide evidence for assessment of managerial decisions in health care. The practical importance of the development lies in the inclusion of different age-differentiated populations, creating a brochure available to specialists, which will be promoted among the medical community and used in the training of undergraduate and graduate students of the Faculty of Pharmacy.

Scientific publications and presentations:

- Petkova V, I Nikolova, J Voinikov, et al. Management of COPD. GPNews 2014;2:18-21
- Andreevska K, Petkova V, Jordanova S, et al. Effect of education on patients with chronic obstructive pulmonary disease, WJPPS, 2014;3(3):01-09

Contract 37/2013 Pharmacosocial, pharmacotechnological and pharmacoeconomical study of the asthma treatment

Leading scientist: Assoc. prof. Alexandra Tzvetanova Savova, PhD

Research team:

- Prof. Valentina Petkova-Dimitrova, M.Pharm, PhD
- Prof. Dr. Nikolai Danchev, MD, PhD
- Assoc. prof. Manoela Manova, MPharm, PhD
- Assist. Prof. Stanislava Yordanova, M.Pharm, PhD
- Assist. Prof. Yulian Voynikov, M.Pharm, PhD
- Assist Daniela Grekova – MU-Plovdiv
- Assist. Prof. Maria Dimitrova, M.Pharm, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Organization and Economy of Pharmacy

RESULTS: The asthma is socially significant disease affecting about 300 million people of different ages and ethnic groups worldwide and is the most common chronic disease among children. The contribution of our study lies in the formation of an information page and preparation of supporting materials for consultation in dispensing of medicinal products for treatment of asthma. This would improve the pharmaceutical service and help to improve rational drug use, both pharmacotechnological point of view, and socially. The theoretical contribution is determined by the possibility of the imposition of cost-effective therapies in the treatment of different groups of patients with asthma, and provide evidence for making appropriate management decisions in the health care system. The practical significance of the development is to create an information booklet available to specialists, which will be promoted among the medical community and used for the training of undergraduate and graduate students of the Faculty of Pharmacy.

Contract 74/2013 Reporting of adverse drug reactions among patients

Leading scientist: Prof. Tatyana Velkova Benisheva – Dimitrova, MD, PhD, DSci

Research team:

- Assoc. Prof. Petya Trendafilova, MPH, PhD, MBA
- Assoc. Prof. Dobriana Sidjimova, PhD
- Prof. Valentina Petkova, MSc, PhD, MPH

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Public Health, Dept. of Health Policy and Management

RESULTS: According to the regulatory changes in the European legislation on the pharmacovigilance system (Commission Regulation (EU) No 1235/2010 and Directive 2010/84/EU) in the Law on Medicinal Products in Human Medicine were integrated the new requirements of the regulation and the ability of patients to report the adverse drug reactions. The main advantage is the patients' activity based on increased awareness of the EU pharmacovigilance legislation and the competent authority to collect and analyse all adverse drug reactions due to it. The adverse drug reactions could not be relayed to be reported by the healthworkers only because they are not interested in adverse drug reporting.

During the surveys 276 participants were involved, and related to the PhV and ADR reopting the questionnaires were updated. The results show that the patients are partially educated about the adverse drug reaction system and the surveyed patients pointed out that the reporting is important to update the drug safety in the life cycle management. Important questions are about off label use and the way of supporting which are part of the main aspects of the projects.

Scientific publications and presentations:

- Petkova V, Benisheva T, Sidjimova D, et al. Patients' preparation for reporting ADR. World J Pharm Pharmaceut Sci. 2014;3(7):01-07.
- Benisheva T, Petkova V, Sidjimova D, et al. Ethical aspects of reporting of adverse drug reactions among patients. EU ethical standars in the Bulgarian medecine, Bulgarian medical association, Sofia 2014, pp 216-223
- Benisheva-Dimitrova T, V Petkova, D Sidjimova, et al. Harmonization of national pharmaceutical legislation with European directives on the requirements of the ability of

patients to report adverse drug reactions. XI International scientific conference. International business school, pp 296-314.

- Benisheva T, Petkova V, Sidjimova D, et al. Ethical aspects of reporting of adverse drug reactions among patients.eu ethical standars in the bulgarian medecine, Sofia, Hotel Sheraton 25 and 26th of October 2013, pp. 216-223
- Benisheva-Dimitrova T, V Petkova, D Sidjimova, et al. Harmonization of national pharmaceutical legislation with European directives on the requirements of the ability of patients to report adverse drug reactions. XI International scientific conference. International business school, Grand Hotel Sofia, 13-14th of June 2014, Section 1, Session 2, pp. 296-314

**COMPETITION „YOUNG SCIENTIST 2012” AND „YOUNG
SCIENTIST 2013”**

MEDICO-BIOLOGICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2012”**Contract Nr.7-D/2012 Investigation of different methylation patterns at 11p15 chromosome region in Beckwith-Wiedemann/Silver-Russell syndromes****PhD student:** Mihaela Kostantinova Lukova**PhD supervisor:** Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSci**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: In the present scientific research project were introduced and optimized the following methods: MS-MLPA analysis in the 11p15 chromosome region; method for analyzing paternal uniparental disomy in the 11p15 chromosome region and method for analyzing paternal uniparental disomy in the 7q32 chromosome region. Ten patients were analyzed, as in 60 % (five BWS patients and one SRS patient) the genetic defects were cleared and the diagnosis was confirmed. In two patients with diagnosis BWS paternal uniparental disomy (pUPD), expressed in H19DMR hypermethylation and KvDMR hypomethylation was detected, and this molecular defect was confirmed by highly informative polymorphic markers in 11p15 chromosome region. In one patient with diagnosis BWS KvDMR hypomethylation was identified. KvDMR almost complete loss of methylation was also found in one patient with diagnosis BWS. In one of the cases with BWS H19DMR hypermethylation was determined. In the molecularly clarified patient with diagnosis SRS H19DMR demethylation was identified. A particular case is one patient with diagnosis BWS and H19DMR demethylation, which did not correspond to the clinical diagnosis. In three of the analyzed patients the SRS diagnosis was not confirmed. Uniparental disomy in the 7q32 chromosome region was found in our sample. The obtained results are in correlation with the literature data and they have practical application.

Scientific publications and presentations:

- Lukova M, Todorova A, Todorov T, et al. Different methylation patterns in BWS/SRS cases clarified by MS-MLPA. *Mol Biol Rep.* 2013;40(1):263-8.
- Lukova M, Todorova A, Todorov T, et al. Sequencing of sodium bisulfite converted DNA as a method to discriminate different patterns of methylation in human genome. European Human Genetic Conference, Paris, France, June 8-11, 2013, *Eur J Hum Genet* 2013;21(Suppl 2):325.

Contract 17-D/2012 Expression analysis of *CAIX*, *MMP-9* and *TGF- β 2* genes and their application as prognostic markers in malignant gliomas**PhD student:** Gergana Stefanova Stancheva**PhD supervisor:** Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSci**Organization unit:** MU–Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry**RESULTS:**

Gliomas are characterized by a high mortality rate. High expression levels of *CAIX*, *MMP-9* and *TGF- β 2* in the tumors of the patients are considered to be an independent predictor of poor

survival and are associated with an advanced stage of disease. *CAIX* gene results are as follows - normal expression is found in 3 tumours (7.5%), decreased - in 1 (2.5%) and overexpressed in 36 (90%) of the tumors. It was observed *MMP-9* normal expression in 4 (10%), decreased in 6 (15%) and overexpression in the remaining 30 (75%) tumors. The results obtained about *TGF-β* gene expression is observed as normal in 12 (30%) of the tumors, with overexpressed – in 28 (70%) of them. Analyzed results for the investigated markers did not show a significant independent prognostic role, but it was found that there was association between high levels of *CAIX* and *TGF-β* expression and histologically defined stages of tumors. On the other hand *MMP-9* expression reveals a significant association between increased expression levels of the gene and the age of onset of the disease or KPS status.

Contract 18-D/2012 Influence of genetic factors on therapy with indirect anticoagulant in Bulgarian patients with cardiovascular diseases

PhD student: Reni Stoyova Tzveova

PhD supervisor: Prof. Vanio Mitev, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: The aim of the present study was to evaluate the impact of polymorphisms *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1 -1639G>A*, *VKORC1 1173C>T* and clinical factors on acenocoumarol maintenance dose in Bulgarian patients. DNA was extracted from 112 patients taking acenocoumarol for more than 3 months with a stable INR and genotyped for selected polymorphisms using HRMA. Univariate and multiple regression analysis were undertaken to assess the effect of genetic and clinical factors on the acenocoumarol maintenance dose. Our study demonstrated that patients carrying *CYP2C9*2* allele needed a significantly lower acenocoumarol dose compared to those carrying wild type genotype (3.36 ± 2.45 mg/d vs. 2.05 ± 1.35 mg/d, $P < 0.001$). We also confirmed *CYP2C9*3* variant was related to lower acenocoumarol dose (1.75 ± 1.55 mg/d) requirement compared to wild type (3.18 ± 2.29 mg/d) ($P = 0.011$). *VKORC1-1639* and *VKORC1 1173C>T* are in complete linkage disequilibrium in our cohort. *VKORC1 1173CC* and *VKORC1-1639GG* were associated with a higher maintenance dose compared to carriers of TT or AA genotypes, respectively (4.18 ± 2.73 mg/d vs. 1.43 ± 1.06 mg/d, $P < 0.001$). The multiple linear regression model including *VKORC1-1639G>A*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* and age explain 37.6 % of the variance in the acenocoumarol maintenance dose.

Scientific publications and presentations:

- Dimitrova-Karamfilova A, Tzveova R, Kratunkov P, et al. Extremely low acenocoumarol dose requirements in a patient with *VKORC1 A-1639A*, *VKORC1 T1173T*, *CYP2C9*1/*2* and *CYP2C9*1/*3* genotypes. EuroMedLab. Milano, Italia. 19-23 May 2013. Biochimica clinica, 2013, vol. 37, SS, M241, p. S206.

- Tzveova R, Dimitrova-Karamfilova A, Kratunkov P, et al. Allelic variants in *VKORC1* and *CYP2C9* influence acenocoumarol dose requirement in Bulgarian patients. EuroMedLab. Milano, Italia. 19-23 May 2013. Biochimica clinica, 2013, vol. 37, SS, May 2013, M247, p. S209.

Contract 19-D/2012 Expression profiling of miRNAs in prostate tissues and plasma from Bulgarian patients

PhD student: Darina Lyudmilova Kachakova

PhD supervisor: Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: Prostate cancer (PC) is the most common diagnosed malignancy and is the leading cause of cancer related death among men. When clarifying the molecular mechanism of oncogenesis it has been found the important role of specific posttranscriptional regulators, miRNAs. The great interest in miRNAs as promising biomarkers is due to their exclusive stability and the possibility to be detected easily in body fluids. We performed analysis of plasma expression levels of miR-141 and miR-375, previously associated with PC, in 39 patients with PC, 19 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and 5 young asymptomatic men. No statistically significant variation of the miR-141 expression in patients in comparison with healthy controls was found, nor correlation with Gleason score. This may be due to small sample size. miR-375 showed statistically significant decreased expression in 74.36% of the patients in comparison with BPH controls. Similar to miR-141, the expression of miR-375 did not show correlation with high Gleason score. The clarification of the reasons for the observed decreased expression of miR-375 is forthcoming, following correlation analysis with the detailed clinicopathological data. This is the first study attempting to find and validate miRNAs as non-invasive diagnostic and prognostic markers for PC in Bulgaria.

Contract 22-D/2012 Analysis of big deletions, insertions and rearrangements in BRCA1 and BRCA2 genes in Bulgarian patients with triple negative breast cancer

PhD student: Rummyana Ivanova Dodova

PhD supervisor: Proff. Vanyo Mitev

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Sofia, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: *BRCA*-dysfunction is a key mechanism in the development of Triple Negative Breast cancers (TNBCs) and opens new opportunities for targeted therapies. *BRCA1/2* mutation status determination is of great importance for the prognosis and treatment of TNBCs patients. Direct sequencings analysis of 78 Bulgarian patient with TNBCs demonstrated 23% frequency of the *BRCA1/2* point mutations and small insertions/ deletions, of which 88.89% in *BRCA1* and 11.11% in *BRCA2* gene. The current study aimed to conduct a MLPA analysis for large *BRCA1* genomic insertions, deletions and rearrangements in 50 Bulgarian TNBCs patients, which did not demonstrate presence of pathogenic mutations by direct sequencing. Fifteen healthy control individuals were also included. The analysis was performed using P087-B1*BRCA1*/Lot 0610,0508, (MRC-Holland) and the results analyzed with GeneMapper and Coffalyser.Net software programs. One duplication (4%) of *BRCA1* 13A was found in two patients from different families. The mutation needs to be confirmed with other PCR-based method. The frequency of the discovered *BRCA1* aberrations correlates with their low frequencies in other populations. In order to ascertain the role of the *BRCA1/2* large genomic insertions, deletions and rearrangements in Bulgarian patients with TNBCs further MLPA analysis including *BRCA2* gene and enlarged cohort of patients have to be performed.

Contract 26-D/2012 Hypermethylation of *GSTP1* gene promoter in patients with prostate cancer (PCa) - a marker for early diagnosis and residual disease.**PhD student:** Anita Ognqnova Tsvetkova**PhD supervisor:** Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSci**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical chemistry and biochemistry

RESULTS: The molecular-biological method for analysis of epigenetic mutation hypermethylation of the *GSTP1* gene promoter in different types of biological samples: invasive (fresh tissues from prostatectomy, biopsies, "tru-cut" biopsies) and non- invasive (urine sediments, blood samples) was optimized. The obtained molecular empirical data on PCa patients coincide with the results of conventional histology and published scientific data on the issue. We developed rational interdisciplinary approach to analyze clinical, histological and molecular data of patients included in the sample. The interpretation of the *GSTP1* molecular defect in various clinical situations has an important therapeutic application as a part of complex diagnostics and monitoring of the disease progress. The promoter hypermethylation of *GSTP1* gene is a clinically important informative marker and in combination with other genetic PCa specific markers may provide a useful PCa diagnostic efficacy.

Scientific publications and presentations:

- Tsvetkova A, A Todorova, G Georgiev, et al. Simultaneous interpretation of combinative molecular analysis with histological and clinical data in prostate cancer patients. European Human Genetics Conference Palais des Congres, Paris, France June 8-11, 2013 (P11.218).
- Tsvetkova A, T Kadiyska A Todorova, et al. Molecular genetic approach in combination with clinical and histological evidence for diagnostics of prostate cancer. - Research Report. Conference: "Malignant tumors of the urogenital system," Pravets 14-16.06.2013.

Contract 6-D/2012 Diagnostic evaluation of spermatology simptomcomplex when impaired bearing fertility ability of the man**PhD student:** Simeon Dimitrov Rangelov**PhD supervisor:** Prof. Yordanka Ouzounova, MD**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Urology

RESULTS: The physico-chemical and bio-chemical characteristics of seminal plasma in congenital, inflammatory and vascular pathology of the male reproductive system were studied. We proved that in 47.83% the spermatopoetic function in different pathology of the genital tract is preserved and the concentration of sperms in the ejaculated semen is normal. Oligozoospermia Gr. I-III was reported in 27.88%, in 19.97% - azoospermia, and the presence of aspermia establish in 4.53% of the surveyed patients with various diseases of the genitourinary system. In assessing the qualitative changes in the spermatogenesis in congenital diseases of the male reproductive system, which lead to a definitive sterility, we reported acinesia of germ cells in 100%. The mobility and speed depend on the primary sperm pathology concomitant diseases of the genital tract, and the functions of the additive gonads.

Trends found between the characteristic appearance of morphological abnormalities in germ cells, pathological processes and the fertility. We proved the existence of a correlation between the presence of a variety of specific structural changes in sperm, their impaired mobility and the reducing of the individual fertility. On the basis of the results obtained above, in congenital, vascular and inflammatory pathology of the male reproductive system, we proved the extent of preserved and reduced and missing person fertility.

Scientific publications and presentations:

- Tzvetkova P, S Rangelov, I Ilieva, et al. Once Again about prostatitis chronic and disrupted man's fertilizing ability. *Urology*, 18, 2012, 3, 63-71.
- Ilieva I, Ivanova S, Chavdarov I, et al. Scanning electron microscopics studies of abnormal sperm in the pathology of the male reproductive system. *Comp Rend Acad Bulg Sci* 2012;65(8):1095-1098.
- Ilieva I, Ivanova S, Rangelov S, et al. Sperm changes in cases with Varicocele. *Comp Rend Acad Bulg Sci* 2013;66(5):757-764.

Contract 15-D/2012 Molecular and genetic basis of angiogenesis in squamous cell carcinomas of the larynx

PhD student: Dr Todor Miroslavov Popov

PhD supervisor: Prof. Ivan Chalakov, PhD

Organization unit: MU–Sofia, Faculty of medicine, Dept. of ENT

RESULTS: 63 patients were enrolled in the project. The youngest one is 41 years old and the oldest is 84. Mean age is 60.52. With increasing the expression of HIF1A, the expression of VEGF-A is rising in a linear correlation. The values of HIF1A reach a plateau, above which other mechanisms of induction of VEGF-A are being switched on. This plateau is reached at values of VEGF-A near 6 times higher expression than in normal laryngeal tissue. The result from the correlation analysis is as follows: Pearson $p=0,001$. This shows a very strong linear correlation between the two variables (HIF1A and VEGF). Additionally, when we use the method of regression analysis we reach again levels of statistical significance of $p=0,0001$ and $R = 0,447$. We also found that the higher expression of the other two isoforms HIF2A and HIF3A has a synergic effect on the induction of expression of VEGF-A. There is a clear tendency for higher levels of expression of VEGF-A among the patients with more advanced stage carcinomas. Metastatic process has been registered only in patients in T4 stage and is again associated with higher levels of VEGF-A.

Scientific publications and presentations:

- Chalakov I, Popov TM. The role of myeloid cells in the promotion of tumor angiogenesis in the head and neck carcinomas. *Oto-Rhino-Laryngology* 2011;1:25-29.
- Chalakov I, Popov TM. Molecular basis of angiogenesis in squamous cell carcinoma. *Oto-Rhino-Laryngology* 2011;1:33-36.
- Goranova T, Stancheva G, Mitkova A, et al. Gene expression of HIF1A, HIF2A and HIF3A in laryngeal carcinoma cells. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(Suppl 2):530.

- Popov T, Chalakov I, et al. Role of biologically active molecules in the process of metastasis in carcinomas of the head and neck. Scientific Conference "Modern concepts in treating ENT disorders", Stara Zagora, 29-31 March, 2013.
- Chalakov I, Popov T, Tzenev I, et al. Molecular basis of angiogenesis in squamous cell carcinoma - hypoxia induced factors, endothelial growth factor and the notch cascade. 1:90. XII Belinov's Symposium, Veliko Tarnovo, Bulgaria 2011

Contract 12-D/2012 Production of lignans by genetically transformed in vitro cultures of flax species

PhD student: Pavlina Sasheva Naydenova

PhD supervisor: Iliana Ilieva Ionkova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacognosy and Botany

RESULTS: The key purpose of this research was to deliver an alternative source of podophyllotoxin by using biotechnological approaches to potentiate high yields in plant *in vitro* systems. For this purpose we selected two members of the genus *Linum*, the Balkan endemic species *Linum thracicum* Degen and *Linum thracicum* Petrova ssp. *multiflorum*. We assumed that as part of Section *Syllinum* these two plant species would produce the cytotoxic podophyllotoxin, as well as podophyllotoxin-related lignans as *in vitro* cultures, so we developed several model systems to test this hypothesis. Some suspension cell lines distinguished *Linum thracicum* as the more potential plant species with podophyllotoxin levels of $2,107 \pm 1,08$ mg/g DW. In addition, transformed roots showed the highest podophyllotoxin levels ($2,63 \pm 0,35$ mg/g DW) and the content of 6-methoxy podophyllotoxin ($7,093 \pm 0,78$ mg/g DW) was even higher. The most important was the finding that *Linum thracicum* cells can switch from predominant 6-methoxy podophyllotoxin production in callus cultures to prevailing podophyllotoxin biosynthesis in cell suspensions. In light of this, we recommend that more profound researches on the underlying mechanisms are performed so that we can effectively direct the cell production towards the more valuable podophyllotoxin.

Scientific publications and presentations:

- Sasheva P, Letkarska G, Ionkova I. Biotechnological production of podophyllotoxin and podophyllotoxin-related lignans in cultures of *Linum thracicum* Degen. *Compt rend Acad bulg Sci*, 2013;66(10):1445.
- Sasheva P, Ionkova I, Ionkov T. Biotechnological production of anticancer lignans in *Linum thracicum*. *New Biotechnology*, Abstracts of the 15th European Congress on Biotechnology, Istanbul, Turkey, 23-26 September 2012, 29:S187.

Contract 1-D/2012 Mesoporous silica nanoparticles: application as drug carriers in controlled released systems

PhD student: Borislav Stanislavov Tzankov

PhD supervisor: prof. Nikolaj Lambov and assoc.prof. Krassimira Yoncheva

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmaceutical Technology with Biopharmacy

RESULTS: Two types of mesoporous silica materials, in particular MCM-41 and SBA-15, were prepared. The particles were further functionalized by attachment of amino- and carboxyl groups. Basic physico-chemical properties of non-functionalized and functionalized particles were characterized by series of tests - determination of size, zeta-potential, N₂ adsorption measurement, X-ray diffraction, IR spectroscopy. The MCM-41 particles possessed a relatively small size (302 nm) as well as a relatively homogeneous distribution of the particle size (PI = 0.43). SBA-15 particles showed larger size (above 900nm) and wider size distribution (PI = 0.97). The prepared particles had similar free volume (0.97 cm³/g for SBA-15 and 0.99cm³/g for MCM-41) but different values for total surface area (878 m²/g for SBA-15 and 1175m²/g for MCM-41). Differences were recorded in terms of the pore diameter and zeta potential, for example the zeta-potential of SBA-15 was more negative (-24.9 mV) compared to that (-12.4 mV) of MCM-41. Successful chemical functionalization was proved by changes in the values of zeta potential and by appearance of some peaks in IR spectroscopy.

Scientific publications and presentations:

- Tzankov B, Yoncheva K, Lambov N et al. Study of sulphadiazine controlled delivery from carboxylic modified mesoporous silica's. 9-th Central European Symposia on Pharmaceutical Technology with focus on Nano pharmaceuticals and Nano medicine. Dubrovnik, Croatia. 22-24 September. 103
- Tzankov B, Yoncheva K, Lambov N et al. New drug delivery systems based on mesoporous nanoparticles. National Conference of Pharmaceutical Technology. Plovdiv, Bulgaria. 19-21 October 2012. 22-23

MEDICO-BIOLOGICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2013”

Contract 28-D/2013 Investigation of the serum levels of EBVCA-IgG and EBVNA-IgG in patients with multiple sclerosis. A case-control study.

PhD student, Boryana Andreeva Popivanova

PhD supervisor: Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Neurology

RESULTS: Case-control study included 50 patients with definite multiple sclerosis according to McDonald criteria and 50 controls matched by age and gender. EBVNA-IgG and EBVCA IgG in the blood were investigated by ELISA. The statistical analysis was performed by χ^2 test and SPSS 21.00 for Windows (Chicago, IL, USA). The present case-control study includes 50 patients with multiple sclerosis, diagnosed according to McDonald criteria, 35 women and 15 men, median age 40.8 years (21-61). Twenty of them had familial history with disease transmitted from the mother. Relapsing-

remitting course was noted in 41 of them, relapsing-progressive in 6 and secondary progressive in 3. Statistically significant association with multiple sclerosis was found only for the highest serum levels of EBVCA-IgG > 750 U/ml (17 vs. 8, $p < 0.05$) and EBVNA-IgG > 1.000 U/ml (23 vs. 3, $p < 0.05$). The subgroup analysis by gender and family history did not reveal significant difference between cases and controls. Two of the sporadic cases were EBVCA-IgG and EBVNA-IgG negative. In both groups there was identical age-dependent increase of the serum levels. The analysis of HLA-G 14bp ins/del polymorphism did not reveal a significant difference between the patients with the EBVCA >750 U/ml и EBVNA > 1.000 U/ml, the entire cohort and controls. In contrast to the literature, we found no convincing evidence role the role of EBV in MS. The above-mentioned association may be due to synergistic influence of genetic factors or may be just secondary phenomenon. However, due to the small sample size and the convincing epidemiologic evidences, a possible role of EBV at the early stages of MS pathogenesis is not excluded and future investigations are justified.

Scientific publications and presentations:

- Popivanova B, Milanov I, Kmetska K, et al. Serum levels of EBVCA IgG and EBVNA IgG in multiple sclerosis. A case-control study. *Balkan Military Medical Review*. 2015;18(2):31-34.

Contract 2-D/2013 Association study of polymorphic variants in leading candidate - genes from genomic association studies in patients with ischemic heart disease in Bulgarian population

PhD student: Reni Stoyova Tzveova

PhD supervisor: Prof. Vanio Mitev, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: In this project were investigated four polymorphic variants, associated with an increased or decreased risk for developing a coronary artery disease: a polymorphism in the gene encoding the phosphatases 1 and actin regulator (rs9349379, *PHACTR1*), a genetic variant, located in the gene for the 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase enzyme, related to ABO blood group system (rs579459, *ABO*); a single nucleotide polymorphism in 3'UTR of the gene encoding the interleukin-6 receptor (rs2229238, *IL6R*), and a nucleotide substitution in intron region of the *MTHFDIL* gene (rs6922269). During the analysis, the high allelic frequencies of these variants in a sample of healthy subjects with Bulgarian origin were detected. Allelic and genotypic frequencies of the analyzed markers corresponded to these reported for Europeans. No significant association was found for any of the investigated loci with the risk of coronary artery disease comparing the allelic and genotypic frequencies of the tested variants between patients with coronary atherosclerosis and population controls. Not been established and significant influence of the investigated polymorphisms on triglycerides and cholesterol levels. Similar results were obtained in the analysis of the relationship of these genetic markers with systolic and diastolic blood pressures. For increasing the power of the experiment and obtain reliable results, is need to extend the group of analyzed patients and controls.

Scientific publications and presentations:

- Tzveova, R, Mitkova A, Kaneva R, et al. The role of genome-wide association studies for understanding the genetic basis of coronary artery disease. *Cardiovascular diseases*, 03/2013, XLIV, p. 55-64.

Contract 3-D/2013 Expression analysis of molecular markers of circulating tumour cells (CTC) in peripheral blood of Bulgarian patients with metastatic breast cancer**PhD student:** Daniela Rosenova Dacheva**PhD supervisor:** prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSci**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: Breast cancer is the most common malignant tumour diagnosed in women. Cancer related deaths are caused mainly by the metastasis. Circulating tumour cells are playing a major role for metastasis formation and CTC in peripheral blood is known to be important predictive and prognostic factor for the agresivness of tumour and its metastatic potential. In the current project quantitative gene expression analysis of the molecular markers hMAM, CK-19, CD44, CD24 in 20 patients with metastatic breast cancer and 12 healthy controls and correlations between CTC, objective response, time to progression and survival of patients was made. Data base was generated that includes all of the clinical data and genetics results from the analysis. CD24 was upregulated (20%), downregulated (30%) or no/normal expression levels in patients compared to controls; CK19 and hMAM were found to be expressed in 25% of the patienst. CK19 and hMAM positive CTC detected before initialization of adjuvant chemotherapy is associated with decrease of survival and could be used as a prognostic biomarker of the disease. CD44 was not found in patients and controls. Correlation between occurrence of CTC in patients from the time of progression to the time of report presenting show that CTC positive patients are with poor prognosis and shorter period of survival.

Scientific publications and presentations:

- Valev S, D Dacheva, A Mitkova, et al. Circulating tumor cells in breast cancer.Application of the molecular methods of detection in clinical practice. *Studia Oncologica* 2013;1(2):39-60
- Dacheva D. Circulating tumour cells and DNA. Application in monitoring of therapy effect in oncological diseases; 1st National Conference „Molecular Pathology in Oncoly”; Sofia, Bulgaria 06-07 June 2014;
- Dacheva D, S Valev, M Taushanova, et al. Monitoring circulating tumour cells in the course of therapy of Bulgarian patients with metastatic breast cancer. *Eur Breast Cancer Conferences, Glasgow, Scotland, 19- 21 March 2014. Eur J Cancer* 2014;50(Suppl 2):S116
- Dacheva D, S Valev, M Taushanova, et al. Qualitative analysis of the CTC levels in patients with metastatic breast cancer. *The European Human Genetics Conference, Paris, France, 08-11 June 2013,. Eur J Hum Genet* 2013;21(Suppl 2): 274.

Contract 7-D/2013 Expression profiling of miRNAs in prostate tissues and plasma from Bulgarian patients**PhD student:** Darina Lyudmilova Kachakova**PhD supervisor:** prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSci**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: Early diagnosis of prostate cancer (PC) - the most common and the second cause of death due to malignancy among men in developed countries, is difficult since there are not enough specific and sensitive biomarkers. In the past few years miRNAs are intensively studied as potential biomarkers for early diagnosis, prognosis and target therapy. Changes in their expression levels could lead to development, invasion, metastasis of different types of cancer, including PC. We performed analysis of plasma expression levels of let-7c and miR-30c, previously associated with PC, in 59 patients with PC, 16 men with benign prostatic hyperplasia (BPH) and 11 young asymptomatic men. The two studied miRNAs showed decreased expression in a large percentage of PC patients which is in an agreement with literature data. Results from ROC curve analysis of expression levels of let-7c showed potential to be used as more reliable biomarker than PSA. Combining the three biomarkers (let-7c, miR-30c and PSA) was able to distinguish patients with highest specificity than using them separately and has the potential to differentiate patients with high Gleason score and tumor stage. This is the second study in which let-7c and miR-30c are analyzed in plasma in order to find correlation of their expression levels with PC.

Scientific publications and presentations:

- Kachakova D, A Vlahova. Molecular biomarkers in prostate cancer; 1st National Conference „Molecular Pathology in Oncology”; Sofia, Bulgaria 06-07 June 2014

Contract 25-D/2013 Screening of LRRK2 Mutations in Bulgarian patients with Parkinson's Disease

PhD student: Kalina Ionkova Mihova

PhD supervisor: prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSci and Prof Latchezar Traykov, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease, characterized by parkinsonian syndrome, tremor, rigidity and postural instability. Mutations in the LRRK2 gene are the most common cause of diseases in familial and sporadic cases with late onset. Mutations G2019S, R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C and I2020T are with proven pathogenic effect. In this study they were not detected in 137 patients with Parkinson's disease, but two other nucleotide substitutions were found - a rare polymorphism with uncertain pathogenicity in exon 31 and a new undescribed mutation present in 41. Mutation c.4536 +3 A> G was found in two control individuals, suggesting a rare benign variant. Mutation cDNA.6165C> G (P2036R) segregates in the family with PD and was not found in 104 control individuals. Programs of prediction suggested high pathogenicity of the mutation. The results would help revealing molecular pathways leading to disease, searching for genotype-phenotype correlations and an opportunity for early diagnosis. Absence of most common pathogenic mutations and two other polymorphisms – one novel and one rare - give suggestion that Bulgarian population differs in distribution of mutations from other European populations. The results of this study confirmed the need for mutations screening in the LRRK2 gene in the Bulgarian population.

Scientific publications and presentations:

- Pavlova R, Mihova K, Mehrabian S, et al. Novel LRRK2 6165C>G mutation in a patient with Parkinson's disease-dementia: a case report. Joint Congress of European Neurology, May 31- June 3, 2014, Istanbul, Turkey. Eur J Neurol 2014;21(Suppl. 1):388–713

- Pavlova R, Mihova K, Mehrabian S, et al. LRRK2 mutation c.4536+3A>G in a patient with multiple system atrophy: a case report Joint Congress of European Neurology, May 31-June 3, 2014, Istanbul, Turkey / European Journal of Neurology 2014;21(Suppl. 1):388–713

Contract 4-D/2013 Development of LC/MS method for structural determination of fatty acids

PhD student: Doroteya Aleksandrova Aleksandrova

PhD supervisor: Prof Vanyo Mitev, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical chemistry and biochemistry

RESULTS: In this study a new method has been developed for the determination of free fatty acids by liquid chromatography coupled with HRAM (high resolution accurate mass) mass spectrometry. The method is based on pre-derivatization with 2-aminoacridone, resulting in a formation of stable amide derivatives which are ionized significantly better than non-derivatized fatty acids. In terms of the analysis stable and specific fragments are obtained, which enables determination of the structure of free fatty acids. The method is designed to LTQ Orbitrap ® Discovery System and permits qualitative and quantitative determination. The obtained information gives an idea of the number and position of double bonds of the studied structures, resulting in a quick and easy sample preparation, without requiring additional research. Using derivatization reagent improves the parameters of the analytical method as specificity, sensitivity and precision. The method meets the criteria for linearity, repeatability and recovery. The limit of detection is less than 3.73ng/L, and the limit of quantitation is less than 12.43 ng/L for all analyzed fatty acids. These advantages allow quick and easy analysis of large number of biological samples with precision and accuracy. Practicality of the newly developed method was tested using various real biological samples.

Contract 10-D/2013 Ultrastructure sperm changes – ability of men’s fertility

PhD student: Simeon Dimitrov Rangelov

PhD supervisor: Prof. Iordanka Ouzounova, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Urology

RESULTS: The results obtained by light-microscopic examination of sperm at different pathology of the male reproductive system showed the highest percentage (63 to 68) of changes in the structure of gametes in mumps orchitis, chronic inflammation of the epididymis and prostate gland and congenital anomaly - Kryptorchism. The most common are abnormalities of the sperm head, in the case of vascular pathology - Varicocele (52%), Torsion of the testis (49%) and non-specific chronic epididymitis (44%). Anomalies in the tail of the sperm were observed most frequently (31%) in Mumps orchitis. Mixed anomalies in the structure of gametes demonstrated in Tuberculosis of the male reproductive system. There is a correlation between the degree of ultrastructural changes in gametes and their motility. Of particular importance here is the shape of their movement. There was also a relationship between sperm morphology and fertility of the man. Stand a summary discussion of the results obtained with the subsequent publication of the data in refereed journals.

Scientific publications and presentations:

- Ilieva I, Ivanova S, Rangelov S, et al. Sperm changes in cases with Varicocele. Comp Rend Acad Bulg Sci 2013;66 (5): 757-64.

Contract 6-D/2013 Molecular and genetic factors of angiogenesis in squamous cell carcinomas of the larynx

PhD student: Dr Todor Miroslavov Popov

PhD supervisor: Prof. Ivan Chalakov, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of medicine, Dept. of ENT

RESULTS: mRNA expression of IL-8, VEGFR-1 and 2, MMP-2 and -9 were examined from laryngeal carcinoma samples from 63 patients. The youngest patient is 41 and the oldest is 84. The mean age of the group is 60.52. 17,46% from the patients displayed silenced expression of VEGFR-1, 44,44% - normal levels of mRNA expression and 38,10% were overexpressed. Respectively for VEGFR-2: 30,16%, 52,38% and 17,46%. IL-8 overexpression was apparent in most tumor samples (92,06%) and similar results were documented for MMP-9 (overexpressed in 84,13%). Statistical analysis displayed very strong level of correlation between the levels of expression of both VEGF-A receptors. Additionally, strong levels of association were recognized also between the expression levels of MMP-2 and the expression levels of VEGFR-1 and -2. In contrast, no association was found between MMP-9 and the rest of the studied molecules.

Scientific publications and presentations:

- Goranova T, Stancheva G, Mitkova A, et al. Gene expression of HIF1A, HIF2A and HIF3A in laryngeal carcinoma cells. Eur J Hum Genet 2013; 21:Supplement 2; p.530.
- Popov T, Chalakov I, Konov D et al. The Warburg effect – new view on the classical basis of tumor metabolism. Scientific Conference "Modern concepts in treating ENT disorders". Plovdiv, 28-30 March, 2014
- Popov T, Chalakov I, et al. Role of biologically active molecules in the process of metastasis in carcinomas of the head and neck. Scientific Conference "Modern concepts in treating ENT disorders", Stara Zagora, 29-31 March, 2013.

Contract 8-D/2013 Investigation of prognostic and diagnostic value of IVS 1 -27:G/A polymorphism in the KLF6 gene for prediction of prostate cancer with rapid progression and metastasis

PhD student: Anita Ognqnova Tsvejkova

PhD supervisor: Prof. Vanyo Mitev, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry.

RESULTS: The IVS1 -27:G>A polymorphism generates the KLF6-SV1 alternative splicing form, which is associated on the functional level with development of more aggressive prostate tumors. The study was designed to investigate the prognostic and diagnostic value of this marker in Bulgarian PCA

patients. A molecular-biological method for study of IVS1 -27: G> A polymorphic marker was optimized as a part of the molecular markers, involved in prostate tumor genesis. According to the literature data IVS1 -27: G> A is able to distinguish patients at high risk of sporadic prostate adenocarcinoma, having an aggressive, life-threatening subtype of PCa. Here we examined 21 patients, 6 with diagnosis benign prostatic hyperplasia (BPH) and 15 with castration-resistant prostate cancer (CRPC). Normal genotypes in respect to the IVS1-27G>A polymorphism in the *KLF6* gene were obtained for all studied patients. This polymorphic variant has not been studied before in Bulgaria and its prevalence in the Bulgarian population is unknown. A possible explanation of the obtained results is the small sample size. Once again, we demonstrated the polyclonal heterogeneous nature of PCa. Our future scientific work involves the expansion of patient's sample size in order to examine more precisely the prognostic and diagnostic value of IVS1 -27: G>A in Bulgarian PCa probands.

Contract 21-D/2013 Mesoporous silica nanoparticles: investigation the impact of basic technological factors on carrying capacity and controlled release of model drugs

PhD student: Borislav Stanislavov Tzankov

PhD supervisor: prof. Nikolaj Lambov and assoc.prof. Krassimira Yoncheva

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmaceutical Technology with Biopharmacy

RESULTS: Within the project we optimized parameters of the main technological factors affecting the loading of drugs onto mesoporous silicate nanoparticles. A detailed study was the effect of reaction temperature, reaction time, and ratio drug / silicate carrier on the loading. Our studies have shown that these factors affect the loading of the very wide range, such as compliance with the optimum conditions is essential in the preparation of drug delivery on the basis of nano mesoporous silicate materials. The deduced from our optimal loading conditions for the materials of the type MCM-41, using a model drug indomethacin showed that the optimal reaction temperature is 37 ° C, so as to increase 60 C does not lead to increase of the loading but would impossible to include heat-sensitive drugs in the nanoparticles. The optimal loading time is 24 hours and the results showed that a threefold increase of the time does not lead to a substantial increase of the load. The optimal ratio between drug / carrier is 1:1, as in 1:0.5 have ineffective load, while the drug loss increases twice while maintaining loading. The project was prepared and tested coated with various polymers and nanoparticles with different methodologies, and the results of the measurement of size, zeta potential, and a polydispersity index and TEM images showed that by the use of suitable polymer it is possible to achieve a modification of the drug release of nanosystems. Our investigations have shown that by using a positively charged polymer carbopol onto mesoporous silica nanoparticles, as well as the use of a multilayer shell of Carbopol / sodium alginate is possible to achieve a delay in the release within 3 hours, which would be useful in indometacin loaded nanoparticles in order to protect the stomach from irritating their action.

Scientific publications and presentations:

- Tzankov B, Yoncheva K, Lambov N et al. Influence of basic technological factors on drug loading in mesoporous silica nanoparticles, 3rd Conference on Innovation in drug Delivery. Pisa, Italy. 22-25.September, 2013

- Tzankov B, Yoncheva K, Lambov N et al. Study of the influence of different factors on drug loading in mesoporous silica nanoparticles, 73rd FIP World congress of pharmaceutical Sciences. Dublin, Ireland. 31.August – 5.September, 2013

Contract 37-D/2013 Experimental Pharmacological Investigation of the Antineoplastic Activity of extracts from sausage tree (*Kigelia africana/pinnata*)

PhD student: Yohana Toshkova Ilieva

PhD supervisor: prof. Spiro Konstantinov, dm

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology

RESULTS: The cytotoxic effects of *K. africana* stem bark total chloroformic extract were evaluated in a panel of human tumor cell lines representative for some important neoplastic diseases namely Hodgkin lymphoma (HD-MY-Z), non-Hodgkin lymphoma (NHL, B-cell NHL – REH, T-cell NHL, cutaneous T-cell lymphoma, CTCL – HH, HuT-78, multiple myeloma, MM – RPMI-8226), acute myeloblastic leukemia, AML (NB-4, HL-60, HL-60/Dox), chronic myeloid leukemia, CML (K-562), acute lymphoblastic leukemia, ALL (SKW-3) and breast carcinoma (MDA-MB-231). In addition, the initial total extract was further subjected to phytochemical standardization and the presence of bioactive compounds as lapachol and β -sitosterol was proven. The equieffective IC_{50} concentrations (the concentration leading to 50 % reduction of the cellular viability) served as a criteria for comparing the cytotoxic activity of the extract among the different cell lines. Throughout the cytotoxicity screening cell lines REH ($IC_{50} = 0.047$ mg/ml) and SKW-3 ($IC_{50} = 0.041$ mg/ml) showed the highest susceptibility towards the total chloroformic extract. The most resistant cells appeared to be HL-60/Dox, a derivative of HL-60 cell line, resistant to anthracyclins. The CTCL cell lines showed significant susceptibility to *K. africana* extract. Cell line HH has $IC_{50} = 0.144$ mg/ml and HuT-78 has $IC_{50} = 0.090$ mg/ml. CTCL is an orphan disease and as far as there is no established therapy for it, the already proven as a traditional medicine *K. africana* stem bark is a perspective candidate for further investigations.

Scientific publications and presentations:

- Ilieva Y, Momekova D, Momekov G, et al. „*Kigelia africana* – a Traditional Medicine and a Real Source of Antineoplastic Compounds”, poster presentation. International Conference on Natural Products Utilization: from Plants to Pharmacy Shelf (ICNPU 2013). Bansko, Bulgaria. 3 - 6.11.2013.

MEDICO-CLINICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2012”**Contract 11-D/2012 Genetic aspects of nonsyndromic hearing LOSS-CONNEXIN 26 and CONNEXIN 30****PhD student:** Igljka Petrova Stancheva**PhD supervisor:** Diana Popova**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of ENT, Dept. of ENT

RESULTS: The object of the study is to assess the prevalence of Connexin 26 and 30 (GJB2, GJB6) mutations in patients with nonsyndromic sensorineural hearing loss in Bulgarian population. We enrolled, in a prospective study, 69 patients affected by sensorineural deafness with unknown etiology and with various degrees of hearing loss. In one third of all 69 patients we found genetic cause for hearing loss. Mutations and/or polymorphisms in Cx 26 (GJB2) were detected in 29 patients (42.03%). We observed four type mutations (c.35delG, p.W24X, p.R127H и c.313_326del14) and 1 polymorph type (p.V27I). Ten of the patients (14, 49%-whit Bulgarian ana Turkish origin) with mutant alleles were homozygous for the c.35delG mutation (c.35delG/c.35delG-the most frequent mutation in Caucasian population) and three patients (4, 35%) presented as heterozygotes (c.35delG/WT). In thirteen gypsies were discovered the mutation p.W24X/p.W24X. Two patients (2.9%) were heterozygous for the p.R127H и c.313_326del14 (rs111033253, del-/AAGTTCATCAAGGG, Lys105_Gly109delinsGlyfs) Deletions in GJB6 were not found in these 69 patients, most likely due to the low frequency of these mutations in Bulgarian population. In conclusion, this study determines the importance of connexin 26 mutations in Bulgarian population with milde to profound nonsyndromic sensorineural hearing loss, the prevalence of the different mutation variants and their relationship with the ethnical background of the patients.

Scientific publications and presentations:

- Stancheva I, Doskova D, Hereditary hearing loss, Medinfo 2012 (3):68-71
- Stancheva I, Stoyanov O, Todorov Sp. The role of the connexins in human hearing loss, International bulletin of otorhinolaryngology 2013, 1
- Stancheva I, Popova D, Varbanova S. Hereditary deafness. Modern conceptions in the treatment of ear, nose and throat. St. Zagora. 29-31 Mart 2013 (16)

Contract 8-D/2012: Applicability and clinical significance of the optical coherence tomography (OCT) in multiple sclerosis patients and correlations with computed perimetry and visual evoked potentials**PhD student:** Zvezdilina Georgieva Vladimirova**PhD supervisor:** Prof. Silvia Cherninkova, MD, PhD, DSci and Assoc. Prof. Iva Petkova, MD, PhD**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Neurology

RESULTS: With the OCT examinations carried out we found changes in the thickness of RNFL and the macular ganglion cell layer volume in almost all of the patients with MS, with the most severe thinning found in patients with optic neuritis in the past (more than 3 months ago). The patients with acute optic neuritis show marked decrease in the thickness of RNFL and GCC in the eye with

inflammation of the optic nerve in comparison to the healthy eye, usually more discreet than in the patients with ON in the past (even in the most severe cases, i.e. with only light perception), probably due to the time necessary for development of atrophic changes. The patients with a long history of MS who have never had ON also show changes in the RNFL thickness, though not that severe. These findings have various degrees of correlation with the data from the computed perimetry and visual evoked potentials. The basic VEP parameters show abnormalities in almost all patients in all three groups, and the computed perimetry shows significant changes, correlating with the OCT findings mostly in patients with acute ON (the rest of the patients have no perimetric findings or they have been recovered).

Scientific publications and presentations:

- Vladimirova Z, S Cherninkova. Optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis with acute optic neuritis, *Bulgarian Neurology*, 2013;14:1:25-30
- Vladimirova Z, S Cherninkova. Optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis. 16th congress of European Federation of Neurological Societies (EFNS), Stockholm, Sweden, 8-11.09.2012, *Eur J Neurol* 19 (Suppl. 1), Poster 1701, p. 364
- Vladimirova Z, S Cherninkova. Optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis, National conference "News in ophthalmology", Sofia, 23-24.11.2012, p. 82-83
- Vladimirova Z, S Cherninkova. Neuroophthalmological symptoms and optical coherence tomography in Devic's syndrome (Neuromyelitis optica), National conference "News in ophthalmology", Sofia, 23-24.11.2012, p. 83-84
- Cherninkova S, Z Vladimirova. Optical coherence tomography in patients with multiple sclerosis, European Neuro-Ophthalmology Society (EUNOS) 11th Meeting, Oxford, UK, 10-13.04.2013, Abstracts of the European Neuro-Ophthalmology Society 11th Meeting, p. 31
- Vladimirova Z, S Cherninkova. Use of Optical coherence tomography in multiple sclerosis patients, 23rd European Neurological Society (ENS) meeting, Barcelona, Spain, 08-11.06.2013, Poster P692, *J Neurol* 2013;260(Suppl. 1)S1-S280, p.174-175

Contract 9-D/2012 Epilepsy with centro-temporal spikes – correlation between clinical, EEG and cognitive aspects

PhD student: Iliyana Anatolieva Aleksandrova-Lazarova

PhD supervisor:

- Prof. Veneta Sashova Bojinova-Tchamova, MD, PhD
- Assoc. Prof. Petia Stephanova Dimova-Nelchinova, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Neurology

RESULTS: A wide variety of cognitive impairments and behavioral changes have been described in patients with rolandic epilepsy. Nevertheless, a uniform and specific deficit hasn't been defined yet.

The aim of this study is to establish the Intelligence Quotient (IQ) and to examine specific cognitive functions in patients with rolandic epilepsy, as well as to look for relationship between the clinical course, EEG and cognitive impairments. Thirty two patients, including 14 with atypical epilepsy course were examined. All had normal intelligence yet with lower IQ scores compared to

healthy controls. Our results showed memory impairment and attention deficit. An association was found between the lower IQ scores and the earlier epilepsy onset age and the presence of ESES. No significant relationship was found between cognitive impairment and seizure frequency. The possibility for a cognitive deficit and for a transient or permanent impairment of memory and attention in rolandic patients requires regular assessment of the cognitive functions. This will allow prompt and appropriate educational and psychological support as well as speech therapy for patients with cognitive problems.

Scientific publications and presentations:

- Aleksandrova I, Shopova S, Bojinova V, et al. Rolandic epilepsy – correlation between clinical, EEG and cognitive aspects. Pediatrics, 2013

Contract 14-D/2012 Investigation of Expression profile of microribonucleid acids in peripheral blood and synovial fluid as potential biomarkers for disease diagnosis, severity and prognosis in patients with rheumatoid arthritis

PhD student: Russka Petrova Shumnalieva

PhD supervisor: Prof. Zlatimir Kolarov

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: MiR-223 was underexpressed in 64.29% of synovial fluid (SF) samples compared to peripheral blood (PB) samples. We found statistically significant ($p < 0.05$) overexpression of miR-223 in 81.82% of the SF samples and 35.1% of the PB samples from rheumatoid arthritis (RA) patients compared to healthy controls. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was constructed in order to evaluate the diagnostic accuracy (the ability to distinguish patients with RA from healthy controls) of miR-223 and miR-193b in SF and PB by using relative expression (RQ) values. The most significant area under the curve (AUC) was obtained for miR-223 expression in SF- 0.841 (95 CI: 0.727-0.956) with 86% sensitivity and 72.7% specificity when RQ value is greater than or equal to 2. The result was statistically significant ($p = 0.001$). Levels of miR-223 in SF correlate with laboratory markers for disease activity such as ESR ($p < 0.01$ two tailed) and CRP ($p = 0.051$ two tailed), with the swollen joint count ($p = 0.029$ two tailed), VAS (0.027 two tailed) and DAS28 score ($p = 0.003$ two tailed). The Spearman's correlation coefficients were 0.463, 0.338, 0.300, 0.303 and 0.402 respectively. No correlations between miR-223 levels in blood and clinical pathological characteristics were observed. The expression of miR-193b in SF and PB didn't show high sensitivity and specificity for distinguishing patients with RA from healthy controls. Levels of expression of miR-193b in PB statistically significant correlate with BMI, VAS and CRP. Independent T test analysis showed that miR-223 and miR-193b expression is associated with the RA diagnosis.

Scientific publications and presentations:

- Shumnalieva R, D Kachakova, S Monov, et al. Relationship between miRNA expression profile, laboratory data and clinical picture in Bulgarian patients with rheumatoid arthritis, MYRACE young rheumatologist forum, Bad Wiessee, Germany, 26-28 September, 2013
- Shumnalieva R, D Kachakova, S Monov, et al. miRNA expression profile in Bulgarian patients with rheumatoid arthritis compared to patients with osteoarthritis and healthy controls in regard

to their use as biomarkers in the clinical practice. 34th European Workshop for Rheumatology Research, Lisbon, Portugal

Contract 10-D/2012 Level of Vitamin D and Some Biochemical Markers of Bone Turnover in Children and Adolescents with Diabetes Mellitus Type 1

PhD student: Olga Toshkova Slavcheva, MD

PhD supervisor: Ass.Prof. Maia Konstantinova, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Endocrinology, Diabetes and Genetics, University Pediatric Hospital

RESULTS: Mean levels of 25(OH)vitamin D are 25,39 ng/ml \pm 8,14 in patients group and 24,44 \pm 11,88 ng/ml in controls, $p>0,05$. Prevalence of vitamin D deficiency is 36% and 33% respectively. There are no sex or age specific differences among the two groups, seasonal dynamics of vitamin D levels is preserved in patients. Metabolic control, disease duration and insulin dose do not influence vitamin D status. There is significant difference in osteocalcin, IGF-1 and parathormone levels between diabetic patients and healthy controls. Their levels are: 59,71 \pm 48,18 ng/ml, 60,67 \pm 38,22 ng/ml, 2,40 \pm 0,76 pmol/l in patients' group and 83,72 \pm 36,19 ng/ml, 70,43 \pm 37,46, 3,15 \pm 1,17 in healthy controls respectively, $p<0,05$. Metabolic control has complex negative influence on bone turnover markers-both for bone formation-bone alkaline phosphatase $r=-0,244$ and osteocalcin $r=-0,426$, $p<0,05$ and bone resorption- beta cross laps $r=-0,186$, $p<0,05$. Mean age in each group has strong influence as well. Diabetes duration does not influence the examined bone turnover markers. There is a high prevalence of vitamin D deficiency in pediatric population which requires screening and eventually lifestyle changes and supplementation. Good metabolic control has crucial role on bone turnover as well.

Scientific publications and presentations:

- Slavcheva O, Konstantinova M, Tsakova A et al. Bone Turnover Markers and Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. GP News 2012;12(151):14-15
- Slavcheva O, Konstantinova M, Tsakova A, et al. Levels of 25(OH)vitamin D in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus and in Healthy Controls in Bulgarian Population. 6th International Conference on Children's Bone Health, Rotterdam, Netherlands 22-25th June 2013, P 199
- Slavcheva, Konstantinova M, Tsakova A, et al. Diabetes mellitus type 1 and 25(OH)vitaminD levels in children and adolescents". 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, Milan, Italy 19-22th September 2013, LB3-1508

Contract 29-D/2012 Implementation of mutational screening of SOX2 gene in Bulgarian patients with hyposomatotropism and/or ocular anomalies

PhD student: Ani Valentinova Aroyo

PhD supervisor: Assoc. Prof. Iva Stoeva, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Screening and functional endocrine diagnostics, University Pediatric Hospital “Prof. Ivan Mitev”

RESULTS: Twenty-two patients, who fulfilled the inclusion criteria, were analyzed. After sequential analysis, no pathogenic mutations or polymorphisms in SOX2 were found. Out of the etiologically non-diagnosed patients, we formed groups for the next candidate-genes: PIT1, HESX1, SOX3. AMH and inhibin b in boys (22 boys): Patients with known HH were proved to have low AMH and inhibin b levels. We found pre-pubertal and pubertal patients with hormonal constellation for HH. AMH and inhibin b are reliable markers for the diagnosis of HH in neonatal, pre-pubertal and pubertal age, as well as for CPHD patient’s follow up, in relation to the possibility of non-progressing puberty. They may replace LHRH-test. AMH and inhibin b in girls (13 girls): low levels of AMH and inhibin b in patients, diagnosed with HH. Those, on estrogen and progesterone treatment, have AMH and inhibin b levels in the lower range. We found low ANH levels in one pubertal patient, whereas inhibin b was low in 5. AMH in GHD patients, in contrast to inhibin b, is a marker for the diagnosis and the follow up of HH in neonatal and pre-pubertal age, without the need of LHRH-test. Inhibin b shows considerable variation in the different pubertal stages, as well as in the phases of the menstrual cycle.

Scientific publications and presentations:

- Aroyo A, Stoeva I. Syndromes associated with mutations in SOX2: clinical aspects and diagnostic possibilities, *Pediatrics*, 52, 2012, suppl 1, 50-54;
- Aroyo A, Stoeva I, Dineva G. Antimulerian hormone: role in the diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism in boys – first results, IV National Conference of rare diseases and orphan drugs, Plovdiv, September 13-14, 2013.

Contract 13-D/2012г – MU – Sofia: Multigene expression analysis of the bladder tumors

PhD student: Dr Olga Sergeevna Antonova

PhD supervisor: Prof. dr Draga Toncheva-Miteva, MD, PhD

Organization unit: Medical University- Sofia, Department of Medical Genetics

RESULTS:

Gene pathways for apoptosis, growth factors and receptors, drug metabolism, hormone receptors, cell cycle etc. were analyzed using PAHS-507 Z - Human Cancer Drug Targets PCR Array from Qiagen. Altered gene expression was found in the most pathways with the exception of G-protein signaling pathway, Cathepsins and Heat Shock proteins. A significant, stage-dependent up-regulation of genes related to the cell cycle deregulation, drug metabolism and DNA replication was found. A marked difference in the gene expression was shown between the muscle-invasive pT2 Tumors and the non-invasive pT1 tumors.

A stage-dependent up-regulation of the oncogenes CDK1, BCL2, ERBB2, EGFR and HRAS, related to the cell cycle dysregulation and tumor progression was demonstrated.

An overexpression of the genes encoding the estrogen receptors ESR1 and ESR2 was found. This suggests their possible involvement in the pathogenesis of the bladder cancer. An increased expression was observed for the genes encoding the histone deacetylators which affect the access of transcription factors to DNA molecule, as well as for the members of the MRP genes (multi-drug

resistance protein) subfamily, related to insensitivity against drugs (ABCC1 and others). The TOP2A gene which is a target for anti-cancer drugs such as doxorubicin was also shown to be up-regulated.

Scientific publications and presentations:

- Antonova OS, R Staneva, Z Hammoudeh, et al. Chemotherapeutic drug sensitivity determination through expression profiling of bladder tumors. Eur J Hum Genet 2013;21(suppl 2):269
- Antonova O, Staneva R, Hammoudeh Z, et al. Expression profiling of bladder tumors for purposes of drug sensitivity determination. Secound Bulgarian-Japanese Symposium “Genomics in Medicine”, 08.12.2012
- Blagoeva E, Antonova O, Toncheva D. Expression profiling of bladder cancer tumor for determination of cancer drug targets. Secound Bulgarian-Japanese Symposium “Genomics in Medicine”, 08.12.2012
- Antonova O, Staneva R, Hammoudeh Z, et al. Chemotherapeutic drug sensitivity determination through expression profiling of bladder tumors. European Human Genetics Conference, 08-12.06.2013, Paris.

Contract Nr 5-D/2012 Assesment of the impact of dehydroepiandrosterone in acute coronary syndromes – relation to gender

PhD student: Niya Emilova Semerdzhieva

PhD supervisor: Prof Stephan Denchev, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Diseases

RESULTS: The study included 174 people: 154 consecutive patients (86 men and 57 women) with acute coronary syndrome (ACS). The plasma concentration of dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS) is defined during hospital stay in 174 (99, 4%) participants: 100 men (99%) and 72 women (100%). The concentration of serum lipoproteins is defined in 171 (97, 7%): 89 men (98%) and 69 women (95%). The levels of the oxidized low density lipoproteins (oxLDL) are defined during the hospitalization for the ACS (oxLDL1) in 98 (56%): 51 men (50%) and 47 women (65%). OxLDL in the follow-up period (oxLDL2) are defined in 61 (35%): 35 men (34%) и 25 women (36%). Laboratory tests for oxLDL are performed in 138 (79, 3%) participants. This study reveals significant difference in the levels of DHEAS and HDL according to gender but not in the levels of oxLDL1, oxLDL2, Chol, LDL, TG. Our results show lack of association between plasma levels of DHEAS, some lipoproteins (Chol, LDL, HDL) and with oxLDL1 и oxLDL2. A significant correlation between DHEAS and plasma TG was observed only in men but not in women. There is no association between plasma DHEAS levels and the severity and the extent of the coronary artery disease in both male and female patients. Our study give evidence for a relationship between plasma DHEAS levels and the risk of subsequent reinfarction, percutaneous interventions and rehospitalizations for recurrent ischaemia. DHEAS levels are not linked to higher cardiovascular and all cause mortality. Our results show that different levels of DHEAS in men and women, could possibly determine some gender-related features of the acute coronary syndromes, independent of the impact of dyslipidemia and oxidative stress. The relationship between DHEAS and TG levels could be responsible for the characteristics of ischaemic heart disease in male patients and male controls. HDL is an independent coronary risk factor

significant for the gender-dependent difference of IHD and ACS. DHEAS affects the risk for adverse outcome in the follow-up period after ACS but show no impact on the rate of cardiovascular and non-cardiovascular death.

Contract 22-D/2012 Correlation between severity of nonalcoholic fatty liver disease course, Helicobacter pylori infection, ghrelin and insulin resistance

PhD student: Dr Lyudmila Vladimirova Kancheva

PhD supervisor: Prof. Rossen Nikolov, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: 51 % of the patients covered the criteria for NAFLD, and 32 (65.3 %) of them were overweight (BMI>25). 29 patients (59.2 %) had positive markers for H. pylori infection. Among the NASH patients, those with positive markers for H. pylori showed higher BMI (31.3, vs. 27.5), HOMA-IR index (4.2, vs. 2.3), inflammatory markers – CRP (3.6, vs. 2.3), TNF-alfa (2.7, vs. 2.2), ghrelin (4.0, съотв. 2.7); and lower levels of total cholesterol (4.7, vs. 6.6), triglycerides (1.7, vs. 2.0), ALT (67, vs. 77), GGT (75, vs. 110). TNF-a was shown to strongly correlate to BMI, abdominal circumference, insulin resistance, triglyceride levels. Liver enzymes strongly correlated to the level of dislipidemia and insulin resistance. No significant correlation was detected between the ghrelin levels and the inflammatory and cytolytic activity.

Contract 23-D/2012 Influence of additional factors on therapeutic response to combination therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C

PhD student: Nina Stoyanova Nikolova

PhD supervisor: Lyudmila Vladimirova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: The aim of our study was to investigate the role of additional factors such as IP-10, vitamin deficiencies, etc., compared with viremia in serum as predictors of the treatment response to pegylated interferon-alpha and ribavirin. 20 patients with chronic HCV infection were followed. 10 women and 10 men, mean age 39 ± 11.7 . Baseline IP-10 well correlated with the achievement of RVR / $P = 0.008$, $r = -0.508$ /. Higher values were found in the patients who did not achieved RVR / $P = 0.007$ /. 9 of the 10 patients with RVR had baseline values of IP-10 under 150 pg/ml. During treatment IP-10 decreased, more significant in patients without RVR, but with EVR achieved / $P=0.005$ /. We did not found a correlation between baseline viral load, values of vitamin D, vitamin B12, folic acid, serum cholesterol, HOMA index, BMI, degree of fibrosis and treatment response, probably due to the small group of patients. The importance of the cutoff value of basal IP-10 - 150 pg/ml could be used in the practice as an additional predictor for response to standard bi-therapy, also in the future for a selection of naive patients more appropriate for a triple antiviral therapy /according to other baseline characteristics/.

Scientific publications and presentations:

- Nikolova N, Antonov K, JeleV D, et al. The cytokine IP-10 in chronic HBV and HCV infection. Online Journal of IMAB vol.19.2013.
- Nikolova N, Antonov K, JeleV D, et al. The cytokine IP-10 in chronic HBV and HCV infection, oral presentation. International Medical Association Bulgaria (IMAB), 23rd Annual assembly of IMAB. Varna. 9-12 may 2013. p 5.

Contract 24-D/2012 Serum copper and copper excretion before and after penicillamine challenge in Bulgarian patients with Wilson disease and chronic liver diseases

PhD student: Sonya Stefkova Dragneva

PhD supervisor: Prof. Lyudmila Vladimirova, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: The early diagnosis of Wilson's disease (WD) is based on clinical manifestations and laboratory measurements – serum copper, baseline and stimulated copper excretion. In patients with liver involvement only ruling out other causes for liver disease is necessary. In this study a total of 140 patients were included, n=40 with WD, n=20 with chronic hepatitis B (CHB), n=20 with chronic hepatitis C (CHC), n=20 with liver cirrhosis (LC), n=10 with primary biliary cirrhosis (PBC), n=20 with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), n=10 with porphyria cutanea tarda (PCT). Serum copper, baseline and stimulated copper excretion were determined by atomic absorption spectrophotometry. The mean age of WD patients was 39.7±14, mean levels of serum copper, baseline and stimulated copper excretion were 8.6±4.6, mkmol/l 4.9±4.1 mkmol/6h., 13.2±8.4 mkmol/24h., respectively. There is statistical significance between the mean levels of 6 and 24 hour baseline copper excretion between WD patients and patients with other chronic liver diseases (CHB p=0.00, CHC p=0.00, LC p=0.00, PBC p=0.00, NASH p=0.00, PCT p=0.00). there is no correlation between levels of 6 and 24 hours baseline copper excretion on one hand and age, sex, serum transaminases, GGT and ALP levels and presence of diabetes mellitus and degree of liver fibrosis on the other.

Scientific publications and presentations:

- Dragneva S, Petkova T, Mateva L. Effect of Cuprenil on liver disease in Bulgarian patients with liver disease. 7th Central European Gastroenterology Meeting CEURGEM 2012. Cluj-Napoca Romania 27-29 September 2012. p100
- Kosseva O, Kaneti E, Krastev Z, et al. Prediction of liver cirrhosis with biochemical markers in patients with Wilson disease. FALK Symposium 195. Challenges and management of liver cirrhosis. Freiburg Germany. October 10-11 2014 p.113

Contract 2-D/2012 Evaluation of cardiovascular autonomic dysfunction at different stages of glucose intolerance – prediabetes (impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance) and newly-diagnosed type 2 diabetes

PhD student: Romyana Boymova Dimova-Draganova

PhD supervisor: Prof. Tsvetalina Tankova, MD, PhD, DSci

Organization unit: Medical Faculty, Clinical Center of Endocrinology

RESULTS: Cardiovascular autonomic function in different categories of glucose tolerance – normal glucose tolerance (NGT) and prediabetes – impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT), and its correlation with other metabolic parameters was studied in the current research project. For the purpose an oral glucose tolerance test was performed, autonomic balance was assessed applying ANX-3.0 method, bioimpedance analysis of body composition was performed, AGEs as well as fasting serum lipids, hsCRP and HbA1c were measured. Declined sympathetic and parasympathetic tone are found in prediabetes as compared to NGT. No significant difference in sympathetic and parasympathetic activity is established between the groups with glucose intolerance. Subjects with prediabetes do not demonstrate significant difference in the autonomic function between subgroups according to BMI and the presence of Metabolic Syndrome (MetS). Significantly decreased sympathetic and parasympathetic activities are observed in the subgroups with obesity class II and III in comparison of normal weight in NGT. The presence of MetS in NGT shows autonomic imbalance. There is significant correlation between sympathetic and parasympathetic levels and BMI, waist circumference, body fat, visceral fat area, blood pressure, total and LDL cholesterol, and hsCRP in subjects with NGT, while in subjects with prediabetes sympathetic and parasympathetic tone show negative correlation with visceral fat area, % bodyfat, AGEs, and HbA1c.

Scientific publications and presentations:

- Dimova R, Tankova T, Chakarova N, et al. The relationship between cardiovascular autonomic dysfunction and metabolic parameters and hsCRP in normoglycemia. *Endokrinologia* – in press.
- Dimova R, Tankova T, Chakarova N, et al. Evaluation of cardiovascular autonomic nerve function in patients with prediabetes and newly-diagnosed type 2 diabetes. 27th Congress of the Federation of the International Danube Symposia on Diabetes Mellitus, Budapest, Hungary, 28-30 June 2012, p:9.
- Dimova R, Tankova T, Chakarova, et al. Assessment of sympathetic and parasympathetic nervous system activity in patients with prediabetes and newly-diagnosed type 2 diabetes. 7th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications, Madrid, Spain, 11-14 November 2012, p:79.
- Dimova R, Chakarova N, Dakovska L, et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with prediabetes and newly-diagnosed type 2 diabetes. 10th National Congress of Endocrinology, Plovdiv, 11-14 April 2013, p:80-81.
- Chakarova N, Grozeva G, Dimova R, et al. Assessment of Advanced Glycation end Products as a Screening Method for Prediabetes. 10th National Congress of Endocrinology, Plovdiv, 11-14 April 2013, p:88-89.
- Chakarova N, Tankova T, Dimova R, et al. Assessment of Advanced Glycation end Products in Prediabetes. 5th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Vienna, Austria, 18-20 April 2013, p:155.
- Dimova R, Chakarova N, Tankova T, et al. Assessment of Cardiovascular Autonomic Function in Patients with Prediabetes and Newly-Diagnosed Type 2 Diabetes with and without Metabolic Syndrome. 17th World Congress on Clinical Nutrition (WCCN) 7th International Congress on Cardiovascular Diseases (ICCD), Sofia, Bulgaria, 24-26 October 2013, p:3.

Contract 21-D/2012 Investigation of asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a biochemical marker of endothelial dysfunction in patients with growth hormone deficiency and metabolic syndrome**PhD student:** Ivayla Rumenova Uzunova**PhD supervisor:** Prof. Georgi Georgiev, MD, PhD; Prof. Sabina Zacharieva, MD, PhD, DSci**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of Medicine, Clinical Centre of endocrinology and gerontology

RESULTS: Asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, has been established as a reliable biochemical marker of endothelial dysfunction (ED) in numerous conditions predisposing to increased cardiovascular risk, including growth hormone deficiency (GHD). Few studies, however, have examined the relationship between increased ADMA levels and other factors affecting endothelial function and atherogenesis in hyposomatotropism. Therefore, our objective was to investigate ED in hyposomatotropism by determining serum ADMA concentrations in GHD patients, healthy controls and subjects with essential hypertension (EH) and to examine the association of ADMA levels with age, gender, onset and severity of GHD, some anthropometric and biochemical cardiovascular risk factors. The study included 84 adults with CO- and AOGHD, 18 patients with essential hypertension and 18 healthy subjects. ADMA concentrations in GHD group were almost twice higher than in controls (0.79 ± 0.19 vs. 0.43 ± 0.05 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.0001$) and in comparison with EH subjects (0.48 ± 0.07 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.0001$) as well. ADMA was increased in GHD patients, irrespective of their age ($p=0.480$), gender ($p=0.830$), onset of GHD ($p=0.302$) and serum IGF-1 concentrations ($p=0.842$). Comparing ADMA levels and the values of some anthropometric (waist circumference, waist/hip ratio, BMI, percent body fat, visceral fat area) and biochemical (cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, plasma glucose, uric acid, HOMA) risk factors, no correlation was found. In conclusion, adults with hyposomatotropism demonstrated pronounced ED, which was even more severe than in the patients with EH. The lack of association between the increased ADMA concentrations and the anthropometric and biochemical parameters analyzed in this study indicated that ED in GHD patients could not be attributed simply to their adverse metabolic profile. Apparently, it has complex etiology and its pathogenesis remains unclear, considering the heterogenic phenotype of the patients.

Scientific publications and presentations:

- Uzunova I, Kirilov G, Zacharieva S, et al. Markedly elevated asymmetric dimethylarginine levels in adult patients with growth hormone deficiency. 16th Congress of the European Neuro Endocrine Association, Sofia, Bulgaria, 10th-13th of September 2014. p. 67
- Uzunova I, Kirilov G, Zacharieva S, et al. Asymmetric dimethylarginine levels in adults with growth hormone deficiency are not associated with traditional cardiovascular risk factors. 16th Congress of the European Neuro Endocrine Association, Sofia, Bulgaria, 10th-13th of September 2014. p. 51

Contract 3-D/2012 Real – time, single operator ultrasound epidural anesthesia**PhD student:** Atanas Sabahov**PhD supervisor:** Prof. Silvi Georgiev, PhD**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Anesthesiology and Intensive Care

RESULTS: The purpose of this study was to present entirely new method for epidural anesthesia/analgesia. There 15 patients that took part in this study and 10 were included in an article and an oral presentation during conference. During the study the authors realised the complexity of this intervention and the need of equipment of supreme quality. The authors marked several difficulties during the procedure. Nevertheless, the authors believe that after appropriate formation and experience, this method could find its place in the everyday practice. This was a pilot study and the patients chosen were patients undergoing planned surgery. The authors believe that with gathering experience this method could be applied to parturients during labor, as well as to obese patients and those with changed anatomy of the spine.

Scientific publications and presentations:

- Sabahov A, Georgiev S. Real – time, single – operator ultrasound epidural anesthesia in gynecologie. *Anest Int Care*. 2012; (3): 11 - 13
- Sabahov A, Georgiev S. Real – time ultrasound, single – operator epidural anesthesia. VI International Conference for the Study and Treatment of Pain, Hyssaria 31.05 – 02.06.12

Contract 4-D/2012: Investigation of metabolic and eating-regulation disturbances in women with anxiety-depressive symptomatology**PhD student:** Diana Zhivkova Vandeva**PhD supervisor:** Assoc. Prof. Daniela Popova, MD, PhD**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Clinical Pharmacology and Therapeutics

RESULTS: The aim of our study was to investigate some hormonal, metabolic and eating disturbances in women with underweight, overweight and obesity with stress induced anxiety-depressive symptomatology. Our results demonstrated that from the patients who reported having stress 31% are without change in appetite, 46,6% are with increased and 22,2 % are with decreased. We found inverse correlation ($p < 0,01$, $r = -0,357$) and positive one ($p < 0,01$; $r = 0,8$) between levels of ghrelin and respectively leptin and BMI, FM, FM%; between stress (absolute values) and BMI, FM, FM% ($p < 0,05$; $r \sim 0,3$) and also weak correlation between anxiety (absolute values) and BMI ($p < 0,01$) and FM, FM% ($p < 0,05$). We found positive correlation between stress and anxiety and depression ($p < 0,01$; $r = 0,47$ and respectively $r = 0,39$). There is weak inverse correlation between levels of ghrelin and anxiety ($p < 0,05$; $r = -0,24$), which after control for fat mass becomes insignificant and positive correlation ($p < 0,05$, $r = 0,28$) between levels of leptin and anxiety (absolute values), which after linear regression is significant. There is positive correlation between levels of leptin and energy, carbohydrate, lipid, added sugar intake ($p < 0,05$; $r = 0,310$) also between stress (absolute values) and carbohydrate intake (gr.) ($p < 0,05$; $r = 0,251$). There is no statistically significant difference between the macronutrient, energy and added sugar intake between the four groups. They don't follow the recommendation for healthy diet and the recommended interval for macronutrient intake. It's possible

that leptin has role in the change of appetite and emotional state in women with chronic stress and anxiety-depressive symptomatology.

MEDICO-CLINICAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2013”

Contract 1-D/2013 Investigation of Role of contrast enhanced ultrasound at differential diagnosis between renal carcinoma and angiomyolipoma

PhD student: Tanya Rumenoova Tsocheva

PhD supervisor: Ass. Prof Regina Jak Djerassi, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine. Dept. of Internal Medicine, Clinic of Nephrology, University Hospital “Alexandrovska”, 1431 Sofia

RESULTS: Heterogeneous enhancement and pseudocapsule enhancement were the major findings for renal cell carcinomas, no matter what subtypes of the tumors. Angiomyolipoma was contrasted from the periphery to the center with hyperenhancement in the late phase and homogenous distribution of contrasted agent in the formation. The early wash in, heterogeneous distribution and rim-like enhancement were typical for the renal cell carcinoma, while the homogenous and prolonged enhancement were typical for the angiomyolipoma. Therefore, we consider that contrast enhanced ultrasound may be a method of choice for differential diagnosis between renal cell carcinoma and angiomyolipoma

Scientific publications and presentations:

- Participation in 25-th International congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology in Stuttgart 9-12.10.2013 with scientific lecture: "For which renal tumors contrast enhanced ultrasonography is preferred and sufficient imaging method for diagnosis"

Contract 15-D/2013 Staging of the structural changes in primary open-angle glaucoma with Heidelberg Retina Tomograph II based on some topographic parameters of the optic nerve head.

PhD student: Anani Plamenov Toshev

PhD supervisor: Assoc. prof. Botio Angelov MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology

RESULTS: In this scientific project a prospective, observational study is performed. It concerns the problems of early glaucoma diagnostics and staging of the structural changes in the optic nerve head (ONH) occurring in the course of primary open-angle glaucoma. The main part of the activities of the clinical trial took place in Ist ophthalmic division of the Ophthalmology clinic at University Hospital "Alexandrovska". Only the scanning of ONH with Heidelberg Retina Tomograph (HRT) II was

performed in "Vision" Eye Laser Center. Our results showed which sectoral and global topographic parameters of ONH obtained with HRT II undergone the most significant change in the course of glaucoma. Correlations between sectoral and global topographic parameters of ONH and the common indices of the visual field were established. Topographic parameters with the highest diagnostic capabilities included in the HRT II morphometric analysis of the ONH were determined. A combined system for staging of the glaucomatous structural changes in ONH was created. Its standardized criteria reflect both the diffuse and the local glaucomatous structural changes.

Scientific publications and presentations:

- Toshev A. New system for stage determination of the structural changes in primary open-angle glaucoma based on morphometric analysis of the optic disk performed by Heidelberg Retina Tomograph II (version 3.1.2). Bulgarian Rev Ophthalmol 2014; 58(1):19-30.
- Toshev A. New system for stage determination of the structural changes in primary open-angle glaucoma based on morphometric analysis of the optic disk performed by Heidelberg Retina Tomograph II (version 3.1.2). 30th Congress "New in Ophthalmology", Sofia, Bulgaria, 29-30.X, 2013.
- Toshev A, Anguelov B. New system for stage determination of the structural changes in primary open-angle glaucoma based on morphometric analysis of the optic disk performed by Heidelberg Retina Tomograph II (version 3.1.2). VIth International Symposium of Foundation „National Academy Glaucoma”, 26. IV, 2014, 4.
- Toshev A, Anguelov B. Combined Staging System for Optic Disk Damage in Glaucoma. 11th EGS Congress, Nice, France, 7-11. VI, 2014, 43.

Contract 17-D/2013 Evaluation of macular changes (ganglion cell complex) in glaucoma with optical coherence tomography

PhD student: Dr Kremena Ognyanova Petrova

PhD supervisor: Assoc. Prof. Botio Anguelov, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of medicine, Dept. of ophthalmology

RESULTS: All included patients were examined with optical coherence tomography (OCT) and ganglion cell complex (GCC) and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness were evaluated. High sensitivity (above 92%) and specificity (above 90%) were found for all studied parameters. The diagnostic accuracy of GCC was slightly higher (AUC над 0.97) than RNFL's one, but the difference was not statistically significant. OCT is valuable method for detailed evaluation of structural changes in the fundus and accurate determination of the glaucoma stage. In a large percentage of cases the additional data that OCT provides help us to optimize the therapy and frequency of monitoring of patients. The knowledge of exact location and degree of glaucoma changes in GCC и RNFL help us in cases with low quality computer perimetry, large variations of the test and bad compliance of the patients.

Scientific publications and presentations:

- Anguelov B, Petrova K. Diagnostic accuracy of ganglion cell complex parameters in primary open-angle glaucoma. Bulgarian Forum Glaucoma 2013, 6(3): 284-91.

- Petrova K, Anguelov B. Sensitivity and specificity of ganglion cell complex parameters in the diagnosis of primary open-angle glaucoma. 11-th EGS Congress. Nice, France. 7-11 June 2014, p 43.

Contract 26-D/2013 Genetic aspects of nonsyndromic hearing loss-connexin 26, 30 AND 31

PhD student: Igliska Petrova Stancheva

PhD supervisor: Diana Popova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of ENT

RESULTS: The goal of current study is to clarify the role and prevalence of Connexin 26, 30 and 31(GJB2, GJB6, GJB3) mutations in patients with nonsyndromic sensorineural hearing loss in Bulgarian population. 29 patients affected by nonsyndromic sensorineural deafness are studied. Genetic reason for hearing loss was found in 20.69% of patients after Cx26 screening: 5 of patients were homozygous carriers of c.35delG (the most frequent mutation in Caucasian population) and one roma patient was compound heterozygous carrier c.35delG/p.W24X. Allelic frequency of the mutation 35delG among all mutant alleles was 27,59%. For first time in Bulgarian patients with nonsyndromic hearing loss we discovered mutation p.V37I. Patients with not found genetic cause of deafness were screened for mutation in GJB6 and then in GJB3. We did not find deletions in GJB6 in our patients but in GJB3 we found three new not published single nucleotide substitutions in heterozygous state: one synonymous substitution A8A and two missense substitutions: Q48L with damaging effect on protein and H242Q with benign effect. In conclusion, this study determines the importance of connexin 26, 30 and 31 mutations in Bulgarian population with mild to profound nonsyndromic sensorineural hearing loss, the prevalence of the different mutation variants and their relationship with the ethnical background of the patients.

Scientific publications and presentations:

- Stancheva I, Doskova D. Hereditary hearing loss, Medinfo 2012 (3):68-71
- Stancheva I, Stoyanov O, Todorov S. The role of the connexins in human hearing loss, International bulletin of otorhinolaryngology 2013, 1
- Stancheva I, Popova D, Varbanova S. Hereditary deafness. Modern conceptions in the treatment of ear, nose and throat. St. Zagora. 29-31 March 2013
- Popov T, Stancheva I, Kachakova D, et al. Auditory Outcome After Cochlear Implantation in Patients With Congenital Nonsyndromic Hearing Loss: Influence of the GJB2 Status Otology & Neurotology 2014; March 31
- Stancheva I. Auditory neuropathy – the role among hearing damage. Modern conceptions in the treatment of ear, nose and throat. Plovdiv 28-30 March 2014

Contract 13-D/2013 Early diagnosis of Parkinson's Disease through transcranial sonography

PhD student: Dimitar Stefanov Kochev, MD

PhD supervisor: Prof. Lachezar Traikov, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Neurology

RESULTS: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease for which early DB accuracy of clinical diagnosis is still hampered. Our study is the first involving groups of patients (men and of clinically diagnosed in 100 patients (50 women and 50 men). 14 patients (14%) did not participate in the study due to lack of temporal window. Of the remaining 86 patients, 58 (67.4%) were men and 28 (32.5%) women. The patients studied had a mean age of 65.8 ± 10.1 . Patients with early PD were evaluated clinically used clinical scale modified Hoehn and Yahr and are included to (including) grade 2 - 86 (100%). Of these, 15 were first degree (17.4%), 1.5 degree 35 (40.6%) and second degree 36 (41.8%). Degree of echogenicity was assessed as mild 58 (73.4%) and moderate in 21 (26.6%). No statistical significance was found between altered echogenicity and gender (men and women) ($P = 0.057$). No statistical significance was found between the degree of altered echogenicity and scale used for clinical evaluation of Hoehn and Yahr ($P = 0.257$). No statistically significant association of echogenicity with age ($P = 0.058$). It indicates a change in the initial phase of the disease, and the ability to be a marker for diagnosis. Changes in patients were identified in 91.9%. In patients with initial PD ipsilateral changes. Simultaneously, against 10.1% of the patients a bilateral modified echogenicity.

Scientific publications and presentations:

- Kochev D, J Petrova, M Petrova, et al. "Assessment of Substantia Nigra Echogenicity in Patients with Early Parkinson's Disease". MEDINFO, in press.
- Kochev D, Petrova J, Petrova M, et al. Assessment of Substantia Nigra Echogenicity in Patients with Early Parkinson's Disease. VII National Kongress of Pharmacology - Pleven, Bulgaria.

Contract 32-D/2013 Otoneurological study of traumatic brain injury patients without objective neurological findings

PhD student: Michaela Vladimirova Sergeeva, MD

PhD supervisor: Prof. Ognyan Kolev, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Neurology

RESULTS: Scientific research project covered 32 people - 20 patients experienced a mild traumatic brain injury (TBI) without subsequent neurological deficit and 12 healthy controls. Studies were carried out in two directions: 1. Questioning for existence/absence of post-traumatic complaints; Short interview to establish the patient's level of confidence in doing daily activity without losing balance /ABC-Scale/. 2. Panel sensitive otoneurological tests - Fukuda stepping test, examination of the subjective straight ahead, subjective visual vertical and horizontal. The TBI-patients were divided into two subgroups - patients with post-traumatic complaints and those without subjective symptoms. Significant difference in the results of the ABC-interview wasn't established between the patient group and healthy controls. At the same time such difference was found between the two subgroups of patients. None of the healthy controls showed any abnormality in Fukuda-test, but significant difference existed between the patient's subgroups. In the study of spatial orientation more than 90% of the patients showed a deviation in at least one of the three test. Such abnormality had also more than a half of the healthy controls. In all groups the highest percentage of errors was found in the subjective straight ahead-orientation. It was demonstrated that the diagnostic algorithm for mild TBI has to be

extended /even in the absence of subjective complaints/, which would enrich both the diagnosis and the indications for treatment.

Contract 33-D/2013 Neurocognitive impairment in bipolar patients and genetic markers of DISC 1

PhD student: Mladen Germanov Penchev

PhD supervisor: Prof. Vihra Milanova, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Medical University, Department of Psychiatry

RESULTS: In the current study we genotypes 5 SNPs in the DISC1 gene, 3 functional, rs3738401 (Arg264Gln), rs6675281 (Leu607Phe), rs821616 (Ser704Cys) and 2 variants in the 3' UTR (rs980989) and in intron 9 (rs821577), that have been associated with AD and cognitive dysfunctions by other researchers. No statistical correlations between genotype and performance of the patients at cognitive test, as well as clinical traits were found. Significant correlations were found between age of onset of disease and performance at cognitive tests ($p < 0,05$), as well as between years of suffering and the results of cognitive tests ($p < 0,01$). Influence of the clinical state was reported. In conclusion earlier onset and more prolonged illness lead to poorer results at tests. To precise the impact of the different variables a regression analysis was done to determine the degree of influence of the relevant factor. Regression analysis shows that the impact of both factors years of suffering and age of onset on cognitive functions is significant and they can be used as predictors for cognitive impairment. Both factors influence in greatest extent the performance at TMT part B ($p < 0,001$; $R = 0,238$). Moreover the impact of years of suffering is greater than the influence of age of onset.

Scientific publications and presentations:

- Penchev M, Dzhebir G, Stoyanova V, et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients and study of DISC 1 genetic polymorphisms. World Congress of Psychiatric Genetics, October 12-16, 2014, Copenhagen, Denmark.

Contract 23-D/2013 Measurement of IL-1 β , IL-18 and Factors of the Metabolic Syndrome in

Gout

PhD student: Rada Nikolaeva Gancheva, MD

PhD supervisor: prof. Zlatimir Kolarov, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

RESULTS: In our study were included 70 patients divided into three groups. Gouty crisis (GC): 24 males and 2 females in a mean age 58.65 ± 9.69 years; Asymptomatic hyperuricemia (AH): 13 males and 11 females in a mean age 54.58 ± 18.26 years; Patients with activated osteoarthritis (OA): 5 males and 15 females in a mean age 59.50 ± 12.95 years. Between the three groups there was no significant difference in the mean age, ($p = 0.450$). IL-1 β in the groups was with low protein expression. GC were with significantly lower serum level of IL-18 in comparison with AH ($p = 0.014$) and OA ($p = 0.013$). The highest serum and synovial concentrations of IL-18 were in patients with a history of a cardiovascular event. On the other hand, GC were with significantly greater intima-media thickness in

comparison with AH ($p=0.001$) and OA ($p=0.027$). No correlation was found between synovial and serum level of IL-18 with the frequency of atherosclerotic plaques, intima-media thickness and the resistive index of common carotid arteries. As well no correlation was observed between the level of IL-18 with renal resistive index, glomerular filtration rate, serum level of uric acid and HOMA index. We consider that in patients with gout IL-1 β and IL-18 could not be used as biomarkers for metabolic and arteriosclerotic type vessel changes.

Scientific publications and presentations:

- Gancheva R, Kundurdjiev A, Ivanova M, et al. Assessment of cardiovascular risk in patients with gout by a complex multimodal ultrasonography. *Compt Rend Acde Bulg Sci.* 2014;67(9): 1301-09.
- Gancheva R, A Kundurdjiev, T Kundurdjiev, et al. Ultrasonographic examination of kidneys, heart and carotid arteries in patients with gout". First International Conference on pathogenesis and treatment of gout, Paris, March 14-15, 2014.

Contract 12-D/2013 Contemporary serological methods for diagnostics of Gluten-Sensitive Enteropathy and optimizing the diagnostics of Dermatitis Herpetiformis in elderly patients

PhD student: Tsvetelina Veselinova Velikova, MD

PhD supervisor: Prof. Iskra Altankova, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of medicine, Dept. of Clinical laboratory and Clinical Immunology

RESULTS: Celiac disease (CeD) and dermatitis herpetiformis (DH) share common immunologic features. We assessed the serum levels of anti-tissue transglutaminase (anti-tTG), anti-deamidated gliadin peptides (anti-DGP), anti-actin (AAA), anti-gliadin antibodies (AGA) and cytokine IL-17A by performing ELISA and anti-tTG, AGA and anti-Sacharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) by immunoblot in 35 patients with CeD, 26 – with DH and 20 healthy persons. Anti-DGP antibodies showed highest diagnostic sensitivity, followed by anti-tTG and AGA within the CeD and DH group. The average serum levels of anti-tTG, anti-DGP, AGA, AAA and IL-17A were at significantly higher levels in patients with CeD and DH compared to healthy persons, which stayed below the cut-off value ($p<0.05$). ROC curve analysis revealed the excellent performance of anti-DGP, anti-tTG and AGA in diagnosis of CeD (AUC 1.000, 0.994, 0.992 respectively, $p<0.001$) and DH patients. All tests showed good to excellent correlation to each other ($r = 0.5\div 0.9$, $p<0.01$). We found also that the cytokine IL-17A is higher in patients with no decrease of antibodies after at least 6 months of gluten-free diet compared to patients with decreased antibodies after diet. Testing of a panel of immunologic parameters could be employed with advantages in diagnose process of CeD and DH patients.

Scientific publications and presentations:

- Velikova T, Z Spassova, E Ivanova-Todorova, et al. Altankova. Contemporary concept on basic aspects of gluten-sensitive enteropathy in elderly patients. *Bulg Med J* 2014;VII(1):33-8.
- Velikova T, Z Spassova, K Toumangelova-Yuzeir, et al. Serological update on celiac disease diagnostics. Falk Symposium 193: Celiac Disease and other small bowel disorders, 5-6.09.14, Amsterdam/The Netherlands. Poster №104:

- T Velikova, E Ivanova-Todorova, K Tumangelova-Yuzeir, et al. Immunological diagnostics of Dermatitis Herpetiformis. IV National Congress of Immunology – 2-5.10.2014, Varna.
- T Velikova, Z Spassova, E Ivanova-Todorova, et al. Antibodies against deamidated gliadin peptides in diagnostics of celiac disease. MD Magazine 2014;6(84):104-6.
- Vassileva S, Velikova T, Drenovska K, et al. Immunoserological Diagnosis of Dermatitis Herpetiformis: Testing for Autoantibodies Associated with Celiac Disease in 26 Patients from Bulgaria. 23rd World Congress of Dermatology – Vancouver 2015.

Contract 22-D/2013 Association of polymorphisms of TLR4 and PPARG candidate genes with ethiology of Type 2 diabetes mellitus and LADA and their chronic complications in Bulgarian patients.

PhD student: Emanuela Tsvetkova Zaharieva

PhD supervisor: Prof. Zdravko Kamenov, MD, PhD, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: Treating diabetes as a state of chronic subclinical inflammation imposed seeking of polymorphisms in genes, encoding immune answer major participants, as factors in pathogenesis of diabetes itself and its chronic complications. Toll like receptors 4 (TLR4) and Peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR gamma) have a leading role in inflammation, responsible for insulin resistance, atherosclerosis and microvascular damage of oxidative stress and advanced glycation end products. The current project included 117 cases of type 2 diabetes, 14 cases of LADA, 30 cases of prediabetes and 51 controls. We determined the genotype for Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms for *TLR4* gene and Pro12Ala polymorphism for *PPARG2* gene. We did not find a statistically significant difference in the presence of these polymorphisms in patients with T2D, LADA or prediabetes compared to controls. Chronic diabetes complication did not show to be dependent on presence of Thr399Ile and Pro12Ala. Asp299Gly however is associated with a higher risk for diabetic retinopathy (OR=7,03, 95% CI = 1,33-37,16, p=0,021). This makes it a candidate for predicting such a severe disabling complication of diabetes.

Contract 27-D/2013 Methodology of creating and conserving tumor tissue samples for investigating the prognostic and predictive factors for breast cancer patients

PhD student: Mariela Borisova Vasileva M.D.

PhD supervisor: Prof. George Todorov MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of surgery

RESULTS: The created tissue bank contains samples from 31 female and one male patient. Patients were diagnosed and/or treated for the period of time from July 2013 until February 2014 in the Department of surgery, Aleksandrovska University Hospital and the Department of surgery, Tsaritsa Yoanna University Hospital. The average age of the patients is 58,6 years (min 32, max 84). We investigated the presents of multifocal and bilateral lesions, the early beginning and the molecular

classification as negative prognostic factors for breast cancer patients. In 9 patients we found multifocal lesions and in 4 patients – bilateral. We had two patients with early beginning on 32 and 34 years respectively. In both of them early beginning was associated with other factors of poor prognosis. The triple negative breast cancer was observed in 4 patients also in association with other negative prognostic factors as male sex – the only one man in the trial had this type of breast cancer. It was also associated with early dissemination of the process - two of three patients with triple negative breast cancer had metastasis at the time of diagnosis. On 23 of July 2014 three of patients in the trial are dead; two of them had triple negative subtype. Creation of this tissue bank builds the basis of the future development of science in the field of breast cancer.

Scientific publications and presentations:

- Vasileva M, Sedloev T, Angelov K, et al. Methodology of creating and conserving tumor tissue samples for investigating the prognostic and predictive factors for breast cancer patients. National congress of surgery. Sofia. 23-26.10.2014

Contract 34-D/2013 Investigation of HPV infection frequency, virus genotypes distribution and HPV induced clinical changes in pregnant

PhD student: Sasho Ivanov Georgiev, MD

PhD supervisor: Prof. Viktor Zlatkov, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Obstetrics and Gynecology

RESULTS: Human papilloma virus among the common sexually transmitted infections and immune response is the main factor for disease progression or regression. The immunosuppressed state during pregnancy alters the course and consequences of the genital high risk HPV infection and could affect cytological findings, miscarriage and preterm birth frequency. HPV infection prevalence in pregnant women is higher than in non-pregnant women and varies in wide ranges. In current study we established high frequency of highrisk HPV infection among pregnant women in Bulgarian population (34%) with prevalent HPV genotype 16. Our results confirm the high frequency of HPV infection among young pregnant women aged less than 25 years, but high rate of HPV positive patients is also found in the group of 31-35 years. We found HPV induced clinical changes during the pregnancy using cervical cytology analysis of first trimester and postpartum samples. Abnormal cytological findings (PAPIII) increased substantially after delivery (from 11% to 53%) which is mostly due to progressive cellular changes in HPV16, HPV 31 positive patients and in coinfecting patients. This study demonstrates high frequency of highrisk HPV infection among pregnant women in Bulgarian population with prevalent HPV genotype 16 and progression of clinical findings from cervical cytology.

Scientific publications and presentations:

- Georgiev S, V Zlatkov. Investigation of HPV infection frequency, virus genotypes distribution and HPV induced clinical changes in pregnant. Frequency of mother-to-child virus transmission. Medical Journal, June 2014, p68-71.

Contract 9-D/2013 Prevalence of mutations of CYP21A2 among relatives of Bulgarian patients with congenital adrenal hyperplasia**PhD student:** Antoaneta Yordanova Kostova**PhD supervisor:** Iva Stoeva**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pediatrics

RESULTS: Twenty eight children were diagnosed with congenital adrenal hyperplasia by neonatal screening program (April 2010- October 2014). The diagnosis was verified by molecular genetic analysis in 24 children. In 12 first-line family members were also tested–26 parents and siblings. The patients with analysed relatives did not differ significantly from the overall group by sex ratio (boys:girls 1.75:1) and clinical forms (salt wasting:simple virilising (2:1). The Bulgarian families prevailed over other ethnic groups (2:1). Two of the female participants in the study had clinical signs of hyperandrogenism: hirsutism and menstrual irregularities in one case and premature pubarche in the other. All the analysed family members had heterozygous mutations in the *CYP21A2*. In four cases more than one mutation in one allele were identified. A total of 10 mutations were found, including one unpublished so far: c.334G> Ap.Asp112Asn. The mutation is heterozygous in the parent and the child. Its functional activity and clinical significance is yet to be evaluated. The most prevalent mutations were: splice site c.293-13A / C> G in intron 2 (allele frequency 37.5%), large deletions (allele frequency 14%), missense c.92C> T, p.Pro31Leu in exon 1 (allele frequency 37.5%). Genetic counseling was recommended to all the analysed family members.

Scientific publications and presentations:

- Stoeva I, Kostova A, Dineva G, et al. The 17 α -hydroxyprogesterone (17OHP) neonatal screening in Bulgaria 2010-2012. *Horm Res Paediatr.* 2013; 80(suppl1): 203-204.
- Stoeva I, Dineva G, Kirov A, et al. Genotype-Phenotype Correlations in Bulgarian Patients with c.293-13A/C>G Splice Mutation of 21CYP21A2 Picked up by Neonatal Screening (NS).- *Horm Res Paediatr.* 2014; 82(suppl 1):325.
- Kostova A, Stoeva I, Kirov A, et al. Homozygous c.923dupT Combined with Heterozygous c.334G> CYP21A2 Mutation: a Case report from the Bulgarian CAH Screening Programme. *Horm Res Paediatr.* 2014; 82(suppl 1):328-329.
- Todorova A, Kirov A, Stoeva I, et al. CYP21A2 Mutation Spectrum in Bulgarian CAH Patients. *Horm Res Paediatr.* 2014; 82(suppl 1):326.
- Dineva G, Stoeva I, Kirov A, et al. Four Years Experience of CAH Newborn Screening and CYP21A2 Genetic Testing in Bulgaria. 9th ISNS European Neonatal Screening Regional Meeting 12-15th October 2014, Birmingham, Programme and Abstracts P20.

Contract 14-D/2013 Dependence of pubertal status and gender on some bone turnover markers in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus**PhD student:** Olga Toshkova Slavcheva, MD**PhD supervisor:** Ass.Prof. Maia Konstantinova, MD, PhD**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Endocrinology

RESULTS: We found the following height and weight standart deviation scores (SDS) for the patients: $0,192 \pm 1,260$ и $-0,095 \pm 1,044$ (Stanimirova); $-0,126 \pm 1,165$ and $-0,095 \pm 0,95$ according to CDC standarts. Two of the examined bone markers have significant correlations with the anthropometric measurements: beta cross laps and: height ($r=-0,153$, $p=0,043$), weight ($r=-0,246$, $p=0,001$) and BMI ($r=-0,306$, $p=0,000$); IGF-1 and: height ($r=0,450$, $p=0,000$), weight ($r=0,474$, $p=0,000$) and BMI ($r=-0,416$, $p=0,000$). SDS for the following markers were calculated: for IGF-1 $SDS=-0,437 \pm 2,501$; for osteocalcin $SDS=1,762 \pm 0,84$; for beta cross laps $SDS=-1,143 \pm 0,61$. Metabolic control has complex negative influence over bone turnover expressed via a bone formation marker (osteocalcin $r=-0,355$, $p=0,000$) and a bone resorption marker (beta cross laps $r=-0,221$, $p=0,004$). In this case the influence over bone turnover of the age cannot be excluded. Diabetes duration, insulin dose and pH do not influence the examined bone turnover markers. The mean 25(OH)vitD level among patients is $33,59 \pm 11,80$ ng/ml and $34,997 \pm 11,14$ ng/ml among healthy controls, $p>0,05$. The processes of growth and development in type 1 diabetes patients are not compromised. They do not have any significant changes in bone turnover markers. The importance of metabolic control over bone turnover is confirmed.

Contract 30-D/2013 Application of the Competitive genome hybridization in delineating the etiology of congenital hypopituitarism in association with ACTH deficiency, eye, bone, and urogenital anomalies

PhD student: Ani Valentinova Aroyo, MD

PhD supervisor: Assoc. Prof. Iva Stoeva, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Screening and functional endocrine diagnostics

RESULTS: Competitive genome hybridization (arrayCGH) is a highly efficient molecular-cytogenetic method for detection of small chromosomal aberrations with high resolution. Patients with a complex phenotype and unknown etiology are suitable candidates for arrayCGH. Two patients with hyposomatotropism and associated extrapituitary abnormalities without mutation in HESX1, SOX2 and SOX3 participated in the study. Patient 1, boy at the age of 14.56 years with cleft palate, mutism, partial IGH deficiency, was proved to carry a duplication in $chr7:(q11.23q11.23)(72366111-75663082) \times 3$ [hg19]. A known 17q11.23 microduplication syndrome with 87% overlap is found in this region. The reported phenotype is also with almost a 100% overlap. Until now there are no described Bulgarian patients with this syndrome. There are about 50 cases worldwide and this is the first one to have hypopituitarism. Patient 2, girl at age of 17.16, with SOD, optic nerve hypoplasia, nistagm, midline defects, GH and TSH deficiency, was found to have deletion in $chr17:17q21.31(44188501-44787179) \times 1$ [hg19]. There is a known 17q21.31 microdeletion Koolen-De Vries syndrome in this region. The main pathogen KANSL1 is deleted in the patient. There is a partial overlap of the phenotype – no intelligence impairment in the patient, but most of the symptoms can be due to the Koolen-De Vries syndrome. This is the first described patient with 17q21.31 microdeletion syndrome associated with SOD.

Contract 35-D/2013 Determination of atopic status and exhaled breath temperature as a diagnostic tools for monitoring the airway inflammation and asthma control in children**PhD student:** Snezhina Mihaylova Lazova, MD**PhD supervisor:** Prof. Penka Perenovska, MD, PhD**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of medicine, Dept. of Paediatrics

RESULTS: The most common risky for exacerbation / hospitalization allergens in children with asthma (BA) are D. pteronyssimus, grass pollen, followed by D. farinae, Alternaria alt. and cat. In children with allergic rhinitis (AR) and positive specific IgE to dust mites and Alternaria alt. was found a higher percentage of nasal eosinophils compared to children without symptoms of AR and negative specific IgE. The presence of allergy to tree pollen and house dust mites (birch, d. pteronyssimus. And d. farinae) is a risk factor for more difficult to achieve asthma control. Children with symptoms of AR show with high probability a positive result from Phadiatop and positive IgE against D. pteronyssimus, greater probability to get exacerbations on contact with an allergen and often have limited physical activity. It was found a higher incidence of positive IgE against potato and carrot in children with positive aeroallergens, probably due to cross-reactivity with grass / tree pollen. Precise detection of the allergen could help not only in maintaining better control in SA patients using avoidance technique, but also in designing a recommendation plan in patients who are unable to be tested. Children with poor control of asthma and those with AP tend to have a higher value of EBT compared to well-controlled patients and those without symptoms of AR.

Scientific publications and presentations:

- Petrova G, Lazova S, Papochieva V et al. Allergic rhinitis prevalence and impact on asthma control therapy in children. *Allergy* 2014;69(S99):546
- Petrova G, Lazova S, V Papochieva et al. Allergic rhinitis does it have an impact on controller asthma therapy choice *Eur Respir J* 2014;44(Suppl. 58):1168
- Lazova S, G Petrova, D Miteva, et al. Small airway indices, bronchodilator response and asthma control in children. *Eur Respir J* 2014;44(Suppl. 58):3516
- Lazova S, Petrova G, Miteva, D et al. Severe asthma and allergy – should we look for the allergens. *Clin Transl Allergy*. 2015; 5(Suppl 2): P16
- Lazova S, Petrova G, Miteva D et al. Severe asthma and allergy– allergen significance. *Science Pulmology* 2014;9(4).
- Lazova S, Perenovska P, Petrova G et al. Bronchodilator response and small airway indices in asthmatic children, *Pediatric Allergy and Asthma Meeting (PAAM 2013)*, 17-19 Athens, Greece.
- Petrova G, Lazova S, Papochieva V, et al. Allergic rhinitis prevalence and impact on asthma control therapy in children, *The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Annual Congress 2014*, Copenhagen, 7–11 June
- G Petrova, Lazova S, V Papochieva et al. Allergic rhinitis does it have an impact on controller asthma therapy choice, *European Respiratory Society (ERS) International Congress 2014*, Munich, Germany, 6-10 September

- Lazova S, G Petrova, D Miteva et al. Small airway indices, bronchodilator response and asthma control in children, European Respiratory Society (ERS) International Congress 2014, Munich, Germany, 6-10 September
- Lazova S, Petrova G, Miteva D et al. Severe asthma and allergy – should we look for the allergens, 2-nd International Severe Asthma Forum (ISAF 2014), 13-15 November 2014, Athens, Greece
- Lazova S, Petrova P, Miteva D et al. Bronchodilator response and small airway indices in asthmatic children, Jubilee Scientific Conference "135 years Hospital Alexandrovska" October 31, 2014, Sofia, University Hospital "Aleksandrovska", auditorium "Yanko Dobrev"

Contract 5 -D/2013 Role of Extracellular Superoxide-dismutase and the Genetic Polymorphism R213G for Gender-Related Differences in Acute Coronary Syndrome

PhD student: Nia Emilova Semerdzhieva

PhD supervisor: Stefan Denchev, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Diseases

RESULTS: In characteristic for female gender way the higher testosterone levels correlate with the elevated ecSOD activity in acute coronary syndrome (ACS). Oxidative stress is a specific for female sex factor for left ventricular remodeling following ACS. The deficiency in ecSOD activity in the acute and chronic phase of coronary syndrome has prognostic significance in women – it is associated with higher rate of rehospitalisations, revascularisations and of all ischaemic complications a year after ACS. The lower ecSOD activity in the acute phase of coronary syndrome determinates higher one-year rate of rehospitalisations independent of gender. R213G polymorphism is associated with the risk of acute coronary syndrome occurrence. female carriers of R213G have higher plasma ecSOD activity. R213G determines the risk of ischaemic complications (ischaemic –driven rehospitalisations, revascularisations, recurrent ACS, ischaemic stroke) in the one-year follow-up period after ACS.

Scientific publications and presentations:

- Semerdzhieva N, S Denchev, R Abrashev, et al. Characteristics of acute coronary syndrome in women: oxidative stress and myocardial damage. Health Bg 2014;12(4):14-22.
- Semerdzhieva N. Steroid hormones and gender-related characteristics of acute coronary syndromes. XIV National Congress of Cardiology. Varna, 2-5 Oct 2014
- Semerdzhieva N. Steroid hormones and gender-related characteristics of acute coronary syndromes. XIV National Congress of Cardiology. Varna, Zlatni Piasaci. Bulgarian Cardiology 2014; Suppl.1; P-2.5: 18.
- Semerdzhieva N, S. Denchev, A.Cakova, M. Stoicheva. Steroid hormones in acute coronary syndrome. Medical Review Journal, 2015, 51 LI (2) 26-33

Contract 11-D/2013 Evaluation of cardiovascular burden in chronic kidney disease patients**PhD student:** Toni Georgiev Velikov, MD**PhD supervisor:** Prof. Asen Goudev, MD, PhD, DSci**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of medicine, Dept. of Emergency Medicine,**RESULTS:** In our study we have evaluated 80 patients – 20 on chronic hemodialysis, 20 with chronic kidney disease, 20 with arterial hypertension and 20 healthy people. To achieve our goals we have used several methods such as ELISA of MMP 7 & MMP10, sphygmocor for arterial stiffness, echocardiography and intima media thickness. Serum levels of the two MMP were higher in CKD patients on hemodialysis but only MMP10 levels have reached significance. Increased arterial stiffness is expected in patients with arterial hypertension and with deterioration of renal function which was confirmed by our and many other studies. Echocardiography is a reliable method for monitoring progression and therapeutic effect, having in mind that there is deterioration of several of the observed parameters.**Contract 18-D/2013 Expression of IGF- 1R in colon polyps with different degrees of dysplasia, and its role in the pathogenesis of colorectal cancer****PhD student:** Liuben Mitkov Milatchkov**PhD supervisor:** Rosen Nikolov**Organization unit:** MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine**RESULTS:** Currently, it is assumed that in the majority of cases, colorectal cancer (CCR) is developed on the basis of pre-existing colon polyps. Insulin-like growth factors, IGF-I and IGF-II, together with their receptors, IGF-IR and IGF-IIR, form a coherent system responsible for growth and cell division. In this retrospective study involved a total of 50 patients whose colon biopsies were taken in Gastroenterology Clinic of the University Hospital " St. Ivan Rilski " Sofia. IGF-IR positive expression was detected in 80% of cases of colorectal cancer. There was no statistically significant correlation between increased expression of IGF-IR in colorectal carcinoma cells and the age and sex of the patients as well as tumor localization. In all hyperplastic, IGF-IR expression was negative, whereas the expression of IGF-IR in all tubular adenomas with low-grade dysplasia of epithelium as well as in those with high grade intraepithelial dysplasia was found positive. $\frac{3}{4}$ of inflammatory bowel disease (IBD) with disease activity were immunohistochemically positive for IGF-IR. Assessment of the number of cells with positive immunohistochemical reaction for IGF-IR can have important contribution in the treatment of colorectal cancer and blocking carcinogenesis in precancerous adenomas with various degrees of epithelial dysplasia as well as in IBD.**Contract 19-D/2013 The role of disbiosis and bacterial translocation in the pathogenesis and progression of chronic liver disease. Effect of probiotic treatment on the activity and severity of chronic liver disease****PhD student:** Dr Lyudmila Vladimirova Kancheva

PhD supervisor: Prof. Rossen Nikolov, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: The highest LPS values were observed in the group of HBV patients and the highest systemic inflammatory activity – among the NASH patients. We found a correlation between the hsCRP and the values of GGT and BMI. In the NASH group there was a strong correlation between LPS and insulin values. We also found a correlation between the BMI and the systemic inflammation. In the viral hepatitis group there was an inverse correlation of the inflammatory activity and the viremia, which might be due to the limited number of patients. Among the HBV patients there was a correlation of the inflammatory activity, glucose and GGT values. The correlation between LPS and the inflammatory activity did not reach statistical significance. The results correlate with the available literature data. Probably due to the limited number of patients and the use of only a few inflammatory markers we didn't find a direct correlation between the bacterial translocation and the systemic inflammatory activity. A larger number of patients and markers might enrich the knowledge in the field of intestinal flora influence on chronic liver disease.

Contract 20-D/2013 Dynamics of quantitative HBsAg in patients with chronic HBV infection during the course of standard antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs

PhD student: Nina Stoyanova Nikolova

PhD supervisor: Lyudmila Vladimirova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine

RESULTS: The aim of our study was to follow the dynamics of quantitative HBsAg during the course of standard antiviral therapy with nucleos(t)ide analogs and the link with virological and biochemical characteristics. We followed 20 consecutive patients with chronic HBV infection (16 men and 4 women), mean age 45 years undergoing standard antiviral therapy with NA. Our results showed that the baseline levels of HBsAg were significantly higher in patients with HBe (+) chronic HBV infection than in HBe (-) patients ($P=0,002$). The production of HBV proteins and HBV DNA replication run through different molecular pathways, either parallel or dissociated, as it can happen during anti-HBV treatment with oral nucleos(t)ide analogues. We have found also a later decrease HBsAg levels HBe (-) in patients, compared to HBe (+) patients. Maybe it's related to the different immune phases of HBV infection at the start of anti-viral therapy. We found a correlation between basal HBsAg and HBVDNA ($r=0.589$; $p=0.006$). But no correlation was found between the stage of fibrosis and HBsAg levels. Statistical difference was found between baseline qHBsAg and levels on the 12th months of NA therapy. Maybe a monitoring of 6 or 12 months is sufficient in patients on NA therapy.

Contract 36-D/2013 Recording the occlusal relationships in the distal part of the dental arch in patients with dento-alveolar deformities

PhD student: Iva Antonova Djorova

PhD supervisor: Prof. Laura Andreeva-Gurgurieva, MD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of dental medicine, Dept. of Orthodontics

RESULTS: We created a method for investigation of the occlusal relationships in the distal part of the dental arch in orthodontically treated patients with dento-alveolar deformities using the T-Scan system. To qualify the cusp-fossa relationships, we explore these contacts in different positions of the lower jaw including centric occlusion bite, right lateral excursion bite, left lateral excursion bite, protrusive bite and centric relation. We made these main five movies to illustrate the different ways the patients bite and the changes of the occlusal relationships. Three records of each patient were made for better accuracy. The methodology has five important steps and they should be performed for accurate registration of the bite. Although all patients had orthognathic occlusion in all three planes due to the orthodontic treatment (Angle class I, normal overbite and overjet and normal cusp-fossa contacts in the posterior region), some of them fails to the concepts for ideal occlusion specified by the gnathology and occlusodontology: contacts with higher force than the normal one, preliminary tooth contacts, improper anterior guidance with contacts on the balancing side.

Scientific publications and presentations:

- Djorova I, Andreeva L. Methodology for studying the occlusal relationships with the T-Scan system. Third Scientific Congress of Bulgarian Dental Association, 23-24 November 2013, Sofia, Bulgaria, p.47-52
- Chakalov I, Djorova I, Ivanova P et al. Static and dynamic occlusal registration methods. Orthodontic review 2014;16(1):16-22
- Djorov A, Djorova I. Maxillary and bimaxillary orthognathic reconstructions. Third Balkan Congress of OMFS, 24-27 April 2014, Ohrid, Macedonian
- Djorova I, Andreeva L. Determination of the occlusal contacts in the finishing phase of the orthodontic treatment using the T-Scan system/poster/. 90th Congress of the European Orthodontic Society, 18-24 June 2014, Warsaw

MEDICO-SOCIAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2012”

Contract 28-D/2012 Comparative medico-social study of workers at high occupational risk at Varna port 2009-2011

PhD student: Lidia Ilieva Hristova, MD

PhD supervisor: Prof. Nevena Tzacheva-Hristova, MD, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Public Health, Dept. of Occupational Health

RESULTS: The research is a part of a PhD thesis for a creation of a unified methodology for a risk assessment among employees at high occupational risk. It is necessary due to the good occupational health practice requirements in comparative assessments and analyses. The methodology has used the algorithm of the objective follow up of the health status of employees. The results were compared with the risk assessment and the health promotion effects at the workplaces. Determinants of the occupational health among employees at high risk at Varna port for 3 years period /2009-2011/ were identified based on the objective morbidity data, point prevalence and permanent disability data. The health status of workers was monitored by observation of the diseases caused absence of work, data of

the performed periodic check up exams, and risk perception data obtained by a EUROSTAT questionnaire about workplace conditions and work ability. High morbidity rate was registered among 1700 employees. The specific structure of the diseases was revealed for the temporary disability data and for the point prevalence. A medico-social comparison for the three years period was done between the registered health status of employees at high risk and the working conditions.

Scientific publications and presentations:

- Hristova L. Study on the occupational impairments from the personal register of the occupational diseases in Bulgaria for 10 years period. Health politics and management, 2013;13:6-10.
- Hristova L, H Filipidou, N Tsacheva. Comparative Medico-Social Study of Morbidity Rate in Workers in High-Risk Occupations at Varna Port (2009 – 2011) 21 Solun, 1- 4, 11, 2012;

Contract 16-D/2012 Study of possibilities and evaluation of factors affecting reporting of adverse drug reactions from non-patients

PhD student: Hristina Viktorova Lebanova

PhD supervisor: prof. Ilko Getov, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of pharmacy, Dept. of Social Pharmacy

RESULTS: Since July 2012 patients, consumers and caregivers can report adverse drug reactions (ADRs) directly to pharmacovigilance centers in European Union. Their potential for active participation in the pharmacovigilance system should be explored. The aim of the study is to assess non-patients' level of knowledge of adverse drug reactions and identify the main factors influencing their potential for participation in the adverse drug reactions reporting system. 211 participants were interviewed (response rate 83%), 65% female and 35% male with mean age 40.82 years. 152 persons (77.2%) claimed to be familiar with the nature of adverse drug reactions. The main sources of information are patient leaflets (64.5%), physicians (40.1%) and internet (27.6%). Participants with chronic diseases had a higher level of knowledge of adverse reactions and previous experience with ADR reporting system. 79% of the respondents did not know that they could report directly adverse drug reactions. However the preferred recipients of adverse reactions reports are physicians (83.8%). Only 22% claimed that they do not need additional information for ADRs. Patients and non-patients in Bulgaria are not familiar with adverse drug reactions reporting system. There is need of further educational campaigns to stimulate awareness and quality reports.

Scientific publications and presentations:

- Lebanova H, Getov I. Review of opportunities and evaluation of factors influencing reporting of adverse drug events by patients. II Scientific Symposium of the University of Belgrade – Faculty of Pharmacy Symposium “Health outcomes and social pharmacy”. Belgrade, Serbia, September 14th 2012, 98
- Lebanova H, Getov I. Patients' Knowledge of ADR in the Eve of the New European Pharmacovigilance Legislation. 12th ISoP Annual Meeting in Cancun, Mexico, 30 October – 2 November 2012. Drug Safety 2012, 35(10):894.

MEDICO-SOCIAL AREA „YOUNG SCIENTIST 2013”

Contract 24-D/2013 Spiritual dimensions of care applied in Hospital for Active Treatment

PhD student: Assistant Petia Atanasova Asparuhova

PhD supervisor: Prof Penka Mariniva

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Public Healthcare – Sofia, Dept. of Health Care

RESULTS: Spiritual dimensions of health care deal with functioning of human beings in the field of philosophy of life and religion, including the question of the meaning of human life and are essential to the profession of medical professionals. The study conducted in the following four hospitals - NSOH "Darvenitsa" – Sofia, Hospital for Active Treatment „Dr. Stamen Iliev" JSC - Montana, Hospital for Active Treatment "Ruse" Ltd. and University Hospital "Georgi Stranski"- Pleven and the results obtained, give reason to believe that spiritual care is special, distinctive, but compulsory feature of conventional health care in addressing the core issues in medical practice. The study found that patients and their families have a need for this type of care. Respondents define spiritual care as part of holistic care that is not fully used in healthcare. Despite the positive impact in lives of sick people, the spiritual dimension of health care is neglected in the field of medical specialist, and thus not giving the health care the necessary holistic essence. The substantial complexity in establishing and maintaining of accurate and organized ethically-bound relations between patients and caregivers in the field of spiritual care gives basis for better knowledge and training of health professionals. In this connection, the results are grouped in conclusions and recommendations.

Scientific publications and presentations:

- Marinova P, P Asparuhova. Training in spiritual care - an important factor in the quality of health care. Proceedings "European ethical standards and Bulgarian Medicine", 9th National Conference on Ethics with international participation. Sofia, 2014, pp. 330-335.
- Asparuhova P, P Marinova. Spiritual care - part of holistic care in supporting patients and their families. Proceedings "European ethical standards and Bulgarian Medicine", 9th National Conference on Ethics with international participation. Sofia, 2014, pp. 471-475.
- P Asparuhova, P Marinova. Teamwork in providing spiritual care in clinical conditions. Health care, 2014;2.

Contract 31-D/2013 Organizational aspects of health care in rehabilitation hospitals

PhD student: Pavlinka Petkova Dobrilova

PhD supervisor: Prof. Galina Chaneva, MD,

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Public Health, Dept. "Health Care"

RESULTS: An survey of nurses and patients in five rehabilitation hospitals in the country, they are aware of problems in the organization and delivery of health care by nurses with a focus on medical-pedagogical and medico-social nursing functions. Developed an analytical approach to determine care needs of patients in hospitals for rehabilitation. Presented a methodology for practical application of

planning nursing care for chronically ill patients during rehabilitation. Created methodical approach for assessment and analysis of quality of care in hospitals for rehabilitation. This is an organizational approach to improve nursing activities mainly in two aspects: medical-pedagogical and medico-social nursing functions, and will increase the efficiency and quality of rehabilitation process for each patient.

Scientific publications and presentations:

- Dobrilova P. Analysis needs nursing care for patients with chronic diseases. Nursing. 2014, 1:10-15
- Dobrilova P, Chaneva G. Awareness of patients with chronic diseases on rehabilitative care. Ninth National Conference with international participation on ethics entitled: "European ethical standards and Bulgarian medicine." Sofia. 25-26 October 2013 413-417

Contract 38-D/2013. Innovative approaches in the education of X-ray technicians.

PhD student: Petranka Ivanova Gagova, extramural PhD student

PhD supervisor: Prof. Theodor Popov, dp, MU – Sofia, Faculty of Public Health

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Public Health, Department “Medical pedagogy”

RESULTS: It is established from the performed research that the education of X-ray technician students in the whole country meets the requirements of higher education. The teachers have the necessary qualifications and are well prepared to implement innovative approaches for education. The opinion of 28 X-ray technician students in second year was studied by using a model of hand for injection technique. It is understood from their answers that most of the teachers use modern methods for teaching and visualizing the educational content. 75% of the students were categorical that the posters, X-ray images, diagrams, algorithms and other visual aids provided during the practical training contribute to an improved perception of the educational content and the other 25% answered “partially”. Our observations showed that the trainees had not received enough practical exercises for venous manipulation. This raised the question “How to improve the practical training in this sphere?” to the teachers. 71,4% of the students answered that the availability of this model helps them to acquire more practical experience, 17,9% reckoned that the benefit is “partially” and 10,7% did not think that the new acquisition is useful. 71,4% of the respondents reckoned that their teachers successfully implement innovative approaches in education, 25% answered “partially” and only one (3,6%) did not consider that such approaches were implemented.

Scientific publications and presentations:

Publications:

- Mitova T, T Dzherikarova, P Gagova. Analysis of the assessment of X-ray technician students of the training in “Fundamentals of the imaging diagnostic. Radiographic methods.” 32-th Scientific Technical session INGA Contact 2013, Oct. 2013, TEMTO Sofia
- Gagova P. Comparative analysis of the Curricula for education in Specialty “X-ray technician” in the Medical Colleges on the territory of the Republic of Bulgaria. 32-th Scientific Technical session INGA, Contact 2013, Oct. 2013, TEMTO Sofia
- Gagova P. Increasing of the quality of practical skills for intravenous manipulation of X-ray technician students by appliance of innovative approach in their education. Twelfth National Scientific Session for students and teachers, Pleven, 10 – 11 Oct. 2013, p. 41 - 44

- Gagova P. Education of medical workers – X-ray technicians and requirements for their training in Bulgaria, Proceedings of works of the participants at The Fifth International Scientific-practical Conference “Actual problems of education and society”, Yaroslavl, 16 May 2014, p. 64-66
- Gagova P, Boninska N, Yovchev D, et al., Realization of graduated students – X-ray technicians from MK “J. Filaretova” and their assessment of their education. 33-th scientific-technological session of INGA, Oct. 2013
- Gagova P, Ivanova E, Dimitrova D, et al., Role of the medical and X-ray technicians for the laboratory and image diagnosis of the socially significant disease tuberculosis. 33-th scientific-technological session of INGA, Oct. 2013
- Gagova P, Boninska N, Yovchev D. The relationship of college training to professional behavior in the practice of the X-ray technicians, XV-th Congress of BAR, Sofia, 26-29.09.2013, p. 88
- Boninska N, Gagova P. Role of the mentor in the practical training of X-ray technician students. Second scientific conference of the society of ABHP at Military Medical Academy, Hisar, 27-29.09.2013, p. 36
- Gagova P. Increasing of the quality of practical skills for intravenous manipulation of X-ray technician students by appliance of innovative approach in their education. XII National Scientific Session for students and teachers, Pleven, 10 – 11 Oct 2013, p. 41-44
- Mitova T, Dzherikarova T, Gagova P. Analysis of the assessment of X-ray technician students of the training in “Fundamentals of the imaging diagnostic. Radiographic methods.” 32-th Scientific Technical session INGA, Sofia, October 2013
- Gagova P. Comparative analysis of the Curricula for education in Specialty “X-ray Technician” in the Medical Colleges on the territory of the Republic of Bulgaria. 32-th Scientific technical session INGA, Sofia, October 2013
- Boninska N, Gagova P. Place and role of ethic values for solving moral problems in the profession of X-ray technician. BEC 2014, Sofia 21-23 February 2014
- Gagova P. Education of medical professionals – X-ray technicians and challenges in their preparation in Bulgaria, V-th International Scientific-practical Conference “Actual problems of education and society”, Yaroslavl, 16 of May 2014, p. 64-66
- Tchacarski V, Gagova P, Boninska N. An evaluation of the education in radioprotection received by X-ray technician students in the Medical College “Y. Filaretova” – Sofia, International conference on radiation protection in medicine, 30 May – 2 June 2014, Varna, Bulgaria
- Gagova P, Boninska N, Yovchev D, et al., Realization of graduated students – X-ray technicians from MK “J. Filaretova” and their assessment of their education. 33-th scientific-technological session of INGA, Sofia, October 2013
- Gagova P, Ivanova E, Dimitrova D, et al., Role of the medical and X-ray technicians for the laboratory and image diagnosis of the socially significant disease tuberculosis. 33-th scientific-technological session of INGA, October 2013

**COMPETITION „STIMULATION OF SCIENTIFIC
RESEARCH IN AREAS OF EXCELLENT ACHIEVEMENT”**

2012 – 2013

STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH IN AREAS OF EXCELLENT ACHIEVEMENT 2012

Contract 1-S/2012 Pilot investigation of the conditions for occurrence of occupational allergy in exposure to formaldehyde among dental students, assistants and medical personnel involved in the process of education

Leading scientist: Prof. Angelina Kisselova-Yaneva, DDS, PhD, DSci

Research team:

- Assit. Prof. Maya Lyapina, MD
- Assit. Prof. Assya Krasteva – Panova, DDS, PhD
- Assit. Prof. Mariana Tzekova – Yaneva, DDS, PhD
- Assit. Prof. Maria Dencheva – Garova, DDS, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Oral and Image Diagnostic

RESULTS: In the present study we aimed and, for first time in Bulgaria, conducted a purposeful and complex (applying sociological, epidemiological, clinical, allergological and biostatistical methods) assessment of the conditions for occurrence of sensitization to formaldehyde (as an ingredient of some dental materials) in exposures during the practical training of dental students and in dental practice. A total of 139 persons were investigated - dentists - assistants, nurses and sanitarians, all directly engaged in the practical training of dental students, and students of dental medicine from Faculty of Dental Medicine at Medical University of Sofia with different in nature and duration exposure – from 3 and 4 year of training and pre-graduate trainees. For the first time in Bulgaria a comparative analysis and evaluation of the incidence of sensitization to formaldehyde and the health status of sensitized persons from all studied groups. No increased incidence of sensitization to formaldehyde among the occupationally exposed dentists - assistants, nurses and sanitarians was established. Pre-graduate trainees and dental students are groups at risk in terms of the irritant and sensitizing effects of formaldehyde on the skin. According to the obtained results concerning the incidence of subjective symptoms and clinically diagnosed pathology among individuals sensitized to formaldehyde, we suggest that a 'latent' sensitization with scanty symptoms occurs in the latter group of investigated individuals. Typical for dental practice is the exposure to numerous chemical irritants and allergens. The scientific results from the present study confirm the observations from previous reports that occupational exposure to formaldehyde could potentiate the sensitizing properties of other occupational allergens in dentistry. The incidence of concomitant sensitization to formaldehyde and to other basic chemical allergens in dental practice - methacrylic monomers was explored and evaluated for first time in the present study. High prevalence of double -sensitized individuals was found. Most vulnerable groups seem to be those with no-exposure and the shortest one – the one of the patients and students from 3-4 th year of training. Due to the ubiquitous presence of formaldehyde in the

environment we suppose a considerable role of non-occupational exposure for sensitization onset. These research results can serve as a basis for restriction of the environmental exposure to formaldehyde as well by relevant legal regulations. The scientific results of the study can serve as a theoretical base for practical application of adequate preventive measures in both occupational and environmental exposure in formaldehyde and the other chemical agents studied by us. All this would provide a better occupational, medical and socio - economical prognosis and objective health status in dental practice during dental medicine training.

Scientific publications and presentations:

- Lyapina M, Krasteva A, Dencheva M, et al. Prevalence and risk factors of occupational contact dermatitis to formaldehyde and glutaraldehyde and their co-reactivity in dental professionals. *International Journal of BioMedicine, IJBM* 2013; 3(2):84-89.
- Lyapina M, Krasteva A, Dencheva M, et al. Health risk assessment in exposure to formaldehyde in dental materials. *Cent Eur J Med.* 2013;9(2):332-338
- Lyapina M, Krasteva A, Dencheva M, et al. Comparative overall health status assessment of subjects with allergic contact dermatitis to formaldehyde and glutaraldehyde. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 2013; 27(6): 4297-4303
- Lyapina M, Krasteva A, Dencheva M, et al. Methacrylate and acrylate allergy in dental students. *Journal of IMAB* 2013; 19(4): 359-366.
- Lyapina M, Dencheva M, Krasteva A, et al. Multiple occupational sensitization in dental professionals and dental students allergic to formaldehyde and/or glutaraldehyde. *Journal of IMAB* 2013; 19(4): 439-450.
- Lyapina M, Krasteva A, Dencheva M, et al. Manifestation of allergic dermatitis after skin patch testing with dental materials staff (DMS-1000) series – a clinical case. 23rd Annual Assembly of IMAB. Varna, Bulgaria. 09 – 12 May 2013.

STIMULATION OF SCIENTIFIC RESEARCH

IN AREAS OF EXCELLENT ACHIEVEMENT 2013

Contract 1-S/2013 Micro- and macrovascular complications in patients with prediabetes**Leading scientist:** Prof. Zdravko Asenov Kamenov, DSci**Research team:**

- Antoaneta Gateva, MD, PhD
- Yavor Assyov, MD, PhD student
- Adelina Tsakova

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, University Hospital “Alexandrovska”, Clinic of Endocrinology, 1 George Sofiiski Str., 1431 Sofia**RESULTS:** In the present study we included 76 patients with mean age 50,7±10,7 years, divided into two groups – obesity without carbohydrate disturbances (n=38) and prediabetes (n=38).

We found similar levels of the markers of macrovascular complications in the two groups, although there was a tendency towards lower levels of LnRHI in patients with prediabetes ($0,58 \pm 0,26$ vs. $0,64 \pm 0,26$), where we found also a higher prevalence of endothelial dysfunction (60% vs. 38,9%). IMT showed a significant correlation to the age of the patients, systolic and diastolic blood pressure ($r=0,573$; $0,467$; $0,272$; respectively, $p<0,05$).

In patients with prediabetes we found a tendency towards higher NDS, VPT and risk for autonomic neuropathy. The autonomic neuropathy risk correlated with the markers of visceral obesity – BMI, waist circumference, WSR and fat% ($r=0,445$; $0,341$; $0,366$; $0,367$ respectively, $p<0,05$).

We didn't find significant differences in the studied biomarkers (irisin, osteoprotegerin, paroxonase, pentosidine, sCD40L, sRAGE and selenium) between the two groups. Paroxonase showed a good negative correlation to IRI 0 min ($r=-0,456$; $p<0,001$), BMI ($r=-0,278$; $p=0,022$), WSR ($r=-0,374$; $p=0,003$), WHR ($r=-0,339$; $p=0,018$) and waist circumference ($r=-0,458$; $p<0,001$). The levels of sCD40L were significantly higher in patients with insulin resistance ($6,4 \pm 3,7$ vs. $4,1 \pm 2,4$ ng/ml, $p=0,025$).

Contract 2-S/2013: Design, synthesis and acetylcholinesterase inhibitory activity of novel galantamine derivatives

Leading scientist: Prof. Irini Atanas Doytchinova, PhD, DSci.

Research team:

- Assist. Prof. Mariyana Atanasova, PhD
- Assoc. Prof. Ivan Dimitrov, PhD
- Assist. Prof. Georgi Stavrakov, PhD
- Assist. Prof. Dimitrina Zheleva-Dimitrova, PhD

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Pharmacy

RESULTS: Two series of 41 galantamine derivatives in total with AChE inhibitory activities expressed as IC_{50} values were selected from the literature and used to derive a relationship between docking scores and activities. The compounds were docked into the rhAChE (pdb code: 4EY6) by GOLD v. 5.1. The molecular docking protocol was optimized in terms of scoring function, radius of the binding site, presence/absence of water molecule inside and flexibility of the residues in the binding site. A good correlation between the docking scores and the pIC_{50} ($-\log IC_{50}$) values of the compounds was found ($r = 0.826$). Based on this relationship, several novel galantamine derivatives were designed and docked on the rhAChE using the optimized docking protocol derived previously. The top 5 best predicted compounds were synthesized and tested for AChE inhibitory activity. All of them were between 11 and 95 times more active than galantamine.

Scientific publications and presentations:

Contract 3-S/2013 The role of 15q13.3 chromosoe region microdeletions in West syndrome, *PCDH19* gene microdeletion in early infantile epileptic encephalopathy, type 9 and MEF2C genetic changes in atypical Rett syndrome patients

Leading scientist: Assoc. Prov. Albena Parvanova Todorova, PhD

Research team:

- Tihomir Todorov, PhD
- Andrey Kirov, PhD
- Savina Tincheva, PhD student
- Correspondence member, Prof. Vanyo Mitev, DM, DSci

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS: The research team successfully optimized method for MEF2C gene amplification. The implementation and performance of the targeted molecular-genetic analysis in the group of 40 epilepsy patients expand the clinical phenotype in atypical Rett syndrome patients (Henefeld type) In addition to the already well described phenotype a specific additional symptoms were described: lack of regress phase, lack of stereotypical hands movements and different psychomotor development delay in range from mild to severe form. The additional specific phenotype observed and described in our Bulgarian patients is precondition for more precise approach for diagnostic of CDKL5 associated Rett syndrome patients. The analysis in one West syndrome patient reveals a *CHRNA7* duplication, inherited from the asymptomatic father. The borders of the duplication were clarified through arrayCGH. Based on the already published data and the family results the duplication was not associated with the clinical symptoms of the patient. The present study showed that separate the epilepsy patients in different clinical groups based only on the clinical data is very difficult due to phenotype overlap. This demands the molecular genetic testing to be performed through large panel of genes in order to clarify the molecular-genetic bases of the epilepsy diseases.

Contract 4-S/2013 Research the needs of the population in active aged over 40 years and elderly population of the "Medical patronage at home" in Bulgaria

Leading scientist: Prof. Tzekomir Vlaikov Vodenicharov, MD, DSci

Research team:

- Prof. Magdalena Alexandrova
- Prof. Tihomira Zlatanova MD
- Assoc. Prof. Antinia Yanakieva, MD
- Alexandrina Vodenicharova, student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Public Health, Department of Health Policy and Management

RESULTS: Most of the patients who need a care prefer that care at home rather than in a stationary. The medical patronage at home" cover a basic medical care, care for the sick, respectively, for children or psychiatric care and housework. It takes place in the home environment or territory of residence of the patient. In particular, this type of service is the fact that the patient determine the type and quantity of services agreed with the doctor and the providers of this service. Activities delegated by the attending physician - specialist in his prescription and under his supervision. Care for the sick at

home challenges the nearby not only because they do not have the necessary qualifications and the lack of opportunity to be absent from the labor process for longer periods. Potential users have daily needs due to their health needs. The introduction of a care home environment is intended to provide additional treatment or maintain the health status of the patient. Furthermore, economic factors should not be underestimated in this case would reduce the cost of hospitalization in some clinical trials in which patients can be further treatment at home, and to improve the quality of life after the disease.

Scientific publications and presentations:

- Yanakieva A, Vodenitcharova A, Vodenitcharov Tz, et al. Benefits of the implementation of the service "medical home care", Proceedings of the Fifth International Scientific-Practical Conference "Actual Problems of Education and Society", Yaroslav 2014;1:333-336
- Yanakieva A, Vodenitcharova A, Krasteva A, et al. Management of the quality of medical home care, International scientific on-line journal „Science & Technologies”, Vol. IV, Number 1, 2014, Medical biology studies, clinical studies, social medicine and health care, Publish at <http://journal.sustz.com>, pp. 166–170
- Yanakieva A, Vodenitcharova A, Vodenitcharov Tz, et al. The need for reform and the introduction of care in the home environment - a model of after-care treatment, Jubilee scientific conference with international participation "Science and Education - Traditions and Future" 2-3.10.2014, Bulgarian Scientists Union, Kardzhali

Contract 5-S/2013 Investigation of the conditions for occurrence of occupational allergy in exposure to methacrylates among students of dentistry, students of dental technician school, assistants and medical personnel involved in the process of education

Leading scientist: Prof. Angelina Kisselova-Yaneva, DDS, PhD, DSci

Research team:

- Assit. Prof. Maya Lyapina, MD
- Assit. Prof. Assya Krasteva–Panova, DDS, PhD
- Assit. Prof. Mariana Tzekova–Yaneva, DDS, PhD
- Assit. Prof. Maria Dencheva–Garova, DDS, PhD
- Mariela Yaneva-Deliverska, PhD
- Margarita Vassileva, student
- Doncho Majlekov, student

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Oral and Image Diagnostic

RESULTS: In the present study we aimed and, for first time in Bulgaria, conducted a complex (applying sociological, epidemiological, clinical, allergological and biostatistical methods) assessment of the conditions for occurrence of sensitization to methacrylic monomers as an ingredient of numerous dental materials in exposures during the practical training of students of dentistry, students of dental technician school, and in dental practice. A total of 262 persons were investigated - dentists - assistants, dental technicians, nurses and sanitarians, all directly engaged in the practical training of students from Faculty of Dental Medicine and from the Medical College “Iordanka Filaretova” at the Medical University of Sofia, of with different in nature and duration exposure. For the first time in Bulgaria a comparative analysis and evaluation of the incidence of sensitization to and the health status

of sensitized persons from all studied groups. The sensitization rate to methacrylic monomers was high among all of the studied groups. The most common sensitizers among dental professionals are 2-HEMA and TEGDMA, among students of dentistry - TEGDMA, bis-GMA and 2-HEMA, and among students from dental technician school - TEGDMA, followed by MMA. Disturbing high incidence of sensitization to all investigated methacrylate monomers was observed among the control group, "leaders" being bis-GMA and THFDMA. We suggest a significant role of restorative composite materials in dental practice have for the occurrence of sensitization to methacrylic monomers. As a groups at risk of **cross-sensitization** to different methacrylic monomers could be outlined the control one and the one of dental students. According to our results, the most common cross-reacting allergen among dental professionals is bis-GMA. Lowest sensitization rate was observed among students from dental technician school. We assume an important role of composite restorative materials for its onset.

The leading role exposure to methacrylic monomers during the training in dental medicine and in dental practice regarding the incidence of subjective upper respiratory tract symptoms can't be categorically accepted. Factors contributing to manifestation of subjective symptoms from the skin include the duration of exposure, age and, especially among students - the lack of information and motivation to use adequate personal protective equipment when handling dental materials. Women appear to be a group at risk and in terms of irritative effects of methacrylic monomers. Such statement was not described in the available literature. Main factors contributing to the incidence of subjective cardiovascular and nervous system symptoms are stress, high psycho-sensory and psycho-emotional stress associated with teaching and practical work in dentistry. No increased incidence of recurrent infectious upper respiratory tract pathology as a possible immunotoxic effect of methacrylic monomers in the dental practice was established. However, a relationship between sensitization to glutaraldehyde and increase in its incidence could be suggested. Typical for dental practice is the exposure to numerous chemical irritants and allergens. The incidence of concomitant sensitization to methacrylic monomers and to another major allergen in dental practice - glutaraldehyde was explored and evaluated for first time in the present study. An increased incidence and risk of concomitant sensitization to glutaraldehyde and MMA, 2-HEMA and tetrahydrofurfuryl methacrylate in dental practice exposure was established. Exception is the group of students from dental technician school, among which exposure to glutaraldehyde is less presumptive. According to the obtained results, we suggest that in dental practice the sensitization to methacrylic monomers is 'latent', with scanty symptoms occurs. The latter, to a large extent, hampers both its early diagnosis and the effective implementation of programs for health promotion in the workplace. The scientific results of the study can serve as a theoretical base for practical application of adequate preventive measures in both occupational and environmental exposure to methacrylic monomers. All this would provide a better occupational, medical and socio - economical prognosis and objective health status during dental medicine training and in dental practice.

Scientific publications and presentations:

- Lyapina M, Dencheva M, Krasteva A, et al. Comparative risk assessment of cross-sensitization to methacrylic monomers in dental practice. *Int J Develop Res* 2014;4(11): 2324-2329.
- Lyapina M, Dencheva M, Krasteva A, et al. Health risk assessment in exposure to methacrylic monomers in dental practice. *J Sci Res & Report* 2014;3(22):2848-2863.
- Dencheva M, Lyapina M, Kisselova A, et al. Thermovision in dental allergology. *J of IMAB*. 2014; 20(3):5 58-562.

- Lyapina M, Dencheva M, Krasteva A, et al. Concomitant contact allergy to formaldehyde and methacrylic monomers in students of dental medicine and dental patients. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 2014; 27(5): 797–807.
- Bogomilov I, Lyapina M, Dencheva M, et al. Concomitant contact allergy to formaldehyde and methacrylic monomers in students of dental medicine and dental patients. XIII International congress of Medical Science. Sofia, Bulgaria. 8-11 May, 2014, p. 234.

Индекс

А

Аделина Цакова, 115, 129, 130, 134, 225
Адриана Иванова Бочева, **65**
Албена Андреева, 40
Албена Йорданова, 123
Албена Кирилова Йорданова, **40, 64**
Албена Първанова Тодорова, **75, 226**
Албена Спасова, 100
Албена Тодорова, 42, 49, 67, 82, 132
Александра Александрова, 48, 81
Александра Савова, 152, 160
Александра Цветанова Савова, **161**
Александрина Влахова, 72
Александрина Воденичарова, 227
Александър Борисов Златков, **55, 89**
Александър Георгиев Стойнев, **34, 66**
Александър Златков, 54
Алексей Алексеев, 149
Алексей Йорданов Алексеев, **49, 82**
Алексей Савов, 97
Алексей Салов, 128
Алексей Славков Савов, **39, 121**
Ана Цакова, 63
Анани Пламенов Тошев, **198**
Анастасия Михайлова, 68
Анатолий Дуковски, 126
Ангел Димитров, 125
Ангелина Илиева Киселова-Янева, **109, 139, 223, 228**
Ангелина Киселова-Янева, 158
Андрей Киров, 67, 75, 132, 226
Анелия Бобева, 158
Анелия Василева, 31, 43, 44, 115
Анелия Кирилова, 134
Анелия Христова Буева, **78**
Анета Андреева, 35
Анета Веселинова Иванова, **118**
Анета Попиванова, 124
Ани Аройо, 101, 132
Ани Валентинова Аройо, **188, 209**
Анита Огнянова Цветкова, **169, 180**
Анита Цветкова, 49, 82
Анна Мъсева, 125
Анна Тихомирова Божкова, **159**

Анна Цакова, 47
Антоанета Байрактарова, 138
Антоанета Гатева, 130, 225
Антоанета Димитрова-Карамфилова, 122
Антоанета Йорданова Костова, **207**
Антоанета Карамфилова, 132
Антоанета Костова, 132
Антония Исаева, 31
Антония Янакиева, 150, 162, 227
Асен Венциславов Бусарски, **45**
Асен Джеров, 39
Асен Иванов Николов, **125**
Асен Николов, 124, 127
Асен Рачев, 212
Асена Стоименова, 54
Асена Христова Стоименова, **153**
Ася Кръстева-Панова, 109, 158, 223, 228
Ася Цанова, 123
Атанас Иванов Сабахов, **196**
Атанас Мангъров, 48
Атанаска Еленкова, 103
Атанаска Миткова, 70, 72, 76, 101

Б

Бисера Атанасова, 106
Бисера Димитрова Атанасова, **136**
Бистра Ценова, 118
Блага Рукова, 74
Богдан Петрунов, 109
Богослава Стефанова, 154
Бойка Цветкова, 54, 55, 88
Бойчо Василев Ланджов, **62**
Бойчо Ланджов, 36, 94
Борис Богов, 102, 136
Борис Гоцев Тенчов, **83**
Борис Михайлов, 138
Борислав Станиславов Цанков, **173, 181**
Борислав Цанков, 95
Борислава Мирчева, 83
Боряна Андреева Попиванова, **174**
Боряна Георгиева, 123
Боряна Николова-Младенова, 57
Боряна Петрова Слънчева, **124**
Боряна Попиванова, 67

Боряна Тодорова, 98
Ботьо Ангелов, 198, 199
Боян Баев, 52
Боян Първанов, 52
Бранимир Златков, 88

В

Валентин Владимиров, 102
Валентин Лозанов, 31, 34, 43, 44, 66, 115
Валентин Пенчев, 78
Валентина Боянова Петкова-Димитрова, **151, 160**
Валентина Броцилова-Николова, 115
Валентина Петкова, 148, 161, 163
Валентина Петкова-Димитрова, 161
Валентина Решкова, 117
Валери Петров, 110
Валери Първановски, 138
Ваньо Митев, 40, 69
Ваньо Иванов Митев, **31, 115**
Ваньо Митев, 42, 44, 49, 64, 70, 71, 72, 75, 76, 78, 82, 101,
133, 166, 167, 168, 169, 175, 176, 177, 178, 180, 226
Васил Дончев Дончев, **36**
Васил Стенев, 123
Васил Хаджидеков, 102
Василеса Цветкова, 152
Велислава Георгиева, 151, 160
Величка Досева-Панова, 107, 139
Венелина Велева, 110
Венера Николова, 37, 41
Венета Божинова-Чамова, 67, 186
Венета Димитрова Паскалева-Пейчева, **38**
Вера Борисова Крумова, **110, 142**
Вера Дамянова, 74
Вера Крумова, 112
Весела Карамишева, 127
Весела Райкова, 126, 135
Весела Стоянова, 36
Весела Стоянова Стоянова, **116**
Виктор Златков, 206
Виктор Манолов, 106, 136
Виктория Илиева, 123
Виолета Димитрова, 31
Виолета Михайлова, 138
Вирджиния Йорданова Цанкова, **95**
Виржиния Цанкова, 154
Вихра Крумова Миланова, **36**

Вихра Миланова, 115, 116, 202
Владимир Богданов, 141
Владимир Панов, 107, 139
Владимир Петрунов, 112, 143
Владимир Толчков, 52

Г

Галина Гергова, 46, 77
Галина Добревска, 92
Галина Чанева, 156, 220
Галя Златанова-Рашкова, 78
Галя Янкова, 147
Ганка Динева, 101, 132
Ганка Петрова Косекова, **149**
Георги Василев, 71
Георги Георгиев, 195
Георги Димитров, 69
Георги Драганов, 55
Георги Кирилов, 103
Георги Кирилов Георгиев, **104**
Георги Момеков, 37, 55, 57, 58, 89, 90, 154
Георги Николов, 109
Георги Поптодоров, 70
Георги Ставраков, 76, 225
Георги Тодоров, 206
Георги Христов Христов, **158**
Георги Цветанов Момеков, **59, 75**
Гергана Леткарска, 90
Гергана Мичева, 52
Гергана Николова, 105
Гергана Станчева, 70, 76
Гергана Стефанова Станчева, **167**
Гергана Тодорова-Николова, 103
Гергина Ончева, 138
Грета Йорданова-Костова, 142
Гюлнас Джебир, 71

Д

Давид Кънчев, 138
Далия Кънчева, 40
Данаил Петров, 123
Даниел Йорданов, 46, 77
Даниела Атанасова, 48, 79
Даниела Грекова, 161
Даниела Дачева, 72, 78, 81, 101
Даниела Петрова-Николова, 130

Даниела Пехливанова, 34, 66

Даниела Попова, 196

Даниела Росенова Дачева, **175**

Даниела Стоичкова Петрова-Николова, **115**

Данка Обрешкова, 54

Данка Петрова Обрешкова, **54, 88**

Дарвин Славчев Иванов, **57**

Дарина Качакова, 77, 96, 114, 119

Дарина Людмилова Качакова, **168, 176**

Десислава Калинова, 117

Десислава Нешева, 38, 74

Детелина Желязкова, 118, 138

Диана Георгиева-Атанасова, 138

Диана Живкова Въндева, **196**

Диана Йонова-Иванчева, 136

Диана Петрова Попова, **96, 114**

Диана Попова, 184, 200

Диана Стефанова-Петрова, 132

Диана Трендафилова-Лазарова, 52

Дилян Фердинандов, 45

Димитрина Желева-Димитрова, 58, 59, 88, 89, 90, 226

Димитрина Кирилова Димитрова-Диканарова, **37, 74**

Димитър Баръмов, 152

Димитър Йовчев, 87

Димитър Костадинов, 76

Димитър Костурков, 143

Димитър Кочев, 65

Димитър Лашков, 39

Димитър Сиврев, 53, 87

Димитър Стефанов Кочев, **201**

Димитър Темелков Костадинов, **100**

Димко Пантев, 138

Добриана Сиджимова, 148, 163

Добрин Диков, 39

Добрин Цветкова, 55, 88

Добромир Танев, 97, 121

Доброслав Кюркчиев, 98, 117, 120

Доброслав Станимиров Кюркчиев, **99, 120**

Дона Бойчинова, 92

Дончо Мъжлеков, 228

Дора Георгиева, 58

Дора Кишкилова, 143

Дора Маринова, 76

Доротей Александрова, 115

Доротей Александрова Александрова, **178**

Драга Тончева, 38, 74

Драга Тончева-Митева, 189

Е

Евгени Григоров, 154

Евгений Александров Хаджиев, **132**

Евгений Възелов, 136

Евгений Петков, 158

Евгений Хаджиев, 106

Евгении Харитов, 60

Евгений Харитов, 93

Евдокия Василева, 93

Евелин Хайвазов, 36

Екатерина Григорова, 37, 41

Екатерина Иванова-Тодорова, 98, 99, 117, 120

Ел Тиби Уахед, 73

Елена Велева, 138

Елена Джамбазова, 62

Елена Елефтерова-Флорова, 134

Елена Иванова-Генова, 116

Елена Стефанова, 37

Елена Шопова, 126

Елина Петкова, 151, 160

Елисавета Йорданова Наумова, **68**

Елка Бориславова Йорданова-Попова, **30**

Елка Владимирова, 147

Емануела Захариева, 134

Емануела Стайкова, 93

Емануела Цветкова Захариева, **205**

Емануил Найденов, 120

Емил Манов, 129

Емил Паскалев Димитров, **102**

Емилия Карова, 85, 158

Емилия Насева, 154

Ж

Жермен Инджова, 53, 87

Жоржета Стоянова Бочева, **94**

Жулиета Христова-Димитрова, 122

З

Звездила Георгиева Владимирова, **184**

Здравка Абаджиева, 103

Здравка Дренкова, 124

Здравко Асенов Каменов, **134, 225**

Здравко Каменов, 130, 205

Здравко Лалчев, 123

Златимир Господинов Коларов, **97, 119**

Златимир Коларов, 38, 121, 186, 203
Златина Коканова-Недялкова, 58, 90, 91
Златина Ненчовска, 66
Зоя Спасова, 99

И

Ива Антонова Джорова, **215**
Ива Митева, 146, 157
Ива Петкова, 185
Ива Първова-Христова, 98
Ива Стоева, **101**, 132, 188, 207, 209
Ива Христова Стоева, **132**
Ивайла Руменова Узунова, **195**
Ивайла Узунова, 104
Ивайло Търнев, 40
Иван Антонов, 83
Иван Гергов Митов, **50**, **135**
Иван Господинов Миланов, **66**
Иван Димитров, 225
Иван Иванов, 30, 147
Иван Литвиненко, 64
Иван Миланов, 174
Иван Митов, 79, 81
Иван Тодоров, 31
Иван Чалъков, 171, 180
Иванка Веселинова Димитрова, **86**
Иванка Димова, 67
Иванка Огнянова Галева, **128**
Иванка Пенчева, 54, 88
Иванка Петкова Пенчева, **54**
Ивет Борисова Колева-Йошинова, **138**
Иво Илиев, 129
Иво Кременски, 39
Иво Сираков, 79, 81
Иглика Петрова Станчева, **184**, **200**
Игор Бабюк, 44, 73
Илиана Атанасова, 103
Илиана Илиева Йонкова, **58**, **90**
Илиана Йонкова, 172
Илия Ватев, 74
Илия Цветанов Ватев, **41**
Илия Цеков, 45, 102
Илияна Анатолиева Александрова-Лазарова, **186**
Илияна Илиева, 44
Илияна Стоева-Иванова, 109
Илко Гетов, 218

Илко Николаев Гетов, **154**

Й

Йоанна Цонева, 154
Йорданка Великова Узунова, **44**, **73**
Йорданка Миткова, 92
Йорданка Тодорова Ямакова, **123**
Йорданка Узунова, 170, 179
Йохана Илиева, 37
Йохана Тошкова Илиева, **182**

И

Ирена Брадинова, 39, 72
Ирена Иванова, 118
Ирена Манолова, 99
Ирина Николова, 3, 55, 151
Ирина Петрова, 127
Ирини Атанас Дойчинова, **225**
Искра Алтънкова, 98, 99, 204

К

Калин Шияков, 84
Калина Андреевска, 160
Калина Йонкова Михова, **177**
Калина Карчева, 58
Калина Михова, 33
Калина Тумангелова-Юзеир, 120
Калинка Божкова, 50
Камелия Станоева, 31
Камен Данов, 132
Камен Николаев Цачев, **106**, **122**
Камен Цачев, 136
Карела Майнхард, 41
Каролина Дошева Любомирова, **146**
Каролина Любомирова, 157
Катерина Акабалиева, 36
Кирил Любенов Найденов, **44**, **69**
Кирил Петров, 66
Кирил Сурчев, 47, 63
Константа Тимчева, 72
Константин Василев, 159
Константин Странджев, 138
Красимира Гайдарова, 110
Красимира Йончева, 181
Красимира Кощикова, 129

Красимира Симеонова Якимова, **31**
Кремена Огнянова Петрова, **199**
Кристина Минчева, 35
Ксения Кметска-Шотекова, 67

Л

Лаура Андреева-Гургуриева, 215
Лаура Стефанова Андреева-Гургуриева, **112, 141**
Лена Петрова Сечанова, **48**
Лена Сечанова, 81
Лидия Илиева Христова, **217**
Лидия Христова, 146, 157
Лили Пейкова, 54
Лилия Александрова Витанова, **35**
Лилия Андонова, 55, 89
Лилия Богданова, 154
Лилия Вакрилова, 124
Лилия Владимирова, 131
Лина Малинова, 62
Лъчезар Динчов Трайков, **32**
Лъчезар Сурчев, 63
Лъчезар Трайков, 201
Любен Митков Милачков, **213**
Любка Стоянова-Митева, 115
Любомир Трайков, 83
Людмила Боянова Георгиева, **46, 77**
Людмила Владимирова, 192, 214
Людмила Владимирова Кънчева, **191, 214**
Людмила Чакърва, 156

М

Магдалена Александрова, 162, 227
Магдалена Зехтинджиева, 138
Магдалена Кондева-Бурдина, 92, 95
Мадлен Нестерова, 93
Майя Маркова, 37, 41
Максим Банков, 90
Маноела Манова, 152
Маноела Манова, 161
Маргарита Василева, 228
Маргарита Каменова, 70
Маргарита Райчева, 32
Маргарита Таушанова-Хаджиева, 72
Мариана Господинова, 131
Мариана Пъневска, 41
Мариана Цекова-Янева, 109, 223, 228

Мариела Борисова Василева, **206**
Мариела Христова-Савова, 109
Мариела Янева-Деливерска, 228
Марин Пенков, 118
Мария Вълчева-Трайкова, 94
Мария Денчева-Гарова, 109, 223, 228
Мария Димитрова, 160, 161
Мария Каймаканска, 141
Мария Камушева, 153
Мария Лалева, 70
Мария Михайлова, 103
Мария Петрова, 32
Мария Ръткова, 47, 63
Марияна Атанасова, 225
Мартин Георгиев, 109
Мартин Мариянов, 111, 142
Мартин Николов, 115
Марусия Геннадиева-Йончева, 72
Мая Бангъозова, 123
Мая Георгиева, 55, 89
Мая Кичева, 107
Мая Константинова, 187, 208
Мая Ляпина, 223, 228
Мая Марина, 52
Мая Рашева Рашкова, **43, 143**
Методи Кунчев, 102
Миглена Балчева-Енева, 109
Миглена Кирилова-Донева, 152
Миглена Пейчева, 138
Мила Василева Власковска, **47**
Мила Власковска, 63
Милен Димитров, 151, 160
Милен Христов, 31
Милена Божкова, 50
Милена Велизарова, 106, 136
Милена Георгиева, 138
Милена Иванова-Кръстанова, 128
Милена Петкова, 146
Милена Стойчева, 146
Милена Табанска-Петкова, 157
Милена Янчева-Стойчева, 157
Милка Дикова, 39
Милко Шишенков, 157
Мина Иванова, 36
Михаела Владимирова Сергеева, **202**
Михаела Костантинова Лукова, **166**
Михаела Лукова, 49

Михаил Паскалев, 53
Младен Германов Пенчев, **202**
Мона Цонева Стефанова, **152**

Н

Надежда Митова, 43, 143
Надежда Янева, 128
Надка Иванова Бояджиева, **60, 93**
Надя Бенкин-Маринова, 141
Надя Христова-Авакумова, 83
Наталия Грънчарова, 110
Наталия Христова Гатева-Грънчарова, **144**
Невена Гешева, 68
Невена Костова Цачева, **157**
Невена Цачева-Христова, 146, 157, 217
Невяна Иванова, 64
Нели Жекова, 124
Никола Йорданов, 226
Николай Данчев, 89, 95, 160, 161
Николай Кръстев, 65
Николай Ламбов, 181
Николай Ламбов, 173
Николай Матеев, 152
Николай Стефанов Габровски, **70**
Нина Вълчева, 40
Нина Стоянова Николова, **192, 214**
Нина Яркова, 124
Ния Емилова Семерджиева, **190, 211**

О

Огнян Борисов Георгиев, **130**
Огнян Георгиев, 115
Огнян Каменов, 40
Огнян Колев, 202
Олга Белчева, 33, 69, 71, 78
Олга Сергеевна Антонова, **189**
Олга Тошкова Славчева, **187, 208**
Орлин Стоянов, 96, 114

П

Павлина Апостолова, 58, 90
Павлина Гатева, 60, 93
Павлина Павлова, 38
Павлина Сашева Найденова, **172**
Павлинка Димова, 58, 90

Павлинка Петкова Добрилова, **220**
Палмира Алагъозова, 112
Параскев Недялков, 58, 59, 91
Параскев Тодоров Недялков, **90**
Пенка Ангелова Маринова, **147**
Пенка Маринова, 219
Пенка Переновска, 48, 210
Петранка Иванова Гагова, **220**
Петя Атанасова Аспарухова, **219**
Петя Димова-Нелчинова, 186, 226
Петя Купенова, 30, 35
Петя Маркова, 34
Петя Радулова, 124
Петя Стефанова Димова-Нелчинова, **67**
Петя Трендафилова, 148, 163
Петя Цветкова, 44, 73
Полина Ангелова Балканска-Георгиева, **156**

Р

Рада Николаева Ганчева, **203**
Радка Аргирова, 59
Радка Кънева, 33, 36, 39, 64, 69, 70, 72, 76, 78, 96, 101, 114, 119
Радка Павлова, 32
Радка Петрова Кънева, **71**
Радка Стефанова Тинчева-Йорданова, **42**
Радосвета Иванова Василева, **51, 84**
Радослав Байкушев, 135
Радослав Билюков, 115, 130
Райна Гергова, 143
Райна Цветанова Гергова, **80**
Ралица Георгиева, 64
Ралица Живкова, 37, 41
Ралица Златанова-Великова, 150, 162
Ралица Робева, 97, 121, 134
Рашо Колев Рашков, **117**
Рашо Рашков, 97, 121
Рая Иванова, 131
Режина Жак Джераси, **101, 198**
Рени Стойова Цвеова, **167, 175**
Рени Цвеова, 69
Роман Ташев, 65
Росанка Русева, 125
Росен Буюклиев, 57
Росен Николов, 191, 213, 214
Росен Петков, 123

Росица Андреева, 134
Росица Илиева Кабакчиева, **110**
Росица Кабакчиева, 144
Росица Младенова, 157
Ружа Николова, 157
Румен Димитров, 37
Румен Малинов Стоилов, **97**
Румен Павлов Николов, **92**
Румяна Бойкова Димова-Драганова, **193**
Румяна Додова, 72
Румяна Донкова Марковска, **81**
Румяна Иванова Додова, **169**
Румяна Марковска, 46, 50, 77
Румяна Симеонова, 91, 95
Румяна Търновска-Къдрева, 69
Румяна Христова, 109
Руска Петрова Шумналиева, **186**
Руска Шумналиева, 119

С

Сабина Захариева, 103, 104, 195
Сабина Захариева Захариева, **103**
Савина Тинчева, 42, 226
Савина Хаджидекова, 74
Сашо Иванов Георгиев, **206**
Светла Георгиева, 153
Светла Николова, 39
Светлана Любомирова Христова, **72**
Светлин Цонев, 116
Свилен Алексов, 123
Севдалин Начев, 120
Силви Георгиев, 196
Силви Любчов Георгиев, **105**
Силвия Абарова, 62
Силвия Андонова, 97, 134
Силвия Андонова- Бъклова, 128
Силвия Андонова-Бъклова, 121
Силвия Въндева-Кълвачева, 69
Силвия Димитрова, 51
Силвия Маринчева, 98
Силвия Младенова, 156
Силвия Русева, 31, 43, 44, 115
Силвия Скелина, 32
Силвия Чернинкова, 185
Симеон Димитров, 131
Симеон Димитров Рангелов, **170, 179**

Симеон Монов, 98, 119
Симеон Рангелов, 73
Сирма Димитрова, 128
Славина Кирилова Сурчева, **63**
Славина Сурчева, 47
Снежанка Запринова Топалова-Пиринска, **85**
Снежина Кандиларова, 68, 116
Снежина Михайлова Лазова, **210**
Соня Иванова, 31, 92
Соня Илчева, 123
Соня Стефкова Драгнева, **192**
София Георгиева, 146, 157
Спартак Вълев, 72
Спаска Лесичкова, 68
Спаска Станилова, 99
Спиро Константинов, 36, 57, 182
Станислав Георгиев, 160
Станислава Йорданова, 151, 160, 161
Станислава Хитрова-Николова, 124
Стефан Васев, 36
Стефан Веселинов Денчев, **131**
Стефан Денчев, 190, 211
Стефан Димитров Николов, **58, 91**
Стефка Делимитрева, 37, 41
Стефка Панкова, 55, 89
Стоимен Георгиев Иванов, **127**
Стоян Дириманов, 95
Сузана Нашар, 126

Т

Таня Василева Стратева, **79**
Таня Кадийска, 75
Таня Монова, 149
Таня Праматарова, 124
Таня Руменова Цочева, **198**
Таня Стратева, 50, 81
Таня Цочева, 102
Татяна Велкова Бенишева-Димитрова, **148, 163**
Теменуга Иванова Донова, **129**
Теменуга Стоева, 50
Теодор Гарнизов, 126
Теодор Попов, 220
Теодора Николаева Болярова-Конова, **52**
Теодора Стойчева, 49, 82
Теодора Янева-Сиракова, 69
Тихомир Диков, 72

Тихомир Тодоров, 42, 67, 75, 132, 226
Тихомира Златанова, 150, 227
Тодор Димитров, 162
Тодор Мирославов Попов, **171, 180**
Тодор Узунов, 143
Томислав Костянев, 81
Тони Георгиев Великов, **212**

Ф

Филип Цонев Куманов, **134**

Х

Ходор Факих, **53, 87**
Христина Викторова Лебанова, **218**
Христина Войчева, 151, 160
Христина Лазарова Попова, **107**
Христина Лебанова, 154
Христина Михайлова, 110
Христина Ночева, 65
Христина Ночева-Димитрова, 143
Христина Попова, 139

Ц

Цанко Мондешки, 115, 130
Цветалина Танкова, 193
Цветан Лазаров, 103
Цветан Чапръзов, 53, 87
Цветанка Петранова, 98
Цветанка Славейкова, 147
Цветелин Луканов, 116
Цветелина Великова, 117, 120

Цветелина Веселинова Великова, **204**
Цветелина Йонева, 117
Цветелина Миланова, 138
Цветелина Тодорова, 154
Цекомир Влайков Воденичаров, **150, 162, 227**

Ч

Чавдар Славов, 102

Ш

Шима Мехрабиан, 32
Шина Пашова, 101

Ю

Юлиан Войников, 76, 161
Юлиан Картелов, 62

Я

Явор Асьов, 225
Явор Желев, 32
Явор Лепоев, 138
Явор Митков, 55, 89
Яна Здравкова, 38
Яна Кандова, 109
Яна Колева, 89
Яна Попова, 142
Яна Чекаларова, 34, 66
Янета Иванова, 86
Янина Георгиева Славова-Маринова, **76**
Янка Проданова, 146, 157