



***СТУДЕНТСКА
НАУЧНА
СЕСИЯ
2018***

С ПОДКРЕПАТА НА



СЪДЪРЖАНИЕ:

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”	4
Катедра „Фармакогнозия”	26
Катедра „Фармацевтична химия”	42
Катедра „Технология на лекарствените средства и биофармация”	48
Катедра „Организация и икономика на фармацията”	52
Катедра „Химия”	55



**КАТЕДРА
„ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ И
ТОКСИКОЛОГИЯ”**

ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА СПЕЦИФИЧЕН ФУНГИАЛЕН СЕРИН/ТРЕОНИН ПРОТЕИН ФОСФАТАЗА (*Ppz1*) В *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS*

Антоанета Венциславова Балканска, фак. № 10627

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: prof. Joaquín Ariño Carmona

доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Cryptococcus neoformans (съкр. *C. neoformans*) е плесен, която може да бъде открита навсякъде в околната среда. Тя е причинител на „Cryptococcosis“: заболяване, което засяга белите дробове и централната нервна система.

При дрождите, все още не е напълно изучена 5-степенната биосинтеза на Коензим-А и по-специално гените, кодиращи експресията на phosphopantothenoylcysteine decarboxylase (PPCDC): ензим, спадащ към групата на лиазите, който участва в синтеза на коензим А (КоА). Генетична дивергенция (т.е. образуване на нов вид) на PPCDC мономерите в дрождите предлагат 3 кандидати – Cab3, Hal3 и Vhs3, като предполагаеми PPCDC ензими в *Saccharomyces cerevisiae*, *Arabidopsis thaliana* и *Cryptococcus neoformans*. Тези три представителни формират хомотримерни структури като PPCDC ензими.

Серин/Треонин протеин фосфатаза (*Ppz1*), изолиран от *Saccharomyces cerevisiae*, е важен компонент в поддържането на клетъчната K⁺ и Na⁺ хомеостаза. *Ppz1* подобните ензими се срещат само при плесените и патогенните гъби. *Ppz1* може да се инхибира от Hal3 и Vhs3 – “moonlighting” протеини . Това тяхно наименование произхожда от способността на двата протеина да участват както в КоА биосинтезата, така и в регулация експресията на протеин фосфатазите.

Известно е, че друга фосфатаза *Ppz21* е идентифицирана като възможна цел при противогъбичковата терапия, както и два протеина CnHal3/Cab3, които имат поведение на PPCDCs.

В настоящата дипломна работа е охарактеризиран *Cryptococcus neoformans* и по-специално два гена, кодиращи възможни Hal3 подобни протеини (CNAG_00909 и CNAG_07348), проверявайки тяхната активност *in vitro*, в сравняване с ScHal3 (отрицателна контрола) и AtHal3 (позитивна контрола) и тяхната PPCDC ензимна активност. Проследено бе и участието на Cn00909 и Cn07348 в биосинтезата на КоА.

**ИН ВИТРО ОЦЕНКА ЕФЕКТИТЕ НА АЛЦЕЗЕФОЛИЗИД И
МАУРИТИАНИН, ИЗОЛИРАНИ ОТ ДВА ПОДВИДА НА
ASTRAGALUS MONSPESSULANUS (A. MONSPESSULANUS
SUBSP. MONSPESSULANUS И A. MONSPESSULANUS SUBSP.
ILLYRICUS) ВЪРХУ МОЗЪЧНИ СИНАПТОЗОМИ И МАЛКИ
МОЗЪЧНИ СЪДОВЕ**

Борислав Ангелов фак. № 10472

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”

Научни ръководители: доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

гл. ас. Борис Кадинов, дб

В настоящето изследване са проучени ефектите на алцезефолизид (F7) и мауритианин (F8) (в концентрация 100 μ M) при модел на 6-ОН-допамин (6-ОН)-индуциран оксидативен стрес върху изолирани плъши мозъчни синаптозоми и върху съкратителната активност на малки мозъчни съдове (*a.basilaris*).

Синаптозомите са получени чрез диференциално центрофугиране, използвайки Percoll градиент, а получените артериални сегменти от *a.basilaris*, с дължина 1.8-2 мм, се монтират и тестват на двуканален жичков миограф (модел 410A, JP Trading, Denmark).

Върху изолираните синаптозоми, при модел на 6-ОНДА-индуциран оксидативен стрес, веществата проявяват статистически значим невропротективен и антиоксидантен ефекти, като съхраняват синаптозомалната жизнестойност и нивото на редуциран глутатион.

Върху мозъчните съдове, самостоятелно приложени, F7 – намалява тонуса на *a.basilaris*, докато F8 – няма ефект. В комбинация обаче двете вещества водят до повишаване тонуса на изолираните мозъчни съдове.

ЕФЕКТИ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ 2H-ХРОМЕНОВИ И КУМАРИНОВИ ПРОИЗВОДНИ ПРИ РАЗЛИЧНИ МОДЕЛИ *IN* *VITRO*

Валентин Росенов Карабельов, фак. № 10551

Катедра «Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология»

Научни ръководители: доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

доц. Виолина Стоянова, дх

В настоящото проучване са проследени ефектите на 12 новосинтезирани 2H-хроменови и кумаринови производни (**7a-g**, **8a-e**) върху изолирани плъщи чернодробни микрозомни и мозъчни синаптозоми.

Двустадийният синтез на тестваните съединения използва методология с широк обхват по отношение на вариациите в хроменовия пръстен и/или хидразидната част. Вторият стадий, кондензация на хроменови карбалдехиди с хидразиди в разтворител етанол, протича за 15 мин. при стайна температура с отлични добиви. Структурата на продуктите е потвърдена чрез ИЧ, ¹H и ¹³C ЯМР и масспектрални данни.

Върху изолираните чернодробни микрозомни, повечето от веществата не проявяват про-оксидантни ефекти, с изключение на вещество **7a**, което повишава продукцията на малондиалдехид (MDA) (маркер за липидна пероксидация) с 45 %, в сравнение с контролата (не-третираните микрозомни).

Третирането на изолираните мозъчни синаптозоми с 6-ОН-допамин (6-OHDA) е удобен *in vitro* модел за изследване процесите, които играят роля в патогенезата на невродегенеративните заболявания, като болестта на Паркинсон и Алцхаймер. Механизмът, свързан с 6-ОН-допаминавата невротоксичност включва образуването на свободни радикали (ROS) и реактивни метаболити в митохондриите, под действието на ензима моноаминоксидаза В (МАОВ), които водят до разрушаване на нервните окончания. В условията на 6-ОН-допамин-индуцирания оксидативен стрес (в концентрация 150 μM), 3 от веществата (**7d**, **8a** и **8e**) (в концентрация 40 μM) проявяват статистически значим невропротективен ефект като съхраняват синаптозомалната жизненост (определена чрез МТТ-тест) и нивото на редуциран глутатион (GSH).

ТОКСИКОЛОГИЧНА ОЦЕНКА НА МЕЗОПОРЕСТИ СИЛИКАТНИ НАНОЧАСТИЦИ, НАТОВАРЕНИ С ГЛИМЕПИРИД

Георги Найденов Табаков, фак. № 10585

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф

гл. ас. Деница Алуани, дф

Научен консултант: гл. ас. Христина Войчева, дф

Глимепирид е ефективно антидиабетно лекарство, което се използва като монотерапия, или в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет, включително инсулин при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2. Недостатък при използването му в дозирани форми за перорално приложение е неговата ниска степен и скорост на разтваряне във водна среда (1,6 µg/mL), което води до ниска перорална бионаличност. Като подход за подобряване на разтворимостта на глимепирид са разработени два типа мезопорести силикатни наносистеми на базата на MCM-41 и HMS материали, натоварени с активното вещество.

Цел на настоящото изследване бе да се направи *in vitro* токсикологична оценка на двата вида мезопорести силикатни наночастици, натоварени с глимепирид. Проследени бяха ефектите на глимепирид, натоварен в MCM-41 и HMS върху клетъчната жизнестойност в ендотелна клетъчна линия Ea.hy926 и в хепатомна клетъчна линия HepG2. Резултатите от токсикологичните тестове показват ниска или липса на токсичност на натоварените с глимепирид MCM-41 и HMS. Имайки предвид добрия капацитет на натоварване, подобрената скорост на разтваряне и благоприятния профил на безопасност, те могат да се разглеждат като перспективни нови системи за доставяне на лекарства с ограничена разтворимост.

ОЦЕНКА ЕФЕКТИТЕ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ ХИДРАЗОНИ НА КАРБОКСИЛНИ ХИДРАЗИДИ НА ПИРОЛА ВЪРХУ АКТИВНОСТТА НА ЧОВЕШКИ РЕКОМБИНАНТЕН МАОВ ЕНЗИМ

Драгана Станиславов, фак. № 1363

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научен ръководител: доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Научен консултант: маг. фарм. Александра Касабова

Настоящата дипломна работа проучва ефектите на 30 новосинтезирани хидразони на карбоксилни хидразиди на пиrola върху активността на човешки рекомбинантен МАОВ ензим (hMAOB).

Веществата са разделени в две групи:

I група: 11, 11a, 11b, 11c, 11d, 11e, 11g, 11h, 11i, 11l, 11m, 11n, 11o, 11p, 11x

II група: 12, 12a, 12b, 12c, 12d, 12e, 12g, 12h, 12i, 12l, 12m, 12n, 12o, 12p, 12x

Ефектите на веществата са сравнени с ефекта на Selegiline (в концентрация 1 μ M).

Приложени самостоятелно, повечето от изследваните вещества (в концентрация 1 μ M) не проявяват статистически значим инхибиторен ефект върху активността на hMAOB, в сравнение с контролата (чист hMAOB).

От I-ва група само две от веществата – 11 и 11l проявяват статистически значима добра инхибиторна активност върху hMAOB, близка до тази на Selegiline. 11 инхибира hMAOB с 30 %, а 11l – с 36 %, в сравнение с чистия hMAOB.

От II-ра група отново само две от веществата – 12 и 12l проявяват статистически значима добра инхибиторна активност върху hMAOB, близка до тази на Selegiline. 12 и 12l инхибират hMAOB с 34 %, в сравнение с чистия hMAOB.

Selegiline (в концентрация 1 μ M) инхибира hMAOB с 42 %.

ПРОТЕКТИВНИ ЕФЕКТИ НА ПРАМИПЕКСОЛ, НАТОВАРЕН В МЕЗОПОРЕСТИ СИЛИКАТНИ ЧАСТИЦИ, В МОДЕЛ НА ОКСИДАТИВЕН СТРЕС *ИН ВИТРО*

Ивалина Валентинова Игнатова, фак. №10535

Катедра: „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф

гл. ас. Деница Алуани, дф

Научен консултант: гл. ас. Борислав Цанков, дф

Оксидативният стрес играе роля в патогенезата на много невродегенеративни заболявания, включително болест на Паркинсон. Включването на прамипексол (D3-допамин рецепторен агонист) в нови лекарствени форми с модифицирано освобождаване цели намаляване на някои дозо-зависими нежелани лекарствени реакции, посредством опростяване схемата на дозиране. В тази връзка, мезопорестите силикатни наночастици MCM-41 представляват интерес като лекарство-доставящ носител, тъй като тяхната структура позволява ефективно натоварване на лекарството и постигане на модифицирано освобождаване.

В модел на H₂O₂-индуциран оксидативен стрес, индуциран в невробластомна човешка клетъчна линия SH-SY5Y са оценени ефектите на прамипексол, приложен самостоятелно или натоварен в мезопорести силикатни частици MCM-41. Натоварените частици са обвити с биополимерите хитозан и натриев алгинат (PR-MCM-41/CHIT; PR-MCM-41/ALG, PR-MCM-41//CHIT/ALG). Натовареният прамипексол, показва значително по-висока степен на протекция от свободното лекарство, оценена чрез проследяване на клетъчния витатилет (МТТ- assay). Степента на протекция от обвитите с полимери частици е както следва: PR-MCM-41/CHIT ≥ PR-MCM-41/CHIT/ALG. PR-MCM-41/ALG не проявяват протективни ефекти в най-ниската изследвана концентрация на прамипексол (5.28 µg/ml). Тези резултати се потвърждават и от морфологичната оценка на третираните SH-SY5Y, което предполага, че натоварването на прамипексол в MCM-41, обвити с хитозан или двойно обвити с хитозан/натриев алгинат, има по-голям потенциал за протекция спрямо оксидативното увреждане, в сравнение със свободния прамипексол.

МОЛЕКУЛЯРНО ГЕНЕТИЧЕН АНАЛИЗ НА ТОКСИЧНИ МИКРОВОДОРАСЛИ В ПИТЕЙНИ ВОДИ

Лилия Пламенова Савова, фак. № 10598

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Цвета Георгиева, дм – НЦОЗА

доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Научен консултант: маг. фарм. Виктория Илиева

В питейните води съществува голямо фитопланктонно разнообразие. Синьо-зелените микроводорасли или цианобактериите са най-старите микроводорасли, които произвеждат различни видове невро- и чернодробни токсини, и присъстват във водата като нарушават нейното качество. Те са обект на изследвания в световен мащаб и в България. Токсините, които произвеждат, могат да попаднат в човешкия организъм не само чрез водата, но и с храната, която се приема.

В настоящата дипломна работа са изследвани проби от язовир Студена, язовир Пчелина, Узунгерел, Мандра, Дуранкулак, Вая, язовир Бистрица и язовир Искър. Посочените язовири са основен източник на вода, поради което са важни за жителите.

Целта на проучванията е да се оцени рискът от токсичност на цианобактериите и техните токсини в проби от горепосочените български язовири. Цели се откриване на потенциално токсични или патогенни микроорганизми, с оглед опазване здравето на населението. За проучването са използвани молекулярно-генетични методи като полимеразна верижна реакция в реално време (RT-PCR). Първоначално се изолира бактериална ДНК чрез ДНК-екстракция с готов фаст лизис-буфер за изолиране на бактериална ДНК от хранителни матрици, преработен за водни проби, след което се провежда RT-PCR. От намножените гени се съди за количеството и токсичността на цианобактериите в наличните проби. RT-PCR позволява да се наблюдава промяната на флуоресценцията при всеки цикъл в реално време.

В резултат на проведените експерименти се установява, че положителен резултат за наличие само на цианобактерии има при язовир Вая; при язовир Дуранкулак – наличие на цианобактерии и произвеждания от тях токсин микроцистин В; а за язовир Мандра – се установява само положителна проба за цианобактерии.

ЕФЕКТ НА ЕКСТРАКТ ОТ *AMANITA MUSCARIA* ВЪРХУ ИЗОЛИРАНИ ПЛЪШИ МОЗЪЧНИ СИНАПТОЗОМИ

Лора Пламенова Петкова фак. № 10621

Катедра «Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология»

Научни ръководители: доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф
проф. Илина Кръстева, дф

Една от основните съставки на *Amanita muscaria* е muscimol. Установено е, че унилатерални инфузии на muscimol във вентралните таламични ядра на 6-ма пациенти с есенциален тремор води до обратимо потискане на тремора, като не се засяга речта или волевите движения. В друго проучване се докладва за ефекта на унилатерална инфузия на muscimol в *substantia nigra* на двама пациента, страдащи от болестта на Паркинсон, като се наблюдава значимо намаляване на тремора и на невроналната осцилаторна активност в близост до мястото на инфузия.

Тези данни ни дават основание да проследим ефекта на екстракт от *Amanita muscaria* върху изолирани плъши мозъчни синаптозоми при модел на 6-ОН-допамин (6-ОНДА)-индуциран оксидативен стрес.

Моделът с 6-ОН-допамин е удобен за предварителен *in vitro* скрининг на вещества с потенциална невропротективна активност. Той е широко използван за пресъздаване загубата на допаминергични неврони в *substantia nigra pars compacta*, което се наблюдава при болестта на Паркинсон.

В условията на 6-ОН-допамин-индуцирания оксидативен стрес (в концентрация 150 μ M), екстрактът от *Amanita muscaria* (в концентрация 1 μ g/ml) проявява статистически значим невропротективен ефект като съхранява синаптозомалната жизненост (определена чрез МТТ-тест) и нивото на редуциран глутатион (GSH).

ИН ВИТРО ЦИТОТОКСИЧНОСТ И БИОРЕДУКТИВНИ СВОЙСТВА НА АРТЕМИЗИНИН И ЕПИРУБИЦИН

Маргарита Яниславова Желязкова

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Георги Момеков, дф

доц. Вера Хаджимитова, дб

Настоящото проучване изследва в сравнителен аспект двата природни продукта Artemisinin и Epirubicin при *in vitro* моделни системи. Artemisinin е прототип на антималярийно лекарство с налични нови данни за противотуморна активност. Изолиран е от *Artemisia annua* и има разработена биоинженерна технология за получаване, удостоена с Нобелова награда по медицина през 2015 година. Епирубицинът е известен широкоспектърен цитостатик от микробен произход. Целта на представената работа е да се проучат комбинационните цитотоксични ефекти при туморни клетъчни линии и да се оценят биоредуктивните свойства на двете лекарства.

Използвани са чувствителни и резистентни туморно-клетъчни линии, като цитотоксичните ефекти са проучени с помощта на МТТ-тест. Модулирането на редокс-статуса на клетките е проучено с помощта на стабилни радикали и супероксид-съдържащи моделни системи. Резултатите показват, че артемизинин самостоятелно постига 60-70% инхибиция на растежа на чувствителна и резистентна към антрациклини HL-60 туморна линия. Доза-фиксираните комбинации (артемизинин+ епирубицин), приложени при HL-60 клетки, имат синергистичен ефект само при 200 μM артемизинин и 1,25 или 2,5 μM епирубицин. Повишаването на концентрацията на артемизинина води до антагонистични взаимодействия в изследваните дозови комбинации. Доза-фиксираните комбинации при резистентната линия HL-60/Dox постигат оптимален синергистичен ефект при схемата артемизинин 200 μM и епирубицин 1,25 или 2,5 μM . Синергизмът се усилва при всички концентрации на артемизинина (100-400 μM) с добавяне на 5 μM епирубицин, без да се отчита антагонизъм при нито една от комбинациите. Артемизинин и епирубицин взаимодействат с ABTS \bullet^+ и DPPH \bullet стабилните радикали и реализират електронен/водороден трансфер (SET и НАТ ефекти). Радикал-модулиращият им ефект е значително по-изразен спрямо ABTS \bullet^+ . В луминол-съдържаща моделна система, генерираща супероксид, артемизининът има изразен про-оксидантен ефект, докато епирубицинът „улавя“ супероксидните радикали, но не постига 50%-на инхибиция.

ЕКЗОЗОМНО ПОВЛИЯВАНЕ НА ОНКОПРОТЕИНОВАТА ЕКСПРЕСИЯ ПРИ ТРОЙНО НЕГАТИВЕН РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

Мариела Петрова Маринчева, фак. № 10613

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. д-р Спиро Константинов, дм

проф. д-р Мартин Бергер

Консултант: д-р Маринета Ковачева, дф

Карциномът на млечната жлеза е с най-високата честота на рака при жените, а скелетните метастази са най-често срещаните метастази, които се наблюдават при 70-80% от пациентите с метастатичен рак на гърдата. Възникващите остеолитични лезии допринасят за значително влошаване в прогнозата на заболяването и въздействат върху качеството на живот, заболяемостта и смъртността. Липсата на иновативна терапия води до необходимост от разбиране на молекулярните и клетъчни механизми, участващи в развитието на скелетни метастази. Има данни, че някои онкопротеини (OPN, BSP, ITGB3, MMP2) могат да бъдат секретирани от карциномни клетки на рак на гърдата чрез малки везикули наречени екзозоми. Тези екзозоми представляват малки мембранни мехурчета (с големина 30 – 100 nm), които могат да медирират междуклетъчната комуникация чрез пренос на протеини, РНК и липиди. Цел на разработката е да се изясни *in vitro* ролята на екзозомите при пролиферацията на клетки от рак на гърдата (MDA-MB-231 – клетки от тройно негативен карцином на гърдата; TNBC) и да се открият някои от важните онкопротеини, които екзозомите пренасят. Бяха използвани 4 имуносупресирни плъха – 1 здрав и 3 инжектирани с MDA-MB-231 клетки с последващо изолиране на екзозоми от плазмата им (здрав = ехо1; без костни метастази = ехо2, а с доказани костни метастази = ехо3 и ехо4). След инкубиране на MDA-MB-231 клетки с ехо1, ехо3 и ехо4 за 24, 48 и 72 часа беше проведено изследване на пролиферативна активност (МТТ тест). След 24-тия час засилена пролиферация се наблюдава при клетките, инкубирани с ехо3, след 48-ия – при ехо3 и ехо4, а след 72-рия – при ехо4. След инкубиране на MDA-MB-231 клетки с ехо1, ехо3 и ехо4 за 48 и 72 часа, беше проведен Western blot анализ за протеините OPN, hBSP, ITGB3, MMP2, RUNX2, TGFβ, HSP90, ICAM1 и P-c-Raf. Резултатите са следните: при пробите от клетки, инкубирани с ехо3 за 48 часа се наблюдава повишаване на експресията на OPN, HSP90, ICAM1 и hBSP; с ехо3 за 72 часа – повишаване на експресията на ITGB3, MMP2, RUNX2, TGFβ и P-c-Raf. Инкубиането с ехо4 за 72 часа доведе до убедително повишаване на експресията на hBSP и ITGB3. Беше проведен и Western blot анализ за същите протеини в проби от лизати на самите екзозоми и резултатите са следните: високо ниво на OPN, MMP2, RUNX2, TGFβ, HSP90, ICAM1 и P-c-Raf наблюдавано при пробите от ехо3, високо ниво на hBSP, OPN, HSP90 и ITGB3 при пробите от ехо 4. В заключение може да се обопи, че екзозомите, секретирани от тройно негативен карцином на млечната жлеза могат да повишат експресията на онкопротеини, които имат значително влияние върху развитието на костни метастази. Осевн това формирането на костни метастази е свързано със секретията на екзозоми с различно съдържание, което може да бъде използвано като диагностичен и терапевтичен таргет.

ВЛИЯНИЕ НА КУРКУМИН И ЕРУФОЗИН САМОСТОЯТЕЛНО И В КОМБИНАЦИЯ ПРИ КЛЕТКИ ОТ КОЖЕН Т-КЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ

Мирела Маринова

Катедра: Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология

Научни ръководители: проф. Спиро М. Константинов, дм

проф. Мартин Р. Бергер, дм

Научен консултант: Антониос Трохопулос, докторант

Кожните Т-клетъчни лимфоми (КТКЛ) са хетерогенна група от редки (заболяване „сирак“), понякога животозастрашаващи екстранодални Т-клетъчни неоплазии, от които Mycosis fungoides (MF) и синдром на Sézary (SeS) принадлежат към най-честите подтипове. Лечението на КТКЛ често е емпирично и засега не се основава на специфични молекулярни промени. Все още липсват утвърдени молекулярни биомаркери за таргетна терапия и затова лечението с едно лекарство обикновено не е приложимо. Природният пигмент и венозно приложимият алкилфосфохолин от второ поколение Erufosine са известни със своите антинеопластични свойства при редица модели на малигнени заболявания, включително и КТКЛ. Целта на тази работа беше да се проучат ефектите на наноразмерен куркумин (смес от полимери Pluronic P123 и Pluronic F127), етанолен разтвор на куркумин и Erufosine върху пролиферативната активност и сигналната трансдукция (пътища, свързани с киназата ALK и транскрипционния фактор WT1) в клетки с произход от КТКЛ. Използваните методи включваха МТТ-тест за определяне на клетъчната виталност, имуноблот за определяне на протеиновата експресия, флуоресцентна микроскопия и HPLC за оценка на скоростта на интернализацията на мицелен куркумин. Определените IC₅₀ стойности за етанолен разтвор на куркумин при трите изследвани линии варираха от 29.01µM до 31.17 µM, за мицеларен нанокуркумин – от 4.134 µM до 29.76 µM, а за еруфозин - от 32.72µM до 55.01µM. Наноразмерният куркумин се интернализираше в клетките за по-малко от 15 минути и в по-висока степен от етанолния разтвор. В третираните клетки беше отчетено сигнификантно намаляване на експресията на транскрипционния фактор WT1 и на киназите ALK и JAK2/JAK3. Установен беше синергичен ефект на двете вещества – куркумин и Erufosine и при трите изследвани клетъчни линии, по-силно изразен в съотношение Erufosine/курукумин 1:4. В заключение може да се обобщи, че двете вещества инхибират активността на различни молекули от пролиферативните пътища за оцеляване на малигнените клетки и тяхното комбиниране води до засилване (дори синергично потенциране) на ефектите им при по-ниски концентрации в сравнение със самостоятелното приложение. Бъдещото детайлно фармакологично проучване на куркумин (респективно мицеларен нанокуркумин) и Erufosine като самостоятелно или комбинирано клинично приложение е оправдано от гледна точка на получените от нас in vitro резултати, отнасящи се до цитотоксичност, ускорена интернализация и благоприятно повлияване на сигналната трансдукция в малигнени клетки от КТКЛ.

ПРОУЧВАНЕ НА ТОКСИЧНОСТТА НА СИЛИКАТНИ НАНОРАЗМЕРНИ ЧАСТИЦИ, НАТОВАРЕНИ С ЛОМЕФЛОКСАЦИН *ИН ВИТРО*

Стефани Димитрова Караньотова, фак. № 10576

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф

гл. ас. Борислав Цанков, дф

Научен консултант: гл. ас. Деница Алуани, дф

Критичният преглед на някои потенциално опасни и увреждащи нежелани реакции от Комитета за оценка на риска в областта на лекарствената безопасност (PRAC) на Европейската агенция по лекарствата доведе до нови ограничения при употребата на лекарствени продукти, съдържащи флуорохинолонови и хинолонови производни. Разработването на нови флуорохинолонови лекарствени форми се фокусира върху възможностите за намаляване на страничните ефекти и върху подобро освобождаване на лекарството. От гледна точка на безопасността, ломефлоксацин (LF) е интересен като моделно вещество, поради високия си потенциал за предизвикване на сериозни нежелани лекарствени ефекти (напр. фототоксични реакции). МСМ-41 мезопорести силикатни наночастици (МСМ-41) бяха натоварени с ломефлоксацин и охарактеризирани токсикологично чрез използване на различни *ин витро* методи. Добрата биосъвместимост на ненатоварените МСМ-41 (0.1-1.0 mg / ml) беше доказана чрез липсата на лизис на еритроцити (анализ за хемолитичен потенциал). Цитотоксичността на ненатоварените и натоварените с ломефлоксацин МСМ-41 (LF-МСМ-41) бе оценена чрез използване на батерия от *in vitro* методи: МТТ-тест, освобождаване на ензима лактат дехидрогеназа и образуване на реактивни кислородни видове, чрез анализ с дихлорофлуоресцеин. Използвани са две моделни клетъчни култури: човешки хепатомни клетки HepG2 и миши фибробласти L929. Резултатите от проучването показват, че ненатоварените МСМ-41 (0,1 - 1,0 mg / ml) показват нисък цитотоксичен потенциал в изследваните клетъчни линии. Натоварените с ломефлоксацин МСМ-41 частици понижават цитотоксичността на свободния ломефлоксацин, особено при високите изследвани концентрации (1,0 mg/ml МСМ-41, съдържащи 120 µg/ml LF). L929 клетките са по-чувствителни към протективните ефекти на LF-МСМ-41, в сравнение с HepG2 клетките. Резултатите показват, че може да се очаква подобряване на безопасността на ломефлоксацин след включване в подходяща система за доставяне на лекарства.

ЕФЕКТ НА 8-АМИНОКАФЕИНОВИ ПРОИЗВОДНИ, СЪДЪРЖАЩИ АРИЛПИПЕРАЗИНОВ ФРАГМЕНТ, В ИЗОЛИРАНИ ПЛЪШИ МИКРОЗОМИ И ХЕПАТОЦИТИ

Чавдар Чавдаров Кременаров фак. № 10541

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”

Научен ръководител: доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

В настоящото проучване са проследени ефектите на 6 новосинтезирани 8-аминокафеинови производни, съдържащи арилпиперазинов фрагмент, в изолирани микрозомни и хепатоцитни от плъх.

Микрозомите, получени при многократно диференциално центрофугиране, и хепатоцитите, получени чрез двустепенна, колагеназна перфузия, са инкубирани с изследваните вещества (**5a, 5b, 5c, 5d, W1, W2**) в концентрация 100 μ M. Определени са основните биомаркери, характеризиращи функционално-метаболитния статус на изолираните хепатоцити: клетъчна жизненост (тест трипаново синьо), активност на ензима лактатдеhidрогеназа (LDH), ниво на редуциран глутатион (GSH) и продукция на малондиалдехид (MDA); а за микрозомите: продукция на MDA (маркер за липидна пероксидация).

Върху изолираните микрозомни, всички 6 вещества проявяват статистически значим про-оксидантен ефект, като повишават продукцията на MDA, в сравнение с контролата (не-третиране микрозомни). С най-слаб про-оксидантен ефект е веществото **5d**.

Върху изолираните хепатоцити, отново всички вещества проявяват статистически значим цитотоксичен ефект, спрямо контролата (не-третиране хепатоцити). Те понижават клетъчната жизненост и нивото на редуциран глутатион; и повишават освобождаването на LDH и продукцията на MDA, спрямо контролата. От изследваните вещества, отново с най-слаб цитотоксичен ефект е веществото **5d**, което в предишни наши изследвания проявява добра невропротективна и MAOB инхибиторна активност.

ЕФЕКТИ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ ХИДРАЗОНОВИ ПРОИЗВОДНИ НА N-ПИРОЛИЛ КАРБОКСИЛНА КИСЕЛИНА ВЪРХУ ИЗОЛИРАНИ ПЛЪШИ МОЗЪЧНИ СИНАПТОЗОМИ

ЙОАННА ЙОРДАНОВА КОЕДЖИКОВА, фак. № 10668

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научен ръководител: доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Настоящото изследване проследява *in vitro* ефектите на новосинтезирани хидразонові производни на N-пиролил карбоксилна киселина върху изолирани плъши мозъчни синаптозоми. Определени са основните параметри, които характеризират функционално-метаболитния статус на синаптозомите: синаптозомална жизненост (определена чрез МТТ-тест) и ниво на редуциран глутатион (GSH).

Приложени самостоятелно, всички вещества (в концентрация 50 μM) проявяват статистически значим невротоксичен ефект върху синаптозомите, в сравнение с контролата (не-третирані синаптозоми). Съединения DI5a и DI5g проявяват по-слаба невротоксичност, в сравнение с останалите и са изследвани за възможен невропротективен ефект при модел на 6-хидроксидопамин (6-OHDA)-индуциран оксидативен стрес.

Третирането на изолираните плъши мозъчни синаптозоми с 6-хидроксидопамин е подходящ и широко използван *in vitro* модел за изследване процесите, които играят роля в невродегенеративните заболявания като Болест на Паркинсон и Алцхеймер. Механизмът на 6-хидроксидопаминавата невротоксичност включва образуването на свободни радикали и реактивни метаболити, в резултат на митохондриалния метаболизъм в невроналните клетки. В условията на 6-OHDA-индуциран оксидативен стрес (в концентрация 150 μM) върху изолираните плъши синаптозоми, DI5a и DI5g (в концентрация 50 μM) показват статистически значим невропротективен ефект, като съхраняват статистически значимо синаптозомалната жизненост и нивото на редуциран GSH, в сравнение с токсичния агент.

ПОСТЕР

ANTIVIRAL ACTIVITY OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs)

Christos N. Ververis, Faculty No: 512

Department „Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology”

Advisors: Prof. Irina Nikolova, MD, PhD

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), like indomethacin and celecoxib, have been reported to suppress reactivation of HSV-1 in trigeminal ganglions. with limited but concentration-dependent inhibition effects on viral production, indomethacin decreased reactivation rate of HSV-1 by about 20%. In the current study, we determined the effects of NSAIDs on cell culture, the determination of maximum non-toxic concentration and cytotoxic concentration. Effects of drugs concentrations on MDBK cell line were determined by MTT test.

The drugs that have been tested were: lornoxicam, ketoprofen, dexketoprofen, diclofenac sodium, metamizole sodium, meloxicam and diclofenac sodium/orphenadrine citrate. Cytotoxic concentration 50 (CC50) values showed that metamizole had the highest toxicity 2.73 mg/ml, followed by ketoprofen 0.729 mg/ml, dexketoprofen 0.560 mg/ml, diclofenac 0.141 mg/ml, meloxicam 0.05 mg/ml. Least toxic was lornoxicam with a value for CC50 of 0.0125 mg/ml.

The effects of NSAIDs on herpes simplex virus (HSV) replication especially in the strain F were also investigated. The effect of NSAIDs on the replication of human herpes virus type 1 was determined using an MTD test by the Reed-Muench method. According to the experimental data, the drugs showed protective effects against HSV-1. The percentage of the effectiveness (%) of drugs against HSV-1 was concentration-dependent for ketoprofen, dexketoprofen, metamizole, meloxicam, but not for lornoxicam, diclofenac, and diclofenac sodium/orphenadrine citrate.

NSAIDs are often used for treatment of fever and pain in different disease states, incl. viral diseases. More studies are needed to determine the effects of the NSAIDs against viruses.

ROLE OF THE TRANSCRIPTION FACTOR TWIST1 FOR THE ANTINEOPLASTIC EFFICACY OF ERUFOSINE AND CURCUMIN AGAINST CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA CELLS

Eleni Theodoros Karatzikou

Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology

Scientific supervisors: Prof. Spiro M. Konstantinov, MD, PhD

Assist. Prof. Maya M. Zaharieva, PhD

Scientific consultant: Antonios Trochopoulos, MSc, PhD-student

The transcription factor TWIST1 plays an essential role in cancer metastasis formation and is thought to promote the progression of cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) by blocking p53 and inhibiting c-myc-induced apoptosis. TWIST1 is activated by protein kinase B (PKB/Akt), STAT3 and a variety of other signal transduction pathways. Several studies suggest that increased TWIST1 expression correlates with advanced stages of Mycosis fungoides (MF) and Sézary syndrome (SS). The new alkylphosphocholine erufosine is a drug candidate for treatment of CTCL alone or in combination with curcumin. The main goal of the current work was to investigate (1) the role of TWIST1 for the antineoplastic activity of erufosine in three CTCL cell lines and to elucidate (2) the mode of action of a synergistic combination between erufosine (20 μ M) and micellar curcumin with sustained release (80 μ M) in less sensitive cell lines. The methods used were immunoblot assay, NF κ B activity estimation by specific ELISA, oligonucleosomal DNA fragmentation measurement by cell death ELISA and nuclear fragmentation by Hoechst staining. First, we evaluated the expression status of TWIST1 in the CTCL cell lines and compared after treatment with the respective median inhibitory erufosine concentrations. The most sensitive cell line HH (IC₅₀=9 μ M) did not express TWIST1 at all, whereas MJ and HuT78 cells expressed the protein and were characterized by twofold and three-fold higher IC₅₀ values, respectively. The synergistic combination between erufosine and curcumin inhibited almost completely the expression of TWIST1, led to dephosphorylation of PKB/Akt and inactivation of the NF κ B in the less sensitive cell lines HuT78 and MJ at concentrations of both drugs in the combination lower than the single agent concentrations causing the same effect. The mentioned drug combination induced the autophagosome protein LC3B which is an autophagy hallmark. DNA fragmentation which occurs in the late final stage of programmed cell death was observed as well.

In conclusion, the efficacy of erufosine against CTCL derived cells depends on the expression level of TWIST1. The investigated synergistic combination of erufosine and micellar curcumin induced autophagic changes followed by apoptosis and inhibited completely TWIST1. Moreover, two important cell proliferation and pro-inflammatory factors such as PKB/Akt and NF κ B were inhibited thus making the curcumin plus erufosine combination an attractive target for further more detailed studies. The alteration of these three proteins is interconnected through the proliferative and apoptotic signaling pathways in CTCL thus justifying erufosine alone or in combination with curcumin as promising in regard to future clinical development.

IN VITRO EFFECTS OF NEWLY SYNTETHIZED HYDRAZIDES OF 8- α -METHYL THIOGLYCOLIC ACID ON ISOLATED RAT LIVER MICROSOMES

Evangelos Touratzidis, Fac. № 499

Department „Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology”

Scientific supervisor: assoc. prof. M. Kondeva-Burdina, PhD

Neurodegenerative diseases are characterized by loss of neurons in certain regions of the brain. They are incurable and debilitating conditions that result in progressive degeneration and/or death of nerve cells. This causes problems with movement (ataxias), or mental functioning (dementias).

Parkinson's disease (PD) is one of the most common chronic neurodegenerative diseases following Alzheimer's disease.

Several clinical trials and meta-analyzes have showed that caffeine consumption is associated with a decreased risk of developing PD and dementia. Other studies report similar results and the evidence for potential beneficial effects of caffeine and xanthine derivatives administration is growing.

In this study we investigate the effects of 9 newly syntethized hydrazides of 8- α -methyl-thioglycolic acid (at concentration 100 μ M) on isolated rat liver microsomes.

The microsomes were obtained by differential centrifugation and the malondialdehyde (MDA) production was measured as biomarker of lipid peroxidation. The effects were compared to those of caffeine.

Administered alone, the compounds didn't revealed statistically significant pro-oxidant effects on isolated rat liver microsomes.

IN VITRO SAFETY EVALUATION OF CHITOSAN-ALGINATE PARTICLES AS A DRUG CARRIER

Ieremias Georgiadis, Fac.No: 605

Department “Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology”

Scientific supervisors: Prof. Virginia Tzankova, PhD

Prof. Krassimira Yoncheva, PhD

Scientific consultants: Yordan Yordanov, PhD student

Denitsa Aluani, PhD

The use of biocompatible and biodegradable drug carriers is a promising approach for secure and efficient drug-delivery applications. Moreover, this is extremely important for certain drugs with severe to moderate myocardial and vascular toxicity, such as chemotherapy agents. Doxorubicin (Dox) is a potent and broad – spectrum anthracycline chemotherapeutic agent, however myocardial toxicity severely might limits its clinical application. The toxicity of doxorubicin is closely associated with its metabolic transformation and the generation of reactive oxygen species (ROS). On the other side, acute vascular toxicity may progress into long-term conditions, thus predisposing the patients to an increase risk of vascular morbidity. The present study deals with development and evaluation of the safety profile of natural polysaccharides chitosan/alginate as a platform for delivery of doxorubicin. The particles were prepared by ionic gelation of both biopolymers providing high drug loading. The biocompatibility was explored *in vitro* in cells from different origin: human endothelial EA.hy926 and rat cardiomyocytes H9c2. Interesting finding was that the empty chitosan/alginate particles possessed protective activity themselves, stimulating the cell viability of both EA.hy926 and H9c2 cells. Dox encapsulation in chitosan/alginate particles didn't increase the cytotoxicity, compared to free Dox. We found a good safety profile of chitosan-alginate particles in endothelial EA.hy926 and cardiomyocytes H9c2 which gives an additional insight on the role of natural polysaccharide nanoparticles as promising drug-delivery carriers.

ANTINEOPLASTIC ACTIVITY OF COMBINATIONS BETWEEN MICELLAR CURCUMIN WITH SUSTAINED RELEASE AND CANNABIDIOL OR ERUFOSINE IN CTCL DERIVED CELL LINES

Konstantinos Georgios Fotiadis

Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology

Scientific supervisors: Prof. Spiro M. Konstantinov, MD, PhD

Assist. Prof. Maya M. Zaharieva, PhD

Scientific consultant: Antonios Trochopoulos, MSc, PhD-student

Curcumin (CRM) suppresses cell growth and induces apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) cell lines through inhibition of STAT-3, nuclear factor (NF)-kB and I κ B- α phosphorylation followed by caspase-3 activation and poly (ADP-Ribose) cleavage. Since CTCL therapy requires a complex approach due to the lack of defined molecular targets, application of single agents is not always possible and investigation of new drug combinations represents the current clinically adequate way for searching of new therapeutic opportunities. Aim of the study was to investigate the antiproliferative effect of CRM combinations with cannabidiol (CBD) or the new alkylphosphocholine erufosine (ERF) on CTCL cell lines, as well as signal transduction modulation, clonogenicity reduction and cell death induction. MTT-dye reduction assay was used to estimate cell proliferation. CFU assay served for evaluation of cell clonogenicity. Key signaling protein expression level was studied by immunoblotting. Fluorescent microscopy and HPLC were used to follow up MCRM-internalization. Apoptosis induction was evidenced by caspase-3 activation. Cellular level of GSH was measured using Ellman's reagent. The combinations consisting of CRM and CBD were antagonistic, whereas the concomitant application of CRM and ERF at ratios 1:2 and 1:4 led to synergistic or additive interactions. ERF induced autophagy by modulating the expression of Beclin-1 and other autophagy related cellular proteins as a difference to CRM. At concentrations higher than 25 μ M CRM led to STAT3 dephosphorylation. The mPEG-PCL co-polymer was not cytotoxic itself and provided fast CRM-internalization into the cells. The combination of ERF (20 μ M) and MCRM (80 μ M) led to a well pronounced synergistic interaction in HuT78 and to an additive interaction in MJ cells. It inhibited the cell clonogenicity completely and activated the executor caspase-3 in both cell lines. GSH level reduction depended on the cell type and origin. In conclusion, MCRM with prolonged release and ERF are suitable drug candidates for combined CTCL therapy at a ratio 1:4 (ERF:MCRM) which leads to apoptosis induction and complete inhibition of cell clonogenicity. The synergistic combination found in our study deserves further detailed investigations for better elucidation of the mechanisms of drug interactions and this will contribute to the rational and fast development of new non-toxic therapeutic combination approaches for the orphan disease CTCL.

PROTECTIVE EFFECT OF GALANTAMINE DERIVATIVE AGAINST OXIDATIVE DAMAGE *IN VITRO*

Marina Papazisi, Fac. № 529

Department “Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology”

Scientific supervisors: Prof. Virginia Tzankova, PhD

Senior Assist. Prof. Denitsa Aluani, PhD

Scientific consultant: Prof. Irimi Doitchinova, D.Sc.

Alzheimer’s disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by impaired cognition affecting memory, thinking, orientation, learning, language, and judgement . The accumulation of free radical damage, abnormal activities of the antioxidant enzymes like superoxide dismutase and catalase are characteristic for the AD brain. Galantamine (GAL) as an inhibitor of the enzyme acetylcholinesterase (AChE) with multi-target action is among the few drugs approved for the treatment of AD. Thus stimulates the search for new GAL derivatives with higher affinity to AChE.

The aim of this study is to investigate the antioxidant properties of a novel AChE inhibitor with dual-site binding (compound **1**). The antioxidant properties were studied by H₂O₂-induced oxidative stress model and superoxide dismutase (SOD) activity assay on human neuroblastoma cell line SH-SY5Y.

In vitro cytotoxicity evaluation of compound **1** showed low toxicity (IC₅₀ = 104.53 μM), as measured by MTT test and confirmed by cell morphology assay. The test for protection in oxidative stress caused by H₂O₂ showed that compound **1** gives significant *in vitro* protection comparable to that of GAL. Compound **1** increased SH-SY5Y cell viability in all tested concentrations (0.01 μM - 5 μM), while GAL was effective at concentrations 0.1 -1 μM. The pretreatment of SH-SY5Y neuroblastoma cells with GAL and compound **1** resulted in statistically significant increased SOD activity, compared to untreated controls. The increase was of comparable magnitude in all treatment groups. *In vitro* studies on the toxicity and antioxidant activities of the newly synthesized derivative of GAL showed that the novel inhibitor is non-toxic at concentrations up to 100 μM and has better antioxidant properties at lower concentration than GAL.

IN VITRO EFFECTS OF NEWLY SYNTETHIZED HYDRAZIDES OF CAFFEINE-8-THIOPROPANIC ACID ON ISOLATED RAT LIVER MICROSOMES

Sotiria-Georgia Tizma № 502

Department „Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology”

Scientific supervisors: assoc. prof. M. Kondeva-Burdina, PhD

In this study we investigate the effects of 8 newly syntethized hydrazides of caffeine-8-thiopropionic acid (at concentration 100 μ M) on isolated rat liver microsomes. The microsomes were obtained by differential centrifugation and the malondialdehyde (MDA) production was measured as biomarker of lipid peroxidation. The effects were compared to those of caffeine.

Administered alone, some of the compounds J β 0, J β 2, J β 3 and J β 6 didn't revealed statistically significant pro-oxidant effects on isolated rat liver microsomes.

The others: J β 1, J β 4, J β 5 and J β 7 revealed pro-oxidant effects – they increased the production of MDA statistically significantly with: 42 %, 23 %, 31 % and 44 %, respectively, compared to the control (non-treated microsomes).

The differences in the activity of these compounds on isolated rat liver microsomes might be due to the presence of different groups in their structure.



**КАТЕДРА
„ФАРМАКОГНОЗИЯ”**

ФЕНИЛПРОПАНОИДИ В ЕКСТРАКТ ОТ *CLINOPODIUM VULGARE* L.

Александра Петрова

Катедра „Фармакогнозия”

Научен ръководител: доц. Димитрина Желева дф

Clinopodium vulgare (Котешка стъпка, черновръх) е многогодишно тревисто растение от сем. Lamiaceae (Устноцветни). Етноботаническите данни съобщават за приложението на вида в народната медицина като кръвоспиращо средство при рани, кожни инфекции и отоци, лечение на язва на стомаха и диабет. Съвременните фитофармакологични проучвания докладват антиоксидантна, антибактериална и цитотоксична активност на водни, водно-ацетонови, етанолни и етилацетатни екстракти от котешка стъпка. Във водни екстракти от растението са установени биологичноактивни вещества от класовете на органичните киселини, хидроксибензоени и хидроксиканелени киселини, депсидите розмаринова и хлорогенова киселина и флавоноиди.

Целта на настоящото изследване е анализиране на фенилпропаноидни производни във водно-алкохолен екстракт от надземната част на *Clinopodium vulgare* чрез ултрависоко-ефективна течна хроматография комбинирана с мас спектрометрия с висока разделителна способност (Ultra-High Performance Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry-UHPLC-HRMS). Анализите са проведени на Q Exactive мас спектрометър в отрицателен и положителен режим на работа от 120 до 1500 *m/z*. Хроматографското разделяне е проведено върху колона C₁₈ и подвижна фаза, състояща се от ацетонитрил и 0.1% мравчена киселина, и градиентно елуиране. Основните компоненти на водно-алкохолния екстракт са изолирани чрез колонна хроматография при ниско налягане върху колона с обърнати фази и градиентно елуиране. Въз основа на данни от HRMS и тандем-мас спектрометрия (MS/MS), както и сравнение с референтни стандарти и литературни данни, повече от десет вторични метаболита са идентифицирани. Те принадлежат към класовете на моно- и дикафеилхинните киселини, депсиди, флавоноидни О- и С-гликозиди и клиноподиеви киселини. В настоящото проучване за първи път във вида са идентифицирани 6 флавоноидни гликозиди, производни на на лутеолин, апигенин и нарингенин, 4 кафеилхинни киселини и 3 клиноподиеви киселини. Основният компонент на водно-алкохолния екстракт от надземната част на *Clinopodium vulgare* – розмариновата киселина, заедно с други фенилпропаноидни производни са изолирани и идентифицирани.

В заключение, *Clinopodium vulgare* е перспективен източник на фенилпропаноиди и бъдещи проучвания върху състава на клиноподиевите киселини би допринесъл за изясняване фитофармакологичния потенциал на растението.

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА БЕНЗОФЕНОН В СЛЪНЦЕЗАЩИТНИ И КОЗМЕТИЧНИ ПРОДУКТИ ЧРЕЗ ВЕТХ МЕТОД

Боряна Иванова

Катедра по Фармакогнозия

Научен ръководител: проф. Илина Кръстева, дф

Бензофеноните са природни фенолни съединения, които широко се използват като UV филтри и фотостабилизатори в слънцезащитни и козметични продукти за лице, тяло и коса. Доказано е, че тези вещества могат да предизвикат сенситизация, а в последствие да доведат до контактен и фотоконтактен дерматит. Това налага да бъде разработен чувствителен, точен и надежден метод, който да намери приложение за контрол на допустимото съдържание на бензофенони.

В настоящото проучване са оптимизирани условията на пробоподготовка и екстракция на бензофенон от слънцезащитни продукти. Валидиран е ВЕТХ метод за количествено определяне на веществото. Методът е приложен за анализ на 33 слънцезащитни и козметични продукти (15, закупени от супермаркет и 18 – от аптека). Установи се, че бензофенон не се открива в две от изследваните проби, а в останалите –съдържанието му е под допустимите от европейското законодателство норми.

АНАЛИЗ НА ХЛОРОФОРМЕНИ ЕКСТРАКТИ И ЕТЕРИЧНО МАСЛО ОТ ВИДОВЕ *SOLIDAGO*

Вергиния Василева Лазарова, фак. № 10545

Катедра “Фармакогнозия”

Научни ръководители: проф. Илиана Йонкова, дфн

Prof. Maurizio Bruno

Solidago L. е род от семейство *Astereae* на *Compositae*. Включва повече от сто вида, повечето от които са с произход Северна Америка, но и няколко открити в Южна Америка и Евразия. Използват се в народната медицина поради наличието на синергично действащи биоактивни вещества, осигуряващи диуретичен, противовъзпалителен, аналгетичен, спазмолитичен, антимикробен и имуномодулиращ ефект при възпаления на пикочните пътища. В лечебните растения от този род са установени флавоноиди, сапонини, полифеноли, терпени и етерично масло.

Цел на настоящата дипломна работа е изолиране и идентифициране на дитерпени от хлороформени екстракти от листа и коренища на *Solidago gigantea* и анализ на етерично масло от листа на *Solidago canadensis* с произход Литва.

Посредством колонна хроматография, радиална хроматография и ^1H - ЯМР анализ е установено наличието на клеродановия терпен Солидагова киселина А и два изомерни хемиацетала с клероданов скелет в екстрактите от *Solidago gigantea*.

Чрез водна дестилация в апарат на Клевинджър е получено етерично масло от листа на *Solidago canadensis*, което е охарактеризирано качествено по съдържание на активни компоненти и количествено като добив чрез GC-MS анализ. Идентифицирани са 99.19% от компонентите. Резултатите, сравнени с предишни проучвания върху етерично масло от същия вид, но с произход Китай и Европа, показват сходства в качествения състав, но съществени вариации в количеството на борнил ацетат, курлон и юненол, които представляват главни компоненти в изследваното етерично масло с произход Литва. Следователно климатичните условия могат да се определят като фактор, определящ състава на етеричното масло от вид *Solidago canadensis*.

ФИТОХИМИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА *TAXUS BACCATA*

Марина Чешмеджиева

Катедра: Фармакогнозия

Научен ръководител: проф. Илина Кръстева, дф

Обикновеният тис (*Taxus baccata*) е иглолистно, двудомно растение, което намира приложение в терапията на някои онкологични заболявания. Противотуморното му действие се дължи на изолираните от него дитерпени (таксани) – паклитаксел (таксол А) и цефаломанин (таксол В), таксин А и В, бакатин III, 10-диацетилбакатин III и др. Съдържа още етеричното масло, флавоноиди, лигнани, стероиди и други съединения, които определят разнообразни фармакологични действия като: противовъзпалително, аналгетично, антитромбоцитно, антибактериално, антимикотично и др. В настоящото проучване обект на изследване са игличките на растението, получени от диворастящи видове, разпространени на о. Сицилия. От ацетонов и етанолен екстракт с помощта на хроматографски методи са изолирани три вещества. Структурата им е частично определена с ЯМР. След дестилация с водна пара е получено етерично масло, което е анализирано чрез ГХ-МС. Идентифицирани са 48 съединения, като най-високо е съдържанието на: трикозан (8.57%), пентакозан (6.21%), абиетатриен (4.56%), хексахидрофарнезил ацетон (3.65%) и фитол (3.60%).

ФИТОХИМИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ASTRAGALUS GLYCYPHYLLOS L. (FABACEAE)

Николай Кънчев

Катедра по Фармакогнозия

Научен ръководител: проф. Илина Кръстева, дф

Научен консултант: гл. ас. Александър Шкондров, дф

Astragalus glycyphyllos L. (сладколистен клин, орлови нокти) е най-широко използвано в българската народна медицина растение от род *Astragalus* като антихипертензивно, диуретично и противовъзпалително средство. От вида са изолирани предимно вторични метаболити от групата на флавоноидите и сапонините. В продължение на нашите изследвания върху видове от рода е проведено фитохимично проучване на надземните части на *A. glycyphyllos* за съдържание на сапонини. От получения бутанолен екстракт чрез колонна хроматография и полупрепаративна ВЕТХ е изолиран нов циклоартанов тритерпенов сапонин. Структурата на съединението е определена чрез киселинна хидролиза, HRESIMS, ¹H, ¹³C ЯМР, DQF-COSY, HSQC и HMBC експерименти като: 7(R),20(R)-3β,6α,16β-трихидроксициклоартанил-23-карбоксилова киселина 16-лактон 3-O-β-D-глюкопиранозид. Веществото проявява антиоксидантно и невропротективно действие върху изолирани плъши синаптозоми и инхибиращ ефект върху човешка моноаминооксидаза тип Б.

ФИТОХИМИЧЕН СКРИНИНГ НА ВТОРИЧНИ МЕТАБОЛИТИ В БЪЛГАРСКИ ВИДОВЕ ОТ РОД *ASTRAGALUS* L.

Ясмина Хърльова

Катедра по Фармакогнозия

Научен ръководител: проф. Илина Кръстева, дф

Научен консултант: гл. ас. Александър Шкондров, дф

Във видовете от род *Astragalus* L. (Fabaceae) са доказани основно три групи биологичноактивни вещества: сапонини, флавоноиди и полизахариди. При фармакологични изпитвания е установено, че те проявяват антиоксидантна, кардиотонична, спазмолитична, антихипертензивна, противомикробна, противовирусна, противоязвена, протективна, антидиабетна и противотуморна активност. През последните години от *A. monspessulanus* са изолирани флавоалкалоиди с хепатопротективно и антиоксидантно действие. Тези вещества се срещат сравнително рядко в растителния свят, като до този момент са известни само няколко десетки съединения, които не са гликозидно свързани.

В настоящето изследване са проучени тотални екстракти, получени от български *Astragalus* видове, за съдържание на флавоалкалоиди, ацилирани и високо гликозилирани флавоноиди и сапонини. Създаден е скринингов метод за анализ чрез използване на свръх-високоэффективна течна хроматография – маспектрометрия с висока разделителна способност (UPLC-HRESIMS). В изследваните проби са доказани кемпферолови и кверцетинови флавоалкалоиди, епоксциклоартанов сапонин, ацилирани с хидроксиметилглутарова киселина флавоноиди и флавоноидни тригликозиди. Резултатите от анализа са потвърдени чрез сравняване със стандартни вещества.

UHPLC-HRMS ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА КОРЕНИ ОТ *CHENOPODIUM BONUS-HENRICUS* L. (AMARANTHACEAE) ЗА СЪДЪРЖАНИЕ НА САПОНИНИ И ФЛАВОНОИДИ

Цветина Лъчезарова Лефтерова, фак. № 10579

Катедра по „Фармакогнозия“

Научни ръководители: доц. Параскев Недялков, дф

гл. ас. Златина Коканова, дф

Chenopodium bonus-henricus L. (сем. Amaranthaceae) е познат в народната медицина като чувен, див спанак, влашки спанак, дива лобода и др.

В българската народна медицина корените на растението са известни като "чувен" и се прилагат външно за лечение на кожни възпаления, рани и циреи. Запарка от растителната субстанция се използва и като леко слабително средство. В българската хранително-вкусова промишленост водният екстракт от корените *C. bonus-henricus* L. се използва при производството на халва.

Целта на настоящата дипломната работа е да се охарактеризират корените на *Chenopodium bonus-henricus* L. за съдържание на сапонини и флавоноиди чрез UHPLC-HRMS и да се определи съдържанието на главните компоненти в растителната субстанция и пречистен екстракт от нея.

Корените на *C. bonus-henricus* бяха екстрахирани с метанол и полученият MeOH екстракт беше подложен на фракциониране чрез колонна хроматография върху Diaion HP-20 и MCI-gel. Получените фракции, както и процесите на екстракция и колонно хроматографиране бяха мониторираны чрез UHPLC-HRMS. Установени са 43 съединения, съответно 31 сапонина на олеанолова киселина, 2 β -олеанолова киселина, 2 β -хидроксигипсогенин, медакагенова киселина, байогенин и фитолакагенин и 12 флавоноидни гликозиди с агликони 6-метоксикемпферол, изорамнетин и спинацетин. За първи път в корените на *C. bonus-henricus* се съобщава за гликозиди на олеаноловата киселина и изорамнетина. Разработен беше UHPLC-HRMS метод за количествено определяне на съдържанието на главните компоненти в корените на *C. bonus-henricus* L. и в пречистен екстракт, получен от същата растителна субстанция. В най-голямо количество са сапонините на байогенина, хидроксигипсогенина и медакагеновата киселина.

АНАЛИЗ НА СЕСКИТЕРПЕНОВИ ЛАКТони В АРНИКА С РАЗЛИЧЕН ПРОИЗХОД ЧРЕЗ ГАЗ ХРОМАТОГРАФИЯ- МАССПЕКТРОМЕТРИЯ С ВИСОКА РЕЗОЛЮЦИЯ

Александра Георгиева Стефанова

Катедра „Фармакогнозия”

Научни ръководители: доц. Димитрина Желева, дф

доц. Юлиан Войников, дф

Видът *Arnica montana* L. (планинска арника) е ценно лечебно растение с голямо значение във фармацевтичната практика. Благодарение на своя химичен състав видът намира приложение при травми, разкъсване на мускулни влакна и др. Сесквитерпеновите лактони (СТЛ) са група вторични метаболити, към които се проявява интерес, не само от химична и хемотаксономична гледна точка, но и заради разнообразната им биологична активност - противовъзпалителна, антитуморна, антимикробиална и др. Според 7-ма Европейска Фармакопея цвят от *Arnica* трябва да съдържа не по-малко от 0.4% общо количество СТЛ, изразени като дихидрохеленалин, без да се има предвид количеството на индивидуалните СТЛ. Съставът на СТЛ в арника варира в зависимост от произхода. Установени са два хемотипа: единият с високо съдържание на хеленалинови естери, характерен за Централна Европа, а другият-дихидрохеленалинов хемотип-характерен за арника, с произход Испания. Хеленалиновите и дихидрохеленалиновите производни от своя страна имат различна пенетрация и противовъзпалителна активност. В допълнение, СТЛ притежават дуалистичен фармакологичен ефект: във високи концентрации имат противовъзпалителна активност, а в ниски имат про-възпалително и про-алергично действие. Целта на настоящото проучване е развитие на стратегия за газова хроматография-Orbitrap-маспектрометрия с висока резолюция за анализ на СТЛ в цветни кошнички от *Arnica montana* с различен произход. Естерите на СТЛ хеленалин (X) и 11a, 13-дихидрохеленилин (ДХ) с късоверижни мастни киселини са смятани за основните активни вещества в официалната растителна субстанция. Пробите за анализ произхождат от български, полски, финландски и немски култивирани колекции и една, закупена от аптека. Пробоподготовката е извършена съгласно Европейската фармакопея 7.0 (2011). Въз основа на точните маси и теоретичните фрагменти, са оценени и количествено определени 13 СТЛ и са предложени моделите на фрагментация както на X, така и на ДХ производни. Най-високото общо съдържание на СТЛ е намерена в пробата от Полша (4.892 mg/g dw), следвана от тази, култивирана на Витоша (4.057 mg/g dw). X е доминиращ СТЛ в закупената от аптека субстанция (0.110 mg/g dw), както и в пробата от Ботаническата градина в Университета Joensuu, Финландия (0.549 mg/g dw), докато ДХ-изобутират е основен СТЛ в арниката от Полша (0.660 mg/g dw), Ботаническата градина в Университета Turku, Финландия (0.245 mg/g dw) и сорт ARBO, Германия (0.405 mg/g dw). Пробите от България се характеризират с високо съдържание на X-изовалерат (0.703 mg/g dw; Витоша пл.) и X-тиглат (0.314 mg/g dw; Беглика). В заключение, надеждният метод на GC-Orbitrap-HRMS би бил важен за мониториране качествения и количествен състав на растителни лекарствени продукти от арника с култивиран и естествен произход.

ПОСТЕР

THE INVASIVE, ALIEN *ERIGERON CANADENSIS* L. IS A POTENTIAL CHEAP RESOURCE OF PLANT SUBSTANCE FOR MEDICINAL USE

Ivan Stambolov

Medical University of Sofia, Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy

Supervisors: Iliana Ionkova, Ekaterina Kozuharova

The high tolerance of various habitat conditions and potent propagation ability of alien plant *Erigeron canadensis* L. promotes its aggressive invasive behaviour. In the newly invaded habitats this plant does not have suitable herbivores to control its populations.

The aim of this review study is to reveal the potential of *Erigeron canadensis* as a cheap source of compounds with valuable pharmacological activities.

A growing body of scientific literature points to the therapeutic potential of chemical constituents of this alien invasive species (saponins, terpenoids, glycosides, tannins, anthraquinone, steroids and flavonoids). It possesses antibacterial, antioxidant, anticancer, and antiinflammatory activity as well as anticoagulant and anti-platelet effect etc. Health risks or side effects following the proper administration of designated therapeutic dosages were not recorded.

Due to the fact that this is an aggressive invasive species, it can provide abundant and cheap resources of plant chemical constituents which can be utilized for therapeutic purposes. Additionally, exploitation of the biomass for medicinal use might contribute to relieving the destructive impact of this plant species on natural habitats.

Key words: biologically active compounds, pharmacological activity, management.

Poster presentation

INVESTIGATION OF *IN VITRO* CULTURES OF *GYPSOPHILA PANICULATA* (CARYOPHYLLACEAE)

Ioanna Bala

Department of Pharmacognosy

Scientific Supervisors: Prof. Iliana Ionkova, DSci

Prof. Iliana Krasteva, PhD

Due to their complex structures saponins, polysaccharides and flavonoids are still most efficiently synthesized the plants. Variable quantities and qualities of the wild plant material, plants that need to grow several years before they are ready for harvesting and over collecting of endangered species are just a few of the problems connected with the production of these natural substances. Therefore, cultured cells rather than plants are a possible alternative production method. Flavonoids and saponins are the two main groups of biologically active compounds isolated from *Gypsophila paniculata*. Flavonoids, the most common plant polyphenols are widely distributed in every species and possess a broad range of pharmacological activities.

The aim of the study was to establish of *in vitro* cell cultures from *G. paniculata* and to quantify flavonoids in total extracts from them. For cultivation of the plant four different culture mediums (MS, MS-Li and G48) were prepared. Explants from several parts of large intact *G. paniculata* plants were used to form callus. Suspension cultures were established by transferring small pieces of callus to liquid medium which was subsequently placed on a gyratory shaker. Flavonoids, accumulated in the corresponding cultures were determined by a HPLC method. It was found that rutin was proved in highest amount in shoot cultures on MS culture medium (0.80 ng/mg dw) while saponarin was quantified as (0.80 ng/mg dw) for callus culture grown on G48. The results indicate that *in vitro* cultures of *G. paniculata* could serve as an alternative way for production of flavonoids.

INFLUENCE OF THE LIGHT AND THE PHYTOHORMONES TO THE PRODUCTION OF FLAVONOIDS IN *IN VITRO* CULTURES FROM *ASTRAGALUS VESICARIUS SSP. CARNIOLICUS*.

Konstantia Tzalampyra

Department of Pharmacognocny

Scientific Supervisor: Prof. D Sci, PhD Iliana Ionkova

Flavonoids, the most common plant polyphenols are widely distributed in the genus *Astragalus* (Fabaceae). Many different subclasses of flavonoids have been described from the genus *Astragalus* - flavones, flavanones, flavonols, flavanonols, chalcones, aurones, isoflavones, isoflavanes, and pterocarpanes. *Astragalus* species are an object of *in vitro* cultivation because of their therapeutic significance.

The aim of this thesis is to determine the influence of the light regimen and the phytohormones on the accumulation of biomass and on the production of flavonoids in callus cultures of *Astragalus vesicarius ssp. carniolicus*. The amount of total flavonoids was examined by LC-MS analysis.

The highest amount of biomass (GI = 3.54) for *A. vesicarius ssp. carniolicus* was achieved with *in vitro* callus cultures cultivated on modified MS medium, supplemented with 2 mg/L kinetin, IAA 5mg/L, 2,4-D 5mg/L and casein 1g/l in light regimen of cultivation, while those cultivated in the dark regimen on MS medium supplemented with 3 mg/L kinetin, IAA 5mg/L, 2,4-D 5mg/L and casein 1g/l shown lower growth index (GI = 0.97). As we expect it, the amount of total flavonoids corresponds with observed growth rates of the cultures – total flavonoids of 5.56 mg/g DW was achieved in the first group, while suppressed growth in the group cultivated on modified MS medium, supplemented with 2 mg/L kinetin, IAA 5mg/L, 2,4-D 5mg/L and casein 1g/l in the dark regimen results in 1.97 mg/g DW total flavonoids.

The results of the study indicate that the light regimen of cultivation as well as plant hormones can influence the accumulation of biomass, respectively accumulation of flavonoids in callus cultures of *Astragalus vesicarius ssp. carniolicus*.

STUDYING THE INFLUENCE OF THE COMPONENTS OF THE CULTURE MEDIUMS ON THE PRODUCTION OF FLAVONOIDS IN *IN VITRO* CULTURES FROM *ASTRAGALUS GLYCYPHYLLOS*

Maria Barda

Department of Pharmacognocoy

Scientific Supervisor: Prof. D Sci, PhD Iliana Ionkova

The genus *Astragalus* is the largest in the Fabaceae family. The biologically active constituents of *Astragalus* species represent mainly three classes of chemical compounds: polysaccharides, saponins, and flavonoids. Flavonoids are a class of compounds displaying many biological activities - antiallergic, anti-inflammatory, antitumor, antiviral and antioxidant activities. *Astragalus* plants are an object of *in vitro* cultivation because of their economical and traditional therapeutic significance.

The aim of this thesis are to determine the influence of different concentrations of Mg^{2+} and Ca^{2+} on the accumulation of biomass and on the production of flavonoids in callus cultures of *Astragalus glycyphyllos*. The quantity of total flavonoids were examined by LC-MS analysis.

Our results showed that the highest amount of biomass (GI= 2.66) of the plant cells of *A. glycyphyllos* was observed on callus cultures grown on MS medium, supplemented with 2 mg/L kinetin, IAA 5 mg/L, 2,4-D 5 mg/L and casein 1 g/L, while the lowest amount (GI=0.83) was detected of the plant cells grown in MS medium, supplemented with 2 mg/L kinetin, IAA 5mg/L, 2,4-D 5 mg/L, casein 1 g/L and half amount of Ca^{2+} . The highest concentration of total flavonoids (2.37 mg/g DW) was observed on callus cultures grown in MS medium, supplemented with 2 mg/L kinetin, IAA 5 mg/L, 2,4-D 5 mg/L, casein 1 g/l and double amount of Ca^{2+} . The lowest concentration of total flavonoids (0.98 mg/g DW) was observed on callus cultures grown on MS medium, supplemented with 2 mg/L kinetin, IAA 5mg/L, 2,4-D 5 mg/L, casein 1 g/L and half amount of Mg^{2+} culture medium.

The results of the study indicate that the increased amount of Mg^{2+} and Ca^{2+} stimulated the production of flavonoids in callus cultures of *A. glycyphyllos*.

ELICITATION OF FLAVONOID BYOSINTESIS IN *IN VITRO* CULTURES FROM *ASTRAGALUS MONSPESSULANUS SSP.* *MONSPESSULANUS*

Sophie Petrou

Department of Pharmacognocoy

Scientific Supervisor: Prof. D Sci, PhD Iliana Ionkova

Astragalus L. (Fabaceae) is generally considered the largest genus of vascular plants with an estimated 2500-3000 species. Many species of Astragalus have been investigated chemically for flavonoids, non-protein amino acid, saponins, alkaloids, nitro compounds, mucilages, sterols et. Flavonoids represent the largest group of polyphenolic compounds occurring in *Astragalus* species and have many biological activities - antioxidant and radioprotective, hepatoprotective and antifibrotic, antimicrobial, cytotoxic, antidiabetic, antiallergic.

The aim of this thesis are to determine the influence of different concentrations of agar on the accumulation of biomass and on the production of flavonoids in shoot cultures of *Astragalus monspessulanus ssp. monspessulanus*. The quantity of total flavonoids were examined by LC-MS analysis.

Our results showed that the highest amount of biomass (GI= 4.66) of the plant cells of *A. monspessulanus ssp. monspessulanus* was observed on shoot cultures grown in MS culture medium with 2% agar, while the lowest amount (GI=1.15) was detected of the plant cells grown in MS medium supplemented with 4% agar. The highest concentration of total flavonoids (2.04 mg/g DW) observed on shoot cultures grown in MS culture medium with 2% agar. The lowest concentration of total flavonoids (0.37 mg/g DW) was observed on shoot cultures grown in MS culture medium with 4%.

The results of the study indicate that the agar can be use as an elicitor to increase the flavonoids production in *in vitro* cultures of *A. monspessulanus ssp. monspessulanus*.

A NOVEL TRITERPENOID BIDESMOSIDIC SAPONIN FROM THE ROOTS OF *GYPSOPHILA GLOMERATA* PALL EX M. B. (CARYOPHYLLACEAE)

Despoina Balodima

Department of Pharmacognosy

Scientific supervisor: Assoc. Prof. R. Gevrenova, PhD

Gypsophila L. species are a rich source of GOTCAB saponins (Glucuronide Oleanane-type Triterpenoid Carboxylic Acid 3, 28-*O*-Bidesmosides). The medicinal importance attached to *Gypsophila* prompted us to investigate the saponins in *G. glomerata*. This perennial herb is native to eastern and south-eastern regions in Bulgaria. The study aimed at the isolation and structural elucidation of a saponin (**S**) from *G. glomerata* roots. The saponin **S** was isolated by a combination of chromatographic methods - low pressure liquid chromatography and high-performance liquid chromatography (HPLC). The structure was assessed by ¹H and ¹³C NMR spectra, as well as bi-dimensional NMR techniques: COSY (Correlation Spectroscopy), TOCSY (Total Correlation Spectroscopy), HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy), HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) and HSQC-TOCSY. In addition, the fragmentation pathway of the saponin **S** in liquid chromatography – high resolution mass spectrometry (LC-HRMS) was studied, indicating subsequent losses of the terminal sugar moieties, α - and β -chain, and sugar cross-ring cleavages. Formic acid is the elimination pathway of the gypsogenin's carboxylic function. Isolated saponin (**S**) exhibited deprotonated molecule at $m/z=1495.6583$ [M-H]⁻ (calc. for C₆₉H₁₀₇O₃₅, -1.0ppm) indicating molecular mass 1496 Da= 1.496 kDa. According to NMR, HRMS and MS/MS spectra, **S** was identified as 3-*O*- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 2)-[α -L-arabinopyranosyl-(1 \rightarrow 3)]- β -D-glucuronopyranosyl-gypsogenin-28-*O*- α -L-arabinopyranosyl-(1 \rightarrow 3)- β -D-xylopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-fucopyranosyl ester. The aforementioned saponin is a new natural compound.

A PHYTOCHEMICAL STUDY ON *PORTULACA OLERACEA* L. (PURSLANE) WITH BULGARIAN AND GREEK ORIGIN

Sofia Nousikirou

Department of Pharmacognosy

Scientific supervisor: Assist. Prof. V. Balabanova, PhD

Portulaca oleracea L. (purslane) is a plant with cosmopolitan distribution, traditionally consumed in the human diet of green leafy vegetables. Purslane has been named “vegetable of long life” in Chinese traditional medicine and it is currently included in the list of “World Economic Plants”. In this study aerial parts of seven accessions from Bulgaria (4) and Greece (3) were analyzed for total polyphenols, flavonoids and polysaccharides by pharmacopoeial spectrophotometric methods. The optimal extraction conditions for the highest yields, polyphenols and saponins contents were evaluated using different extraction methods. It was found that the extraction by stirring at 80°C gave the highest percentage yield of 16%, while the maximum polyphenols ($3.45\% \pm 0.83$) and saponins ($9.15\% \pm 0.17$) contents were achieved by Soxhlet extraction. The results revealed that the Greek accessions are rich in flavonoids (up to 0.3%) and polyphenols (up to 1%), while the highest content of polysaccharides (up to 1.5%) was found in Bulgarian samples.

P. oleracea with Bulgarian and Greek origin has a significant potential to be a functional food as it provides a health benefit on plant-based diet.



КАТЕДРА «ФАРМАЦЕВТИЧНА ХИМИЯ»

УВ СПЕКТРАЛЕН МЕТОД ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНА ОЦЕНКА НА СТАБИЛНОСТТА НА НОВОПОЛУЧЕН N-ЗАМЕСТЕН ХИДРАЗОН НА ПРОПАНОВАТА КИСЕЛИНА

Александрина Динкова Динева

Катедра „Фармацевтична химия“

Научен ръководител: доц. Мая Георгиева, дф

Ксантините и в частност метилксантините са група вещества, които се срещат в редица фитопродукти и притежават различни фармакологични активности. Поради това, тези съединения са обект на детайлно изучаване, което продължава и до днес. Освен в проучването на вече съществуващите ксантини, се работи и в областта на синтеза на нови съединения. Един от начините на модификация в ксантиновата структура е субституцията на различни позиции, което от своя страна води до нови фармакологични ефекти. Този подход е използван и при новосинтезираният метилксантин с хидразонова структура.

Наличието на хидразонова група в структурата на молекулите е определящо за тяхната стабилност и проява на фармакологични ефекти. Групи съединения притежаващи функционален фрагмент от типа $R_1R_2C=N-NR_3$ се характеризират със сравнително по-добра стабилност спрямо техните аналози - имините. Структурата на новосинтезираният метилксантин се характеризира с наличието на две функционални групи, които са чувствителни на хидролиза.

Поради важното значение на стабилността на химичната структура за проявата на биологичната активност, съществен елемент от дизайна и разработването на нови съединения е намирането на подходящ бърз и точен метод за оценка на химическата стабилност и стабилността при близки до физиологичните условия.

За предварителна оценка на стабилността на новополученият 2-(1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дихидро-1H-пурин-7(6H)-ил)-N¹-(3-флуоробензилиден)пропанхидразид бе разработен и валидиран УВ спектрофотометричен метод. Анализът бе проведен, като пробата бе инкубирана при температура от 37°C в среда от буфери с рН-1,2; 7,4; 9,0 и 13,0, осигуряващи условия близки до физиологичните и подходящи за оценка на химическата стабилност. Методът покри критериите на валидационните характеристики – специфичност, линейност, правилност и прецизност. Предварителната оценка установи, че хидразонът е стабилен при тази температура и неутрално рН и хидролизира в силно кисела и алкална среда. Обект на следващ анализ ще бъде установяването на продуктите на хидролиза.

СИНТЕЗ, ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ И ХИМИЧНИ СВОЙСТВА НА СЕМИКАРБАЗИДНИ И ТИОСЕМИКАРБАЗИДНИПРОИЗВОДНИ НА 7-ТЕОФИЛИН-ОЦЕТНА КИСЕЛИНА

Елина Антонова Петрова, фак. № 10662

Катедра „Фармацевтична химия“

Научни ръководители: доц. Мая Георгиева, дф

гл.ас. Явор Митков, дф

Получаването на 7-теофилин-оцетна киселина се основава на алкилиране на натриевата сол на теофилина с 2-хлорооцетна киселина натриева сол. Полученото съединение се използва като изходен продукт за получаване на неговия метилов естер и хидразид.

От хидразида на 7-теофилин-оцетната киселина чрез взаимодействие с изоцианати или изотиоцианати са синтезирани 10 семикарбазидни и тиосемикарбазидни производни, структурите на новополучените съединения са доказани чрез IR, UV, ^1H NMR и LC-MS изследвания.

За теоретична оценка на фармакокинетичното поведение и лекарствено подобие на новополучените съединения с помощта на Web-базиран сървър Molinspiration Cheminformatics бяха изчислени стойностите на Mw, logP, nOHNH, nON, n-rotab, TPSA и % ABS за всяко съединение. Установихме, че продуктите отговарят на граничните условия на Липински, което ги прави подходящи за бъдещи оптимизации.

Получени са количества от новосинтезираните съединения за начални фармакологични изследвания.

ВЕТХ МЕТОД ЗА КОЛИЧЕСТВЕНО ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ СМЕСИ АМОКСИЦИЛИН С ТИНИДАЗОЛ И АМОКСИЦИЛИН С МЕТРОНИДАЗОЛ

Кетрин Стоименова

Катедра: „Фармацевтична химия“

Научни ръководители: доц. Мая Георгиева, дф

доц. Ваня Масларска, дф

Едни от най-често срещаните заболявания на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) са гастритите и язвената болест, които от друга страна са свързани и със сериозни усложнения. Според последни проучвания всеки десети българин страда от такова заболяване.

Съществено място в лечението на киселинно-обусловените състояния заемат лекарствени комбинации на представителите от групата на пеницилините и нитроимидазоловите производни, като Amoxicillin с Tinidazole и Amoxicillin с Metronidazole. Предимствата в този тип комбинирана терапия са отразени в редица проучвания и са от съществено значение особено при лечение на НР-индуциран гастрит, неязвена диспепсия в детска възраст, рецидивираща дуоденална язва и други.

Във връзка с това от съществена важност е разработването на надежни аналитични методи за определяне на посочените лекарства, както самостоятелно така и в смеси. В практиката се прилагат различни подходи, базиращи се на УВ-спектрофотометрия, дериватизационна УВ спектроскопия, колориметрия, ТСХ, ВЕТХ и други.

Сред тези методи ключова роля имат хроматографските, поради редица техни безспорни предимства – висока чувствителност, възпроизводимост и точност на аналитичните резултати и други.

Поради широката им приложимост, обект на настоящата работа е разработването на течно хроматографска аналитична процедура за количествено определяне на лекарствени форми, съдържащи Amoxicillin и Metronidazole и Amoxicillin и Tinidazole. Разработеният метод е валидиран съгласно Европейска фармакопея и ИСН и е приложен при анализ на моделни смеси от анализирани вещества. Бе установено, че метода е приложим за последващ рутинен и контролен анализ на такъв тип комбинации в готови лекарствени форми.

СИНТЕЗ, ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ И ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА НА ХИДРАЗОНИ НА 2-(ТЕОФИЛИН-7-ИЛ)- ПРОПАНОВАТА КИСЕЛИНА

Мария Руменова Христова

Катедра Фармацевтична химия

Научни ръководители: доц. Мая Георгиева, дф

гл. ас. Лилия Андонова, дф

Метилксантините са природни съединения с разнообразна фармакологична активност. Те представляват интерес като градивни елементи за синтез на нови лекарствени молекули.

В настоящата работа бяха получени пет нови производни на теофилина. Новополучените съединения са доказани с IR, ¹H NMR и MS спектрални характеристики. Чистотата им бе потвърдена с UV, TLC и Тт анализи.

Новополучените молекули бяха подложени на теоретична оценка за предсказване на фармакокинетичните им свойства (чрез изчисляване на стойностите на mllogP , nOHNH , nON , TPSA и $\%ABS$ и чрез ADMETlab), очаквана токсичност (чрез програмата T.E.S.T.) и вероятността за проява на инхибиторен ефект към група чернодробни ензими (Online chemical database).

За оценка на антиоксидантните им свойства са използвани методи, основани на реакция със стабилните радикали DPPH и ABTS. Две от съединенията показаха антиоксидантна активност по-голяма от тази на контролата ВНТ, което ги прави подходящи за бъдещи оптимизации и допълнителни фармакологични изследвания.

За определяне на невротоксичност е направен тест върху изолирани плъши синаптозоми, където две от изследваните вещества показват изявен токсичен потенциал. Невропротективни свойства са установени за една от целевите структури чрез МТТ тест.

РАЗРАБОТВАНЕ НА HPLC МЕТОД ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА АМОКСИЦИЛИН, МЕТРОНИДАЗОЛ, ОМЕПРАЗОЛ- САМОСТОЯТЕЛНО И В КОМБИНАЦИЯ

Мишела Стоименова

Катедра: „Фармацевтична химия“

Научни ръководители: доц. Лили Пейкова, дф

доц. Ваня Масларска, дф

Бактерията *Helicobacter pylori* може да инфектира стомаха и да причини хроничен гастрит, което да доведе до пептична язва и редица усложнения. Последните са свързани с влошаване качеството на живот. Тези факти очертават ключовата роля на употребата на нитроимидазоловите антибактериални лекарства (Metronidazole), бета-лактамните антибиотици (Amoxicillin) и антиацидните лекарствени продукти от групата на инхибитори на протонната помпа (Omeprazole), в терапията на гастритни и язвени усложнения. Установено е, че прилагането на комбинирана терапия от тези групи лекарства е по-надеждно и ефективно в сравнение с монотерапиите.

Наличието на голям набор аналитични подходи за самостоятелното проучване на посочените групи вещества не дава възможност за извършване на точно, бързо и селективно определяне на комбинациите от прилаганите в терапията лекарства. От друга страна въвеждането в практиката на нови комбинирани лекарствени форми при този тип заболявания е процес, задължително свързан с необходимостта от създаване на аналитични методи за контрол на качеството.

Така проучването и разработването на надежни нови аналитични методи за количествено определяне и идентифициране на целевите лекарства, както самостоятелно така и в смеси е от съществена важност.

С тази цел бе разработена, валидирана и приложена течно хроматографска аналитична процедура, за количествен анализ на Omeprazol, Metronidazole и Amoxicillin, самостоятелно и в смес. Създаденият метод би могъл да се прилага успешно в рутинната аналитична практика и при качествения контрол на тези лекарствени средства.



**КАТЕДРА
“ТЕХНОЛОГИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ СРЕДСТВА И
БИОФАРМАЦИЯ”**

РАЗРАБОТВАНЕ И ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА АНТИБАКТЕРИАЛНАТА АКТИВНОСТ НА ПОЛИМЕРНИ МИЦЕЛИ НАТОВАРЕНИ С КУРКУМИН

Каролина Яворова Орлова

*Катедра по Технология на лекарствените средства с биофармация,
Фармацевтичен Факултет, Медицински Университет, София
Департамент по Инфекциозна Микробиология, Институт по микробиология, БАН, София*

Научни ръководители: проф. д-р К. Йончева

чл.-кор. проф. д-р Хр. Найденски, д-р

Предизвикателство пред съвременната фармацевтична технология е ниската водоразтворимост на редица активни вещества, което се свързва и със слаба бионаличност. Мицелообразуването във водна среда е процес на формиране на мицелни агрегати, които могат да повишават водоразтворимостта на хидрофобни лекарствени вещества. Куркуминът е полифенолно съединение, което по литературни данни притежава антибактериален ефект, но поради ниската му водоразтворимост и нестабилност в слабо алкална среда се налага търсенето на подходи за подобряване на антибактериалната му активност. Включването на куркумин в мицелни агрегати е сред подходите, които могат да решат проблема с ниската му водоразтворимост.

Целта на настоящата работа бе да се разработи технологичен режим за натоварване на куркумин в мицели и да се проучи антибактериалната му активност. В тази връзка бе проучена възможността за приготвяне на мицели изградени от съполимер на полиетиленгликол метилов етер и поли(ε-капролактон). Формирането и натоварването на мицелите с куркумин бе извършено чрез диализен метод прилагайки като разтворител диоксан. Оптимизирането на метода доведе до приготвяне на мицели с малък размер (среден диаметър 125 nm) и висока ефективност на включване на куркумин, достигаша 80 %. Проведените ин витро тестове за разтваряне показаха постигането на забавено освобождаване на куркумин от полимерните мицели. Направена бе оценка на антибактериалната активност на свободен и мицелен куркумин върху бактерии от вида *Staphylococcus aureus* (MSSA и MRSA). Установено бе, че мицелният куркумин се характеризира с по-висока минимална инхибираща концентрация в сравнение с ненатоварен куркумин, което се дължи на забавеното му освобождаване. При комбиниране с еруфозин обаче бе постигната по-ниска минимална инхибираща концентрация от тази на ненатоварен в мицели куркумин.

ТЕХНОЛОГИЧНИ ПОДХОДИ ЗА ЕКСТЕМПОРАЛНО ПРИГОТВЯНЕ НА ПЕРОРАЛНИ ПЕДИАТРИЧНИ ФОРМУЛАЦИИ СЪС СИЛДЕНАФИЛ ЦИТРАТ

Мария Йорданова Боринарова

Катедра Технология на лекарствените средства с биофармация

Фармацевтичен факултет, Медицински Университет- София

Научен ръководител: проф. Милен Димитров, дф

Деца не следва да бъдат разглеждани като „умален възрастен“ организъм, поради факта, че се явяват хетерогенна група различаваща се по много аспекти като развитие, фармакокинетика и фармакодинамика, както по отношение на възрастните така и помежду си в различните възрасти на развитие.

Липсата на пазара на специфични педиатрични форми, позволяващи лесно адаптиране към различните възрастови групи води до засилена „off label- извън одобрените показания“ употреба, в някои случаи достигаща до 70-80% и оттам до потенциални проблеми свързани с ефикасността и безопасността на прилаганата терапия.

Във връзка с все по-широко навлизащата в Европа концепция за персонализирана медицина, която поставя пациента във фокуса на лечението и невъзможността наличните на пазара продукти да покрият терапевтичните нужди на децата, все по-актуална става възможността за екстемпорално приготвяне на магистрални и фармакопейни продукти, които дават възможност за персонализирана терапия, съобразена с конкретните нужди на болното дете и оттам до подобряване, както на комплайънса на децата и техните родители, така и на качеството на живот на тази специфична група пациенти.

Цел на настоящата работа е анализ и критична оценка на потенциални технологични подходи за екстемпорално приготвяне на перорални педиатрични формулации със силденафил цитрат за педиатричната, кардиологична практика.

В хода на изследването са приложени различни подходи за екстемпорално приготвяне на перорални педиатрични формулации със силденафил цитрат и е оценена стабилността на приготвените състави, посредством определяне на основни технологични показатели.

На базата на получените резултати е направена оценка и обобщение за приложимостта на използваните технологични подходи за екстемпорално приготвяне на перорални педиатрични формулации със силденафил цитрат за педиатричната практика.

РАЗРАБОТВАНЕ И ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА ТВЪРДИ ПОЛИМЕРНИ ДИСПЕРСИИ С КУРКУМИН

Нефиен Мехмед Дракеда

Катедра по Технология на лекарствените средства с биофармация,

Фармацевтичен Факултет, Медицински Университет, София

Департамент по Инфекциозна Микробиология,

Институт по микробиология, БАН, София

Научни ръководители: проф. д-р. К. Йончева

гл. ас. д-р М. Захариева

Едно от основните направления в съвременната фармацевтична технология е търсенето и разработването на нови подходи за повишаване на водоразтворимостта на хидрофобните лекарствени вещества. Разработването на твърди полимерни дисперсии за подобряване разтворимостта и бионаличността на слабо разтворими вещества е утвърден и широко използван метод. Въпреки това, редица полимери се изучават интензивно във връзка с възможността за използването им като носители при приготвяне на твърди дисперсии.

Целта на настоящата дипломна работа бе да се разработи технологичен режим за приготвяне на твърди полимерни дисперсии с куркумин и да се проучат тяхната биосъвместимост, антибактериална и цитотоксична активност. При нашите изследвания като носители на полимерните дисперсии бяха подбрани поливинилпиролон (PVP) и натриев алгинат. Твърдите дисперсии бяха приготвени по метода на изпаряване на разтворителя при използване на етанол като разтворител. Получените резултати показаха, много по-слабо повлияване на разтворимостта на куркумин включен в дисперсии на натриев алгинат в сравнение с дисперсиите с PVP. Третирането на бактериален филм образуван от патогенни мултирезистентни бактерии от вида *Staphylococcus aureus* (MRSA) с воден разтвор на твърда дисперсия на куркумин с PVP показва, че твърдата дисперсия притежава инхибиращ ефект върху бактериалния MRSA биофилм в ниски концентрации, при които чистият куркумин е с по-ниска активност. Проведеният МТТ-тест установи значимо подобряване на цитотоксичния ефект на куркумин върху две малигнени клетъчни линии в резултат на включването му в твърда дисперсия на поливинилпиролон без наличие на цитотоксичност от страна на полимера.



**КАТЕДРА
„ОРГАНИЗАЦИЯ И ИКОНОМИКА НА ФАРМАЦИЯТА”**

ПРОУЧВАНЕ НА ЕСТЕСТВОТО НА ФАРМАЦЕВТИЧНИ ГРИЖИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ

Десислава Димитрова

*Катедра Организация и икономика на фармацията
Фармацевтичен факултет, Медицински Университет- София*

Научен ръководител: проф. Валентина Петкова, дфн

Ревматоидният артрит е хронично-възпалително, системно, автоимунно заболяване, характеризиращо се с възпаление на ставите (артрит), с подчертана склонност към деструкция на структурите, участващи в изграждането на ставата.

Прилагането на елементите на фармацевтичните грижи при тези пациенти води до намаляване инцидентите с лекарства поради неправилна употреба, подобряване на качеството на живот на пациентите и правилно туширане на болката.

Ето защо проведохме документен анализ с цел проучване естеството на фармацевтичните грижи в другите страни от ЕС и САЩ, като резултатите бяха систематизирани по методика, резултати и изводи.

Основното заключение е че независимо от локализацията на провежданите фармацевтични грижи, основните таргети са едни и същи – намаляване на болката при пациентите и предотвратяване на появата на тежки НЛР поради неправилно прилагане на лекарствената терапия.

АНАЛИЗА НА УСЛОВИЯТА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ХИПЕРТОНИЯ В МАЛКИТЕ НАСЕЛЕНИ МЕСТА В БЪЛГАРИЯ НА ПРИМЕРА НА ОБЛАСТ СИЛИСТРА

Силвана Галенова Николова

*Катедра Организация и икономика на фармацевцията
Фармацевтичен факултет, Медицински Университет- София*

Научен ръководител: проф. Валентина Петкова, дфн

България е на второ място по брой сърдечно съдови заболявания в Европа след Латвия. Здравното състояние на жителите в България се подобрява със значително по-слаби темпове в сравнение с другите държави членки на Европейския съюз.. Това е второто най-ниско равнище в ЕС и почти с 6 години под средното за ЕС. Над 80% от смъртните случаи са причинени от сърдечно-съдови заболявания.

Установено е, че колкото са по-чести промените в антихипертензивната терапия и колкото е по-голям техния брой при опитите да се постигне по-добър контрол на артериалното налягане, толкова е по-лошо сътрудничеството на пациентите. Въвеждането на ранно комбинирано лечение на артериалната хипертония може да доведе до по-бързо постигане на контрол върху артериалното налягане и същевременно да подобри комплайънса чрез по-изразена адекватност и по-бързо постигане на таргетните стойности. Доверието на пациентите се подкрепя и от намаляването на страничните ефекти, както и от по-удобната схема за дозиране. На фона на гореказаното си поставихме за цел да анализираме условията за лечение на пациенти с хипертония в област Силистра.

Беше проведено анкетно проучване със стандартна анкетна карта, целяща да оцени мнението на специалистите кардиолози в областта.

Резултатите показаха, че независимо, че в кохортата са попаднали кардиоспециалисти с повече от 10 години стаж по специалността (70%), 90% от тях пренасочват пациентите си към други водещи специалисти в страната и 70% ги насочват към специализираните болници в други по-големи градове в страната. Причините за това според анкетиранията са: стари болници не добре оборудвани, а наличното оборудване е старо и много скъпо за поправяне; препълнени отделения, недостатъчно персонал за обгрижването на пациентите, поради липса на кадри;. закрити болници в други по- малки градове в област Силистра; недобро заплащане на кадрите; недостатъчно кадри, поради ниското заплащане.



КАТЕДРА «ХИМИЯ»

СИНТЕЗ, ФИЗИКОХИМИЧНО, ТЕОРЕТИЧНО И ФАРМАКОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА НОВ ПАЛАДИЕВ КОМПЛЕКС С 3-АМИНО-5-МЕТИЛ-5-БЕНЗИЛХИДАНТОИН

Автор: Антония Янева

Катедра „Химия“

Научни ръководители: доц. д-р Е. Чернева,

доц. д-р А. Бакалова

Платиновите комплекси са сред широко използваните в химиотерапията на рака. Cisplatin, карбоплатин, оксалиплатин и др. имат сериозни странични токсични ефекти. Един от начините за създаване на нови противотуморни средства, е да се промени характера на централния метален йон. Сред неплатиновите метални комплекси, изследвани за лечение на рак, са комплексите на паладий поради тяхната структурна аналогия с тези, съдържащи платина.

Синтезиран е нов комплекс на Pd(II) с 3-амино-5-метил-5-бензилхидантоин. Комплексът е охарактеризиран с класически и съвременни методи за анализ – елементарен анализ, точка на топене, ИЧ и др. На база на направените анализи е доказано, че лигандът се свързва бидентатно с паладия образувайки комплекс със следната обща формула – $[PdLCl_2]$, където

L е 3-амино-5-метил-5-бензилхидантоин. Квантово-химични изчисления са използвани за изучаване на координацията на лиганда към металния йон. Теоретично изчислените молекулни параметри, дължини на връзки и ъгли, предсказват плоско-квадратна геометрия на комплекса.

Комплексът е изследван за цитотоксичност *in vitro* върху три човешки туморни клетъчни линии – HL-60, REN и HT-29, като е използван МТТ багрило редуционен тест, описан от Mossman с някои модификации. Цитотоксичната активност е сравнена с тази на лиганда и на референта Cisplatin и показва, че новосинтезираният комплекс проявява по-добра активност от лиганда върху левкемичната клетъчна линия HL-60.

АНТИКОНВУЛСИВНА АКТИВНОСТ НА НОВИ МЕЛАТОНИНОВИ АНАЛОЗИ

Надежда Янакиева

Катедра Химия

Виолина Т. Ангелова¹, Мирослав Рангелов², Николай Василев²,

Павлина Андреева-Гатева³, Яна Чекаларова⁴

¹Фармацевтичен факултет, Медицински университет-София, България ²Институт по органична химия с център фитохимия, БАН, София, България ³Катедра по Фармакология и Токсикология, Медицински университет, София, България; ⁴Институт по невробиология, БАН, София, България

Ситнезирани са серия нови индолови производни и тяхната антиконвулсивна активност и невротоксичност са определени *in vivo* чрез максимален електрошок тест (MES тест), 6 Hz тест и ротарод тест при мишки.

Базирайки се на проучването, че мелатониновите рецептори MT1 и MT2 са нова потенциална цел за разработването на антиконвиусивни средства, е създаден фармакофорният модел, целящ създаване на потенциални кандидати за лекарства, насочени към този рецептор. Използвана е обширна база данни от лекарствени молекули, взаимодействащи с мелатониновия MT1 рецептор. Полученият модел съдържа 5 фармакофорни региона и дава важна информация за активността на лиганди, както и за формата, местоположението на донора на Н-връзка и акцепторите на Н-връзки. Избрани са 11 съединения с висок афинитет на свързване с рецептора като крайни хитове и са подложени на биологичен скрининг.

Антиконвулсантните ефекти на новосинтезираните съединения бяха по-високи или съизмерими с тези на мелатонина при MES теста. Нито едно съединение не показва невротоксичност при рота-род теста. Съединението с най-висока активност при 6 Hz теста съдържа *p*-Cl-фенилов фрагмент ($ED_{50}=13.98 \text{ mg.kg}^{-1}$, $PI>21.46$). Съединението с 2-тиофенов фрагмент показва високи активности както при MES теста ($ED_{50}=108.7 \text{ mg.kg}^{-1}$, $PI>2.76$), така и при 6 Hz теста ($ED_{50}=96.36 \text{ mg.kg}^{-1}$, $PI>3.11$), а 2-фурановият заместител в ароилхидразоновата част води до висока активност само при 6Hz теста ($ED_{50}=38.8 \text{ mg.kg}^{-1}$, $PI>7.89$).

Тези резултати водят до заключението, че серията индолови производни заслужава по-обширно проучване при различни модели на епилепсия. Необходими са допълнителни изследвания, за да бъдат установявани антиконвулсивните механизми на действие.

КОМПЛЕКС НА Pt(II) С ДИТИОЦИКЛОХЕПТАНСПИРО-5'-ХИДАНТОИН. СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛНО, ТЕОРЕТИЧНО И ФАРМАКОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Яна Проданова

Катедра „Химия“

Научни ръководители: доц. д-р А. Бакалова

доц. д-р Е. Чернева

Платиновите съединения, по-специално cisplatin, са сред най-използваните метални комплекси в химиотерапията на рака. Те се използват за лечение на цервикални, овариални, тестикуларни тумори, тумори на главата и шията, гърдата, пикочния мехур, стомаха, простатата и белите дробове. Въпреки че възниква резистентност към cisplatin, се синтезират нови метални комплексни съединения с подобрени противотуморни и фармакокинетични свойства. На тази база бяха получени и други платинови комплекси като карбоплатин, оксалиплатин, сатраплатин и др..

Синтезиран е нов комплекс на Pt(II) с дитиоциклохептанспиро-5'-хидантоин. Използваните спектрални методи за анализ, точка на топене и елементарен анализ доказаха най-вероятната химична формула на съединението и начина на свързване на лиганда с метала. Координацията на лиганда към металния център както и молекулната геометрия на синтезирания комплекс е изследвана чрез теоретичен метод. Оптимизираната структура на комплекса показва плоско-квадратна геометрия за платиновия център, към който е координиран един от серните атома.

Новополученото комплексно съединение е изследвано *in vitro* за цитотоксична активност върху няколко човешки туморни клетъчни линии в сравнение с изходното органично съединение и референта cisplatin. Изследванията показват, че новосинтезираното съединение проявява концентрационно-зависима антипролиферативна активност върху използваните клетъчни линии.

КОЛИЧЕСТВЕНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ВРЪЗКАТА СТРУКТУРА – МАО Б ИНХИБИРАЩА АКТИВНОСТ НА СЕРИЯ СЪЕДИНЕНИЯ, ПРОИЗВОДНИ НА КОФЕИН-8- α -МЕТИЛ ТИОГЛИКОЛОВАТА КИСЕЛИНА

Станислав Костадинов Сотиров

Катедра: Химия, Фармацевтична химия

Ръководители: гл.ас. Ива Вълкова

гл.ас. Явор Митков

Ензимът моноаминооксидаза е митохондриален ензим, катализиращ окислителното деаминиране на биогенните амини. Съществува в две изоформи, МАО А и МАО Б, с различна локализация в човешкия организъм. В последните години интересът към МАО Б нараства прогресивно, тъй като повишената му експресия в нервната тъкан играе ключова роля в етиологията на невродегенеративни заболявания като болестите на Паркинсон и Алцхаймер. Затова и понастоящем остава актуално изследването на МАО Б инхибиращия потенциал на разнообразни класове химични съединения (амини, амиди, хидразони, хинолони, имидазоли, ксантини и др.), както и на природни продукти.

Целта на настоящето проучване е изследване на зависимостта структура – МАО Б инхибираща активност на новосинтезирани производни на кофеин-8- α -метил тиогликоловата киселина. Синтезът и тестването на биологична им активност са осъществени във Фармацевтичен факултет, Медицински университет-София.

Структурите на съединения са моделирани с компютърна програма ACDLabs (ACD Inc.), последвано от оптимизация на молекулната им геометрия по метод на молекулната механика (HyperChem 7.5). Изчислен е набор от дескриптори, характеризиращи електронната и триизмерната структура, както и хидрофобните им свойства. С помощта на генетичен алгоритъм са подбрани най-съществените за МАО Б инхибираща активност дескриптори. Разработен е математически модел под формата на регресионно уравнение, който количествено описва връзката структура – активност.

Получените резултати показват, че диполният момент на молекулите и типът на заместителите в бензолното ядро корелират в най-голяма степен с МАО Б инхибиращата активност.

Постер