



***СТУДЕНТСКА  
НАУЧНА  
СЕСИЯ  
2019***

**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”**

# **ВЛИЯНИЕ НА ЕКСПРЕСИЯТА НА ОПТИНЕВРИН И НА BRCA2 МУТАЦИЯ ВЪРХУ ЧУВСТВИТЕЛНОСТТА НА ПАНКРЕАТИЧЕН ДУКТУАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ IN VITRO**

**Виктор Тенев, Фак. № 10 737**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“*

**Научен ръководител: Проф. Спиро М. Константинов, дм**

Панкреатичният дуктуален аденокарцином (ПДАК) показва високи стойности на базална автофагия, както и наличие на BRCA2 мутация в някои от туморните клетъчни линии. В настоящата работа първо беше изследван ефектът от наличието на BRCA2 мутацията в линия Саран-1 в сравнителен аспект с клетъчните линии с нормален геном – ВхРС-3, MIA PaCa-2 , Suit2-007 преди и след третиране с един от най-застъпените в съвременната химиотерапия алкилиращи агенти – цисплатина. От друга страна беше изследван и ефектът на автофагията върху растежа и развитието на клетките чрез заглушаване на гена за оптиневрин (OPTN) - участник в системата за автофагия, за който литературни данни сочат, че е силно експресиран при пациенти с ПДАК и че високите му нива се свързват с по-лоша прогноза. По тази причина бяха направени редица изследвания за определяне на ефекта на цисплатината върху пролиферативната способност на клетките, клетъчния цикъл, нивото на апоптоза и наличието на маркери за увреждане на молекулата на ДНК (MTT – тест, FACS - cell cycle assay и apoptosis assay, western blot, RT-PCR). При BRCA2 негативната клетъчна линия Саран-1 бе установена най-ниско IC50 стойност за 48-ия час и респективно най-голяма чувствителност в сравнение с останалите три клетъчни линии. Cisplatin предизвика увеличение на S-фазата, SG2M арест на клетъчния цикъл и значително повишаване на експресията на редица маркери за увреждане на молекулата на ДНК. При определяне на пролиферативната активност с помощта на MTT-тест при третирани клетки с или без заглушаване на гена за OPTN спрямо нетретираната контрола се установи, че има адитивен ефект по отношение на понижаването на пролиферацията на клетките при въздействие с платиновия комплекс и при липса на рецептор за автофагия OPTN.

Тези резултати превръщат OPTN в интересен субект на бъдещи изследвания като евентуален терапевтичен таргет. Провеждането на допълнителни проучвания при пациенти с BRCA2 мутация може да стратифицира групи от пациенти, подлежащи на интензифицирано лечение с увреждащи молекулата на ДНК агенти, например платинови комплекси и Gemcitabine.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ МОНО- И ДИБРОМО ЗАМЕСТЕНИ ХИДРАЗОНИ И СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЦИТОТОКСИЧНАТА ИМ АКТИВНОСТ

**Габриела Митев**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”*

**Научни ръководители: Проф. Георги Момеков, дфн  
Доц. Боряна Николова-Младенова, дх**

Настоящото изследване представя охарактеризирането на серия от новосинтезирани хидразони, съдържащи бромни атоми в алдехидното ядро, получени чрез кондензация на моно- и дибромосалицилалдехиди и бензхидразида в етанол. Брутните формули на хидразоните са определени чрез елементарен анализ, а структурите им са доказани чрез ИЧ и ЯМР спектроскопия. Основните физикохимични и фармакокинетични параметри на изследваните хидразони са определени *in silico* с помощта на уеб-платформата SwissADME, разработена от Швейцарския институт по бионформатика. Липофилността на съединенията е оценена чрез параметъра LogP, определящ фармакокинетичните отнашения и бионаличността, а тяхната водоразтворимост чрез LogS. Виртуалният скрининг показва, че съединенията се характеризират с оптимална липофилност със стойности на LogP между 2.2 и 3.91, и умерена разтворимост във вода. Анализът на лекарствено подобие показва, че всички бром- и дибромозаместени хидразони имат подходящи фармакокинетични свойства и са в съответствие с формулираното от Lipinski „правило на петте“ относно оптималните физикохимични характеристики на лекарствата и лекарствените кандидати.

Онкофармакологичното проучване показва, че серията от новосинтезирани съединения се отличава с изразена цитотоксична активност, при което потискането на малигнено-клетъчната пролиферация се реализира при ниски микромолярни концентрации. При всички изследвани съединения активността спрямо ER-положителните MCF-7 е драстично по-изразена от тази при клетъчната линия с произход от рак на гърдата без експресия на естрогенов рецептор MDA-MB-231. Това индиректно дава основание да се счита, че тестваната серия от съединения модулира ER-зависимите сигнални каскади в малигнено-трансформираните клетки с произход от хормоночувствителен рак на гърдата.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА НА АНТИПРОЛИФЕРАТИВНИТЕ ЕФЕКТИ НА СЕРИЯ ОТ АНАЛОЗИ НА АЛКАЛОИДА ПИПЕРИН ПРИ HL-60 И HL-60/DOX КЛЕТКИ

Галина Атанасова Тенева Ф№ 10681

*Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология*

**Научни ръководители: Проф. Георги Момеков, дфн**

**Доц. Георги Ставраков, дх**

Предвид добре известните свойства на алкалоида пиперин като модулатор на ABC-мембранните транспортери и множествената лекарствена резистентност (MDR), обект на настоящето проучване е сравнителната оценка на цитотоксичните ефекти на серия от 10 производни на пиперина при химиочувствителната клетъчна линия HL-60 и при нейният *mdr*-вариант HL-60/Dox. Аналоги на пиперина са разработени посредством заместване на пиперидиновия фрагмент в молекулата на алкалоида с различни типове циклични амини вкл. адамантиламин и монотерпеноидни амини. Антипролиферативните ефекти бяха проследени след 72 ч инкубиране с помощта на стандартния МТТ-тест. Получените данни бяха фитирани към криви “концентрация-ефект”, с помощта на нелинейна регресия (Curve fit, GraphPad Prism софтуер), като същевременно бяха изчислени еквиефективните концентрации ( $IC_{50}$ ) и т.нар. индекси на резистентност ( $IR = IC_{50(HL-60)}$  и  $IC_{50(HL-60/Dox)}$ ). Daunorubicin бе използван като референтен противотуморен медикамент.

Изследваните съединения предизвикаха концентрационно-зависима цитотоксичност при HL-60 клетките с  $IC_{50}$  в диапазона от 26 – 149,6. При резистентната клетъчна линия обаче, съединенията реализираха инхибиращите си ефекти като цяло при по-ниски концентрации ( $IR < 1$ ), за разлика от референтния цитостатик, който не постига 50% потискане на малигнено-клетъчната пролиферация, в рамките на проследения концентрационен диапазон ( $IR > 17$ ). Наблюдаваният феномен на колатерална чувствителност при третиране на HL-60/Dox с тестваните съединения дава основание те да бъдат подложени на по-задълбочени проучвания като модулатори на ABC-транспортерите и потенциални средства за преодоляване на MDR-фенотипа при малигнените тумори.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# **НЕВРОПРОТЕКТИВНИ ЕФЕКТИ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ N-АЛКИЛИРАНИ БЕНЗИМИДАЗОЛОВИ ХИДРАЗОНИ *ИН ВИТРО***

**Донка Николова Кирякова, фак. № 10754**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“*

**Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф**

**гл. ас. Деница Алуани, дф**

**Научен консултант: доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф**

Оксидативният стрес има съществена роля в патофизиологията на невродегенеративните заболявания, вкл. болестта на Паркинсон, затова разработването на потенциални лекарства с антиоксидантни свойства би имало значение за невропротекцията и забавянето на невродегенеративните процеси. С тази цел са синтезирани хидразонови производни на бензимидазола, съдържащи хидроксилни и метоксилни групи с потенциално MAO-B инхибиращо действие.

В настоящото проучване са проследени антиоксидантните и невропротективните ефекти на новосинтезираните вещества (вещества 1-15, разагилин, 17-19, мелатонин) със структура, сходна с тази на разагилин (MAO-B инхибитор) и мелатонин (съединение с антиоксидантни и невропротективни ефекти от природен произход) при *ин vitro* модели на индуциран оксидативен стрес. *Ин vitro* моделите включват - H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуциран оксидативен стрес в човешка невробластомна клетъчна линия SH-SY5Y и 6-хидроксидопамин - индуциран оксидативен стрес в изолирани синаптозоми от плъх чрез определяне на показателите жизненост и нива на редуциран глутатион (GSH).

Резултатите показват, че в условия на индуциран от H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 mM; 15 min) оксидативен стрес, веществата 3 (10 µM), 7, 8 и 11 (10 и 50 µM) и 4 (1, 10 и 50 µM) демонстрират статистически значим невропротективен и антиоксидантен ефект, съизмерим с този на разагилин и мелатонин. В условия на индуциран от 6-OHDA оксидативен стрес, вещество 8 (100 µM) проявява статистически значим протективен ефект, изразяващ се в съхраняване на синаптомалната жизненост и нивото на GSH. Най-перспективно за продължаващи задълбочени проучвания е вещество 8, което показва най-добри антиоксидантни свойства и при двата модела на оксидативен стрес.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**



# **IN VITRO ЕФЕКТИ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ ПРОИЗВОДНИ НА ТЕОФИЛИНА ВЪРХУ МОЗЪЧНИ СУБ-КЛЕТЪЧНИ ФРАКЦИИ**

**Елена Смилянова № 10 756**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”*

**Научни ръководители: доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф**

**Гл. ас. Явор Митков, дф**

Болестта на Паркинсон (БП) представлява прогресивно невродегенеративно заболяване, причинено от увреждане на нигростриаталните невронални пътища на централната нервна система. Конвенционалното лечение на БП обикновено се фокусира върху компенсирание на допаминовия дефицит, което е неефективно по отношение забавяне прогресията на заболяването. Допамин-заместителната терапия е свързана с много нежелани ефекти, най-често дискинезия, което може да доведе до значително влошаване качеството на живот на пациентите. Последните данни, свързани с молекулните механизми, участващи в патологията на БП, насочват към нови подходи за антипаркинсонова терапия. Някои вещества, като кофеин и новосинтезирани ксантинови производни, са обещаващи химични структури за създаване на нови терапевтични агенти с потенциални невропротективни свойства.

Върху изолирани суб-клетъчни фракции (мозъчни синаптозоми, митохондрии и микрозоми) повечето от новосинтезираните теофилинови производни и теофилина не проявяват статистически значим невротоксичен ефект, спрямо контролата (нетретирани фракции). Единствено съединенията JE5, JE7 и JE10 проявяват статистически значим невротоксичен ефект, спрямо контролата. Този ефект най-вероятно е свързан с наличието на алифатна структура с два или повече въглеродни атома в страничната верига и със замяната на ароматната бензенова група, което повишава липофилността на по-дълговерижните наситени радикали.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# **IN VIVO ТОКСИКОЛОГИЧНО ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА НАНОРАЗМЕРНА МИЦЕЛНА СИСТЕМА, НАТОВАРЕНА С ФЕНИЛЕТИЛОВ ЕСТЕР НА КАФЕЕНА КИСЕЛИНА**

**Елица Николаева Бранкова, фак. № 10774**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“*

**Научни ръководители: Проф. Вирджиния Цанкова, дф**

**Проф. Красимира Йончева, дф**

**Научен консултант: маг. фарм. Йордан Йорданов, дф**

Фенилетиловият естер на кафеената киселина (CAPE) е един от основните компоненти на прополиса. CAPE притежава редица важни биологични активности, като антибактериални, антивирусни, противогъбични, хепатопротективни, имуномодулаторни, антиоксидантни, противовъзпалителни и антинеопластични свойства. Независимо от добрия фармакологичен профил на CAPE, някои негови характеристики като нестабилност и ниска водоразтворимост са предпоставка за трудности при приложението му. Успешен подход за преодоляване на тези недостатъци може да бъде включването му в подходящи наноразмерни лекарство-доставящи системи. Токсикологичното охарактеризиране на наноразмерните системи, обаче, е един от важните етапи при тяхното разработване.

Цел на настоящото изследване е *in vivo* проучване на токсикологичния профил на наноразмерна мицелна лекарство-доставяща система, натоварена с CAPE. Мицелите бяха изградени от новосинтезиран амфифилен диблоков съполимер (C12-PAGE-PG60). Използвани са мъжки плъхове от порода Wistar в условия на еднократно и многократно третиране (14 дни, р.о.), разделени в 7 групи: контролна (вода), CAPE (375 µg/ml), CAPE (750 µg/ml), CAPE (375 µg/ml) - натоварен в полимерна дисперсия от C12-PAGE-PG60, CAPE (750 µg/ml) – натоварен в C12-PAGE-PG60 (2580 µg/kg), ненатоварена полимерна дисперсия C12-PAGE-PG60 (2580 µg/kg), ненатоварена полимерна дисперсия C12-PAGE-PG60 (5160 µg/kg).

Направена е оценка на хематологични, биохимични и тъканни маркери на патологични промени след третирането. Резултатите от проучването показват, че мицелите натоварени с CAPE, се характеризират с добра биосъвместимост, липса на директна цитотоксичност и хистопатологични находки както след еднократно, така и след многократно третиране, което ги прави подходяща система за различни пътища на приложение, включително парентерален.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# **ЕФЕКТИ НА НОВОСИНТЕЗИРАНО ХИДРАЗОН СЪДЪРЖАЩО АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНО СРЕДСТВО ВЪРХУ БИОХИМИЧНИ ПАРАМЕТРИ В СЕРУМ И ЧЕРЕН ДРОБ НА МИШКИ**

**Елица Йорданова, Ф. №: 10678**

*Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология*  
**Научен ръководител: Доц. Румяна Симеонова, дф**

Употребата на изониазид (INH) като лекарство от първа линия в противотуберкулозната химиотерапия, е свързана с появата на многобройни нежелани хематологични и чернодробни реакции. Целта на настоящата Дипломна теза е, да се проследят ефектите на новия хидразонов агент с отлична антимикобактериална активност – съединение 3e, върху някои хематологични и биохимични параметри в черен дроб и бъбреци, приложено на женски мишки в три различни дози (100, 200 и 400 mg/kg телесна маса) и да се сравнят неговите ефекти с позитивната контрола изониазид (50 mg/ kg p.o.). Проведен е тест за остра токсичност и са проследени маркерите на оксидативен стрес - редуциран глутатион (GSH) и малонов диалдехид (MDA), изследвани са някои хематологични и биохимични показатели, както и параметри в урината.

Тестът за остра токсичност на Съединение 3e го класифицира като слабо токсично с  $LD_{50} > 2000$  mg/kg. Проучването показва, че 14 дневното перорално приложение на противотуберкулозния агент 3e, не води до промяна в чернодробната функция и антиоксидантната активност при експерименталните животни. Във всички приложени дози, съединението не повлиява значително количеството на MDA и поддържа нивото му близо до контролните стойности и по-ниско с около 36% ( $p < 0,05$ ), спрямо третираните с INH животни. При най-ниската доза (100 mg/kg) новото съединение 3e не променя нивата на GSH в сравнение с контролната група. При по-високите дози, 200 mg/kg и 400 mg/kg, се наблюдава намаление в количеството на GSH с 25% ( $p < 0.05$ ), в сравнение с контролата. Нивото му обаче остава с 47% ( $p < 0.05$ ) по-високо от това, при животните третиран с изониазид. Съединение 3e не повлиява хематопоезата и не води до увеличение в активността на чернодробните трансаминази, концентрацията на билирубин, протеиновите нива, липидните фракции, както и биомаркерите за бъбречна функция – урея и креатинин. Липсата на промени в тези параметри подкрепят тезата, че различната химична структура на съединение 3e може да има ключова роля в профила на безопасност на тази субстанция.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# ПРОУЧВАНЕ НА ТОКСИЧНОСТТА НА МЕЗОПОРЕСТИ СИЛИКАТНИ НАНОЧАСТИЦИ НАТОВАРЕНИ С БИКАЛУТАМИД

**Илиана Георгиева Куманова, Фак. № 10696**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“*

**Научни ръководители: гл. ас. Деница Алуани, дф**

**гл.ас. Теодора Попова, дф**

**Научен консултант: проф. Вирджиния Цанкова, дф**

Бикалутамид е нестероидно антиандрогенно лекарство, което се използва като монотерапия или в комбинация с аналог на гонадотропин-освобождаващ хормон, за лечение на напреднал рак на простатата. Недостатък на бикалутамид е неговата ниска степен на водна разтворимост (0,003 mg/ mL), което води до ниска бионаличност след перорално приложение. Подход за подобряване на терапевтичните резултати на бикалутамид е включването му в мезопорести силикатни наночастици от типа MSM-41 и HMS. Чрез забавяне освобождаването на ЛВ от тях, може да се увеличи интрацелуларният транспорт и респективно цитотоксичния ефект на бикалутамид.

Цел на настоящото изследване е да се направи *in vitro* проучване на токсичността на двата типа мезопорести силикатни наночастици (MSM-41 и HMS), натоварени с бикалутамид. Проследени са ефектите върху клетъчната жизнест в простатна аденокарциномна клетъчна линия – LNCaP. Оценката на цитотоксичността е направена чрез теста Alamar Blue. Двата типа наноносители са изследвани преди и след натоварването им с бикалутамид при концентрации на MSM-41 (0.24 – 96.16 µg/ml) и на HMS (0.189 – 75.68 µg/ml). Резултатите показват ниска или липса на цитотоксичност на двата типа носители. За оценка на биосъвместимостта е проведен тест за хемолиза, който показва липса на лизис на еритроцити, липса на хематотоксичност и следователно добра биосъвместимост. Имайки предвид добрия капацитет на натоварване, продължителното и постепенно освобождаване на ЛВ и благоприятния профил на безопасност може да се заключи, че използваните в настоящото изследване мезопорести силикатни наночастици MSM-41 и HMS могат да се разглеждат като перспективни носители на лекарства с ограничена водоразтворимост и лоша бионаличност.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# **ЕФЕКТ НА ПРЕЧИСТЕНА САПОНИНОВА СМЕС, ИЗОЛИРАНА ОТ *ASTRAGALUS GLYCYPHYLLOS* ВЪРХУ ИЗОЛИРАНИ СУБ-КЛЕТЪЧНИ ФРАКЦИИ**

**Йоанна Коеджикова № 10 668**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”*

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

Оксидативният стрес е свързан с патогенезата на много заболявания като невродегенеративни заболявания (болест на Паркинсон, болест на Алцхаймер), атеросклероза, захарен диабет, онкологични заболявания. В предишни разработки е установена антиоксидантна и невропротективна активност на сапонини и сапонинови смеси от различни видове от род *Astragalus* – *Astragalus corniculatus*, *Astragalus hamosus*, *Astragalus monspessulanus*.

Настоящото проучване проследява ефекта на пречистена сапонинова смес, изолирана от *Astragalus glycyphyllos* (в концентрации 100, 10 и 1 µg/ml), върху изолирани мозъчни суб-клетъчни фракции (синаптозоми, митохондрии и микрозоми), при различни модели на невротоксичност (индуциран с 6-хидроксидопамин (6-OHDA), *tert*-бутил хидропероксид (*t*-BuOOH) оксидативен стрес и не-ензимно индуцирана липидна пероксидация).

Сапониновата смес, приложена самостоятелно не проявява невротоксичен ефект, спрямо контролата (не-третираните фракции).

В условията на 6-OHDA- (върху синаптозоми), *t*-BuOOH- (върху митохондрии) индуциран оксидативен стрес и не-ензимна липидна пероксидация, сапониновата смес проявява добър концентрационно-зависим, статистически значим, невропротективен и антиоксидантен ефект. Тези ефекти най-вероятно се дължат на способността да улавя свободните радикали и да съхранява нивото на редуциран глутатион.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# **ЕФЕКТИ ВЪРХУ НЯКОИ БИОХИМИЧНИ ПАРАМЕТРИ НА ХОЛЕСТЕМИН И ЕКСТРАКТ ОТ ТУЧЕНИЦА ВЪРХУ СТРЕПТОЗОТОЦИН – ИНДУЦИРАН ДИАБЕТ ТИП 2 ПРИ СПОНТАННО ХИПЕРТЕНЗИВНИ ПЛЪХОВЕ (SHR)**

**Йоанна Владимирова фак № 10763**

*Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология*  
**Научен ръководител: Доц. Румяна Симеонова, дф**

Захарният диабет се характеризира с различни по степен нарушения в инсулиновата секреция и/ или инсулинова резистентност, проявени с персистираща хипергликемия.

Целта на настоящата дипломна работа е да се проследят и сравнят ефектите на хранителната добавка холестемин и екстракт от тученица върху някои биохимични параметри в серум и черен дроб на мишки със стрептозотоцин (STZ) – индуциран диабет тип 2.

В експеримента са използвани 16 мъжки спонтанно хипертензивни плъхове (SHR), разпределени на случаен принцип в 4 групи по 4 плъха. Група 1 включва контролни SHR. Група 2 са SHR със STZ индуциран диабет тип 2; Група 3 са SHR с диабет и третирани с холестемин (800 мг/кг на база съдържание на тученица). Група 4 са SHR с диабет, третирани с 250 мг/ кг екстракт от тученица.

Проследени са нивата на кръвна захар, холестерол и триглицериди, маркерите на оксидативен стрес редуциран глутатион (GSH),ендогенен клетъчен протектор и антиоксидант и малонов диалдехид (MDA), маркер за липидна пероксидация, както и някои хематологични и биохимични параметри.

В края на експеримента (на 15 ден), при SHR с индуциран диабет се установява повишено ниво на глюкоза с 390% и количество на MDA с 53,6%. Същевременно при тези животни нивото на GSH е понижено с 30% спрямо контролните SHR. От проведените експерименти се установява, че след 14 дневно третиране с холестемин и екстракт от тученица, нивата на кръвната захар намаляват статистически значимо с 61% и 73,6 % съответно. Нивата на триглицериди намаляват ( $p < 0.05$ ) с 50 % при групата третирана с ХД, спрямо опитните животни с индуциран диабет. Между експерименталните групи не се установяват статистически значими разлики в нивата на холестерол.

Прави впечатление, че ХД причинява и значима левкоцитоза и тромбоцитопения. Третирането на диабетните SHR с холестемин не повлиява статистически значимо маркерите на оксидативен стрес, за разлика от екстракта от тученица, чието прилагане води до статистически значимо намаляване количеството на MDA, с 41% и до повишаване нивото на GSH с 23% спрямо плъховете с индуциран диабет тип 2. Екстрактът от тученица проявява по-изразен хипогликемичен и антиоксидантен ефект в сравнение с холестемина. Хранителната добавка, обаче има по-изразено действие по отношение на триглицеридите, което вероятно е свързано с наличието на другите два компонента канела и хром.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# **ОНКОФАРМАКОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ НА CANNABIDIOL, СВОБОДЕН И ВКЛЮЧЕН В ХИДРОГЕЛНИ ЛЕКАРСТВО-ДОСТАВЯЩИ СИСТЕМИ И НА КОМБИНАЦИОННИТЕ МУ ЕФЕКТИ С ЕПИРУБИЦИН**

**Катя Боянова Балгаджиева, Ф№ 10777**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”*

**Научни ръководители: Проф. Георги Момеков, дфн**

**Проф. Деница Момекова, дф**

Настоящото проучване е насочено към онкофармакологична оценка на Cannabidiol при човешки клетъчни линии с различен произход и химиочувствителност, проучване на комбинационните ефекти при комбиниране на това съединение с Epirubicin, както и проучване на антинеопластичния потенциал на нови криогели, в които са имобилизирани натоварени с Cannabidiol наноразмерни носители. Получените данни показват изразена цитотоксична активност на растителното съединение при HL-60, както и при резистентния вариант HL-60/Dox при ниски микромолярни концентрации. При HL-60 бе проучен и комбинационният цитотоксичен ефект и степента на синергизъм между Epirubicin и Cannabidiol по метода на Chou-Talalay. Параметрите CI (комбинационен индекс) и DRI (индекс на дозова редукция), характеризиращи количествено проучваните комбинационни ефекти, бяха изчислени както за реалните данни за преживяемост, така и за всяка точка от построените на тяхна основа криви "доза-отговор". Проучването за комбинационните ефекти на Epirubicin установи синергистични ефекти (CI <1) с Cannabidiol в само две точки на построената крива "доза-отговор", а именно при концентрация на Epirubicin 0.75µM + Cannabidiol 6.25µM и Epirubicin 1.00µM + Cannabidiol 6.25µM.

При всички проучени клетъчни линии натоварените криогелни дискове показаха изразена цитотоксична активност. Най-изразена инхибиторна активност беше определена за HEC/ Cannabidiol/ F-127/ PEGDA системата при клетъчната линия HUT-78.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# ОЦЕНКА ПРОТЕКТИВНОТО ДЕЙСТВИЕ НА САПОНИНИ ОТ *ASTRAGALUS GLYCYPHYLLLOS* И *A. GLYCYPHYLLOIDES* ПРИ МОДЕЛ НА АНАТОКСИН-ИНДУЦИРАНА НЕВРОТОКСИЧНОСТ

Магдалена Александрова № 10 709

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”

Научен ръководител: доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Научен консултант: маг. фарм. Виктория Илиева

Връзката между цианотоксините и риска от развитие на невродегенеративни заболявания е установена още по време на Втората световна война, когато военни лекари съобщават за случаи на неврологични нарушения (парализи) сред хората от островите Гуам и Рота. Някои от пациентите проявяват симптоми на класическа амиотрофична латерална склероза, при други се наблюдава тремор като този при болестта на Паркинсон, а при трети се наблюдава деменция като тази при болестта на Алцхаймер. Лекарите считат, че тази симптоматика е свързана с приема на вода от водоеми с повишен цъфтеж на синьо-зелени водорасли, които произвеждат цианотоксини (като анатоксин- $\alpha$ ). Самостоятелно приложен, анатоксин- $\alpha$  проявява изявен невротоксичен ефект върху изолирани мозъчни суб-клетъчни фракции (синаптозоми, митохондрии и микрозомии) в концентрация 500  $\mu$ M.

В условия на анатоксин- $\alpha$ -индуцирана невротоксичност, върху изолираните мозъчни суб-клетъчни фракции, сапонините S1 и S2, изолирани от *A. glycyphyllos* и *A. glycyphylloides*, проявяват добър концентрационно-зависим, статистически значим, невропротективен ефект. Сапонин S1, изолиран от *A. glycyphyllos*, проявява по-изявен невропротективен ефект при този модел на токсичност, в сравнение със сапонин S2, получен от *A. glycyphylloides*. Тези ефекти най-вероятно се дължат на способността им да улавят свободните радикали.

Форма на представяне: ДОКЛАД



# **ЕФЕКТИ НА САПОНИНОВА СМЕС, ИЗОЛИРАНА ОТ *ASTRAGALUS MONSPESSULANUS*, ПРИ *tert*-БУТИЛ ХИДРОПЕРОКСИД-ИНДУЦИРАН ОКСИДАТИВЕН СТРЕС В ИЗОЛИРАНИ ПЛЪШИ ХЕПАТОЦИТИ**

**Мартин Шарков**

*Катедра «Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология»*

**Научни ръководители: Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф  
Проф. Илина Кръстева, дф**

Сапонинова смес, изолирана от *Astragalus monspessulanus*, е изследвана за протективни ефекти при *tert*-бутил хидропероксид (*t*-BuOOH) (75  $\mu$ M) – индуциран оксидативен стрес в плъши хепатоцити, изолирани чрез двустепенна колагеназна перфузия. Ефектите са сравнени с тези на силимарин. Инкубирането на клетките с *t*-BuOOH води до значимо понижаване на клетъчната жизненост, повишено освобождаване на LDH, намалени нива на клетъчния GSH и повишено количество на MDA. Клетъчното пре-инкубиране със сапониновата смес (1 mg/ml, 5 mg/ml) статистически значимо, концентрационно-зависимо, намалява индуцираното от токсичния агент хепатоцитно увреждане. Ефектите са близки до тези на силимарин (1 mg/ml, 5mg/ml). Нашите резултати дават основание да се смята, че сапониновата смес, изолирана от *Astragalus monspessulanus*, показва цитопротективен и антиоксидантен ефект при модел на оксидативен стрес, дължащ се най-вероятно на повлияване метаболизма на *tert*-бутил хидропероксид и на възможно действие като уловител на свободните радикали.

**Форма на представяне: ПОСТЕР**

# **ПРОУЧВАНЕ НА ТОКСИКОЛОГИЧНИЯ ПРОФИЛ НА РЕО-РCL-РЕО МИЦЕЛИ, НАТОВАРЕНИ С ФЕНИЛЕТИЛОВ ЕСТЕР НА КАФЕЕНАТА КИСЕЛИНА *IN VITRO***

**Нели Йорданова Йорданова, фак.№10724**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“*

**Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф  
гл. ас. Деница Алуани, дф**

Фенилетиловият естер на кафеената киселина (CAPE) е компонент на пчелния прополис с доказана висока биологична активност, която включва противовъзпалителна, антимикробна, невропротективна, хепатопротективна, кардиопротективна активност. За целта, CAPE трябва да достигне до таргетните тъкани, достигайки необходимите терапевтични концентрации. Проучванията показват, че CAPE има ниска бионаличност, елиминира се бързо и има кратък полуживот, което създава проблеми при разработването на конвенционални форми за перорално приложение. Включването на CAPE в мицелни лекарство-доставящи системи е един от подходите, позволяващи разрешаването на тези проблеми.

Цел на настоящото изследване бе да се направи проучване на токсикологичния профил на наноразмерна мицелна лекарство-доставяща система, изградена от триблоков съполимер (PEO-PCL-PEO), модифициран с цинамилни звена и натоварена с фенилетилов естер на кафеената киселина като моделно активно вещество. Проследени бяха ефектите на фенилетилов естер на кафеената киселина, натоварен в PEO-PCL-PEO съполимер върху клетъчната жизнестойност в ендотелна клетъчна линия Ea.hy926 и миши фибробласти L929. Резултатите от токсикологичните тестове показват, че празните мицели (MAGA4, MAGA78, MAGA79 и MAGA80) не показват цитотоксично действие, следователно имат добър профил на безопасност. Третирането със свободно CAPE води до статистически значимо понижаване на клетъчната жизнестойност, наблюдавано при миши фибробласти L929. Трябва да се отбележи, че цитотоксичните ефекти на CAPE, натоварено в мицели (MAGA4-CAPE, MAGA78-CAPE, MAGA79-CAPE, MAGA80-CAPE) са по-силно изразени спрямо свободното CAPE. Следователно, би могло да се заключи, че включването на CAPE в мицелни лекарство-доставящи системи може да се счита за обещаващ подход за подобряване на цитотоксичния му потенциал.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# АНАЛИЗ НА ЕКЗОЗОМИТЕ, ОТДЕЛЯНИ ОТ НОРМАЛНИ КЛЕТКИ ОТ ЖЛЕЗИСТА ТЪКАН НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА И ОТ РАК НА ГЪРДАТА

**Николай Велинов Добрев, фак. № 10749**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“*

**Научни ръководители: Проф. д-р Спиро Константинов, дм дфн**

**Проф. д-р Мартин Бергер, дм**

**Консултант: Д-р Маринета Ковачева, дф**

Ракът на гърдата е най-честият вид рак при жените като едно от най-честите усложнения, съпътстващо заболяването е метастазирането в костите. Сравнително нова насока в онкологичните проучвания е изследването на ролята на екзозомите при регулирането на костните метастази. Екзозомите са мембранно-производни нановезикули с големина около 30-100 nm. Те биват отделяни от почти всички видове клетки, откриват се в множество телесни течности и са отговорни за преноса различни молекулни товари.

Цел на дипломния проект е да бъдат изследвани и сравнени екзозомните протеинови товари на 3 вида *in vitro* култивирани клетъчни линии като по този начин бъде установена ролята на екзозомите и техните протеини при костното метастазиране на карцинома на млечната жлеза (КМЖ). Сравнението се прави между нетуморогенната клетъчна линия MCF 10 от една страна и клетъчна линия от тройно негативен аденокарцином, метастазиращ в костите (MDA-MB-231), както и неметастазиращ в костите аденакразином MCF-7 от друга страна. Освен това бяха изследвани и екзозоми от плазмата на здрави животни (плъхове) и такива с костни метастази от КМЖ. Екзозомите от клетъчните линии бяха изолирани на 3-ти, 4-ти и 5-ти ден след първичното посяване. Пробите от екзозомите на 3-те клетъчни линии, както и от животинската плазма бяха изследвани за протеини, важни за развитието на туморните клетки чрез Western Blot анализ. Резултатите от анализа бяха валидирани чрез използване на екзозомния маркер HSP70. Резултатите показаха следното:

**ITGβ3** има засилена експресия само при екзозомите от метастазиращи в костите туморни клетки и повишаването на експресията му е правопрпорционално на времето за развитие на клетките. При **ITGαIII** в ден 5 наблюдавахме сериозно увеличение на експресията при екзозомите от двете туморни клетъчни линии. При екзозомите от плазма на плъх с костни метастази също се наблюдава засилена експресия на **ITGαIII.CD-44** е експресирани силно при екзозомите от туморни клетки след определено време на развитие. Експресията на **AAMP** при екзозоми от MCF-7 следва постоянна тенденция за нарастване. При MDA-MB-231 на 3-тия ден от екстракцията експресията нараства два пъти. При пробите от животинска плазма отново се наблюдава двукратно увеличение на експресията на **AAMP** при пробите от животни с метастази в костите. **Миоферлинът** има значително повишение на експресията само в екзозомите на клетките, метастазиращи в костите и то при напреднало развитие на процеса, достигайки значителна метастатична туморна маса. Наблюдавана бе експресия на **EDIL-3** само при екзозомите от MDA-MB-231. Протеинът е с нарастваща експресия с всеки следващ ден като най-значителна е на 5-тия ден. Установихме пълно съответствие между растеж на клетките и количество отделени екзозоми.

При **TGF $\beta$** , **RUNX2** и **HSP90** бяха получени противоречиви до известна степен данни като в някои случаи липсват резултати при анализа на *in vitro* получените екзозоми. При екзозомите от плазма на животни повишена експресия и на трите протеина има в екзозомите на животното с костни метастази.

Взети заедно нашите данни показват, че екзозомните протеини **ITG $\beta$ 3**, **ITG $\alpha$ III**, **CD-44**, **MYOF**, **AAMP**, **EDIL-3** и екзозомите, които ги пренсят имат пряка връзка с и играят важна роля при костното метастазиране на рака на гърдата. **TGF $\beta$** , **RUNX2** и **HSP90** също имат връзка с костното метастазиране на КМЖ, но са необходими допълнителни уточняващи изследвания.

# **ИН ВИТРО ТОКСИКОЛОГИЧЕН СКРИНИНГ НА НОВИ N- АЛКИЛИРАНИ БЕНЗИМИДАЗОЛОВИ ХИДРАЗНИ С ПОТЕНЦИАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

**Пантелея Стилиянова Казалиева, фак. номер 10753**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“*

**Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф**

**гл. ас. Деница Алуани, дф**

**Научен консултант: доц. Магдалена Кондева- Бурдина, дф**

Бензимидазолите са добре известни водещи структури в лекарствения дизайн, тъй като проявяват широк спектър от биологични активности. Използвайки разагилин като водеща структура са синтезирани серия оксииндолови съединения, съдържащи арилхидразонови групи, които показват перспективни невропротективни свойства чрез понижаване на невроналната клетъчна смърт и намаляване на нивата на оксидативен стрес. Разработени са и са докладвани серия от заместени хидразиди и хидразони с MAOB инхибиращо действие, което ги прави перспективни за по-задълбочено проучване на потенциалните им ефекти при невродегенеративни заболявания.

Цел на настоящото изследване е да се проследи токсичността на N-алкилирани бензимидазолови хидразони (вещества - 1-15, разагилин, 17-19, мелатонин) в няколко *in vitro* модела, между които невробластомна човешка клетъчна линия SH-SY5Y и синаптозомална фракция, изолирана от мозък на плъх, чрез определяне на клетъчната и синаптозомална жизненост и нива на редуциран глутатион (GSH). Бе проследен ефектът им върху активността на рекомбинантна човешка моноаминоксидаза тип B (hMAOB).

Резултатите показват, че съединения 7 и 8 проявяват най-слаба токсичност по отношение на показателя жизненост в SH-SY5Y клетки и мозъчни синаптозоми. Освен това те не понижават статистически значимо нивата на GSH в концентрация до 100  $\mu$ M. По отношение на ефектите върху ензима MAOB, всички изследвани съединения проявяват статистически значима инхибираща активност, като съединение 7 е най-перспективно, проявявайки ефекти, сходни с тези на селегилин и разагилин.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# **ЕФЕКТИ НА ПРЕЧИСТЕН ЕКСТРАКТ ОТ *RUSCUS ACULEATUS* L. (LILIACEAE) ВЪРХУ БИОХИМИЧНИ ПАРАМЕТРИ В ЧЕРЕН ДРОБ И СЕРУМ НА ЖЕНСКИ ПЛЪХОВЕ С ИНДУЦИРАНА ОСТЕОПОРОЗА**

**Преслава Ценева ф. №: 10735**

*Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология*

**Научен ръководител: Доц. Румяна Симеонова, дф**

Остеопорозата е прогресивно, метаболитно заболяване, характеризиращо се с нарушено костно образуване, което води до намалена костна маса и влошаване на микроструктурата на костната тъкан. Целта на настоящата дипломна работа е да се проследят възможните антиоксидантни и костно-протективни ефекти на пречистен екстракт от *Ruscus aculeatus* L. (Liliaceae) върху биохимични параметри в черен дроб и серум на женски плъхове с индуцирана остеопороза и да се сравнят с диосцин (DSC), използван като положителна контрола.

Проследени са маркерите на оксидативен стрес в чернодробен хомогенат – редуциран глутатион (GSH) и малонов диалдехид (MDA), маркерите на костна хомеостаза – калций (Ca), фосфор (P), 25-ОН-витамин Д в серум и маркерите на костен метаболизъм – алкална фосфатаза (ALP) и кисела фосфатаза (ACP) в серум от контролни плъхове, овариетомизирани (OVX) плъхове и OVX плъхове, третирани с пречистен екстракт от *R. aculeatus* (100 mg/kg телесно тегло) и с диосцин (30 mg/kg телесно тегло) в продължение на 14 дни. От проведените изследвания се установява, че при плъховете с OVX нивото на серумните калций и фосфор намаляват с около 12 % спрямо контролната група, активността на ALP се повишава статистически значимо с 202 %, а на ACP с 97% спрямо контролите. OVX се характеризира и с изявен оксидативен стрес, проявен чрез повишено количество на маркера за липидна пероксидация MDA и намалено ниво на клетъчния антиоксидант GSH с около 18% спрямо контролите. Пероралният прием на екстракт от *Ruscus aculeatus* (ERA) от OVX плъхове намалява статистически значимо нивото на MDA с 22 % и увеличава нивото на GSH с 35 % в сравнение с нетретираниите OVX плъхове. При OVX група, третирана с ERA, нивата на Ca и P са статистически значимо по-високи с 13 %, активността на ALP и на ACP е значимо по-ниска с 23 % и с 38 % съответно, в сравнение с нетретираниите OVX плъхове. Третирането на OVX плъхове с ERA води до повишаване нивото на 25-ОН витамин Д със 72% спрямо овариетомизираниите плъхове. Ефектите на ERA са съизмерими с ефектите на DSC.

Експерименталните данни от проучванията показват, че ERA е ефективен антиоксидант с потенциално костно-протективно действие.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# **ПРОТЕКТИВНИ ЕФЕКТИ НА ИЗОЛИРАН ПРЕЧИСТЕН ЕКСТРАКТ ОТ *AMANITA MUSCARIA* ПРИ ОКСИДАТИВЕН СТРЕС *ИН ВИТРО***

**Радина Георгиева Симеонова, фак. № 10708**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“*

**Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф**

**гл. ас. Деница Алуани, дф**

Оксидативният стрес има основна роля в патогенезата на невродегенеративните заболявания като Алцхаймер, Паркинсон, Хорея на Хънтингтан и др. *Amanita muscaria* е гъба, известна с токсичното и психоактивното си действие, но редица изследвания показват антиоксидантни свойства и благоприятни ефекти на мусцимол (метаболичен продукт на иботеновата киселина) при болестта на Паркинсон (БП).

Цел на настоящата дипломна работа е да проучат *ин vitro* антиоксидантните ефекти и токсичността на изолиран пречистен екстракт от *Amanita muscaria*. Токсичността на мусцимол беше изследвана върху клетъчна линия от невронален произход SH-SY5Y след инкубация за 24h и 48h с помощта на МТТ- тест за оценка на клетъчната виталност, както и чрез LDH тест за изследване интегритета на клетъчната мембрана. Резултатите от проведените експерименти не показаха наличието на цитотоксичен ефект в концентрации 0.15 µg/ml, 1.5 µg/ml, 3 µg/ml, 7.5 µg/ml, 15 µg/ml, 30 µg/ml, 75 µg/ml. Направеният фотомикрографски анализ не показва морфологични изменения и нарушения в клетъчната структура след третирането. Добрият профил на безопасност на екстракта ни дадоха основание на следващ етап да оценим неговия потенциален невропротективен ефект в модел на индуциран от H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 mM, 15 минути) оксидативен стрес. SH-SY5Y клетките бяха предварително инкубирани в продължение на 1 час с екстракта от *Amanita muscaria*. Отчетени бяха значителни невропротективни ефекти на мусцимол в концентрации 0.015 µg/ml, 0.15 µg/ml, 1.5 µg/ml.

Наблюдаваните невропротективни ефекти на мусцимол и данните за антиоксидантна активност на екстракта дават основание да го разглеждаме като потенциално средство с благоприятен ефект при повлияване процесите на възпаление и оксидативен стрес при невродегенеративни заболявания, което насърчава разширяване на по-нататъшното му проучване.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# **ПРОУЧВАНЕ НА ВЪЗМОЖНОСТИТЕ ЗА ПОСТИГАНЕ НА СИНЕРГИСТИЧЕН АНТИНЕОПЛАСТИЧЕН ЕФЕКТ ПРИ КОМБИНИРАНЕ НА ПРЕНИЛИРАНИЯ ФЛОРОГЛУЦИНОЛ ХИПЕРАТОМАРИН И ПРЕЧИСТЕН ЕКСТРАКТ ОТ *CHENOPODIUM BONUS HENRICUS***

**Светослава Ивайлова Иванова Ф№ 10742**

*Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология*

**Научни ръководители: Проф. Георги Момеков, дфн**

**Доц. Параскев Недялков, дф**

Настоящото проучване е насочено към оценка на комбинационните ефекти на хиператомарин - пренилиран флороглуцинол от *Hypericum annulatum* subsp. *annulatum* и на пречистен метанолен екстракт от *Chenopodium bonus henricus* (СВН), предвид възможностите за солубилизиране и за разработване на наноразмерни лекарство-доставящи системи на това БАВ на основата на природни сапонини. С помощта на методичния подход, разработен от Chou & Talalay и софтуерния продукт CompuSyn бяха анализирани данните за комбинационните индекси (CI) и индексите на дозова редуция (DRI) на комбинациите от тези природни продукти приложени при HL-60 и HL-60/Dox клетки. Бяха изследвани нефиксирани комбинации, с вариращи съотношения и респективно фиксирана комбинация на двата активни компонента. Клетъчната жизнестойност бе оценена с помощта на МТТ-тест след 72 часово третиране. Получените данни показват адитивен или суперадитивен синергизъм при редица от проучените комбинации и при двете туморни тест системи. Наред с това стойностите на DRI бяха по-големи от 1 в много от проучваните серии, което означава, че тази комбинация е в състояние да намали дозата както на хиператомарина, така и на СВН. Тези данни показват, че съвместното прилагане на СВН и HRM е една ефективна стратегия за оптимизиране на техните профили на ефективност и безопасност, в т.ч. при наличие на множествена лекарствена резистентност.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**



# **IN VITRO ЕФЕКТИ ВЪРХУ МОЗЪЧНИ ФРАКЦИИ И QSAR АНАЛИЗ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ ПРОИЗВОДНИ НА КОФЕИНА**

**Теодора Вълканова № 10 776**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”*

**Научни ръководители: доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф**

**Гл. ас. Ива Вълкова, дф**

Редица експериментални и клинични проучвания, както и направени мета-анализи предоставят данни за благоприятните ефекти на кофеина и други ксантинови производни относно невропротекция, и повишават научния интерес към този клас съединения, като потенциални средства за лечение и профилактика на болестта на Паркинсон (БП). Установява се благоприятен невропротективен ефект сред мъжете, които са били консуматори на кофеин, свързан с по-нисък риск от развитие на БП.

От серията новосинтезирани производни на кофеина (J $\beta$ ), върху изолирани мозъчни синаптозоми и микрозоми, приложени самостоятелно в концентрация 100  $\mu$ M, единствено веществата J $\beta$ 11 и J $\beta$ 12 са с най-слаба невротоксичност, съизмерима с тази на кофеина, спрямо контролата (не-третираните синаптозоми и микрозоми). Всички останали вещества са с по-изявена токсичност от кофеина.

Проведеният количествен анализ на връзката структура- (QSAR) показва, че полярността на молекулите и тяхната липофилност корелират най-значимо с проявената невротоксичност.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# **IN VITRO EFFECTS OF AMANITA MUSCARIA EXTRACT ON ISOLATED RAT BRAIN MITOCHONDRIA AND MICROSOMES**

**Athanasios Karamitros № 618**

*Department "Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology"*

**Scientific supervisor: Assoc. Prof. Magdalena Kondeva-Burdina, PhD**

**Scientific consultant: Maria Voynova**

Mushrooms are widely appreciated all over the world not only for their nutritional properties, but also for their pharmacological value as sources of important bioactive compounds. Various biological activities of mushrooms have been studied, which included: antibacterial, antifungal, antiviral, cytostatic, immunosuppressive, antiallergic, hypoglycemic, anti-inflammatory and hepatoprotective activities. There are data about radical-scavenging capacity, reducing power and inhibition of lipid peroxidation from different mushrooms.

This study investigate the effects of *Amanita muscaria* extract (at concentrations: 1.5, 0.15 and 0.015 µg/ml muscimol), administered alone and at different models of toxicity (non-enzyme lipid peroxidation and *tert*-butyl hydroperoxide-induced oxidative stress) on isolated rat brain microsomes and mitochondria. The brain mitochondria were isolated by using Percoll density gradient centrifugation, while microsomes were prepared by ultracentrifugation.

Administered alone, the *Amanita muscaria* extract did not revealed neurotoxic effects on isolated rat brain mitochondria and microsomes. In conditions of *t*-BuOOH-induce oxidative stress (on rat brain mitochondria) and non-enzyme lipid peroxidation (on the microsomes), the *Amanita muscaria* extract (only at the highest concentration 1,5 µg/ml muscimol) exerted good neuroprotective and antioxidant activity. These effects might be due to different mechanisms: ROS scavenging, influence of the *t*-BuOOH metabolism on mitochondrial level and preservation of GSH level.

**Type of presentation: ORAL**

**EVALUATION THE *IN VITRO* EFFECTS OF SAPONINS' MIXTURE,  
ISOLATED FROM *ASTRAGALUS GLYCYPHYILLOIDES*, IN MODELS  
OF NON-ENZYME- AND ENZYME-INDUCED LIPID  
PEROXIDATION ON ISOLATED RAT LIVER MICROSOMES**

**Dionisia Svarna № 606**

*Department "Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology"*

**Scientific supervisor: Assoc. Prof. Magdalena Kondeva-Burdina, PhD**

**Scientific consultant: Maria Voynova**

One of the main sub-cellular *in vitro* systems are microsomes. They could be used as model of lipid membrane in cases, connected with the processes of lipid peroxidation and possible antioxidant activity of biologically active substances from plant and synthetic origin. The genus *Astragalus* is a valuable source of active substances and consists of 3000 species. The main active compounds are polysaccharides, flavonoids and saponins. Plants from this genus are used in folk medicine as cardiovascular, antihypertensive, diuretic, choleric, as well as antimicrobial and antiviral agents.

On isolated rat liver microsomes, administered alone, the saponins' mixture (at concentrations 100, 10 and 1 µg/ml) did not reveal statistically significant, pro-oxidant effects, compared to the control (non-treated microsomes).

In both models of toxicity: non-enzyme (FeSO<sub>4</sub>/Ascorbinic acid)- and enzyme (carbon tetrachloride/NADPH)-induced lipid peroxidation, saponins' mixture revealed statistically significant anti-oxidant effects (decreased the MDA production), compared to the toxic agents. The effects were most prominent at concentration 100 µg/ml and similar to those of silymarin – classical hepatoprotector and antioxidant.

The mixture, isolated from *Astragalus glycyphylloides*, had more expressive anti-oxidant effect in a model of non-enzyme lipid peroxidation, compared to enzyme lipid peroxidation.

**Type of presentation: ORAL**

# **PROTECTIVE EFFECTS OF NEWLY SYNTHETIZED N-PYRROLYL HYDRAZIDE HYDRAZONES ON OXIDATIVE STRESS MODEL *IN VITRO***

**Maria Tsaltsa, Fac. № 468**

*Department "Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology"*

**Scientific supervisors: Prof. Virginia Tzankova, PhD**

**Senior Assist. Prof. Denitsa Aluani, PhD**

Pyrroles and their derivatives represent one of the most important groups of *N*-heterocyclic compounds because of their remarkable antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, antitumoral and antioxidant activities. Six newly synthesized *N*-pyrrolyl hydrazidehydrazones were screened for potential protective effects on oxidative stress model.

The present study aims to explore the antioxidant protective effects of the compounds in a model of oxidative stress damage in human neuroblastoma SH-SY5Y cells *in vitro*. SH-SY5Y cells were selected, because their relevance in the processes of neurotoxicity in neurodegenerative diseases, which has been well documented .

In order to check the safety profile of the newly synthesized compounds, we evaluated their effects on the viability of SH-SY5Y cells through the tetrazolium dye 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay.

The *in vitro* safety screening tests for cytotoxicity on SH-SY5Y cells showed good safety profile of the new compound 5a defined as the least toxic. Our *in vitro* protection study showed an efficient prevention against oxidative stress in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced (1 mM, 15 min) injury in SH-SY5Y cells, by compound 5a ( 0.5, 1, 5 and 10 μM).

This study revealed that compound 5d possesses better safety profile than all other evaluated newly synthesized compounds, it is the most promising compound with potent antioxidant activity and it is proven as the most perspective for further pharmacological properties investigations.

**ORAL PRESENTATION**

# **EFFECTS OF CAPE-LOADED POLYGLYCIDOL COPOLYMERS ON ISOLATED LYMPHOCYTES AND MURINE MACROPHAGES**

**Vasiliki Spyrou Fac. № 619**

*Department "Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology"*

**Scientific supervisors: Prof. Virginia Tzankova, PhD**

**Senior Assist. Prof. Denitsa Aluani, PhD**

**Scientific consultants: Yordan Yordanov, PhD**

Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), a major pharmacologically active component of poplar type propolis, is known for its proapoptotic, anti-inflammatory, antioxidant and enzyme inhibiting activities. A major hurdle towards the realization of CAPE's pharmaceutical potential is its low aqueous solubility, which has been shown to limit its bioavailability. The incorporation of CAPE in copolymeric micelles is among the attractive approaches to overcome its low solubility and even modify its pharmacokinetics in a beneficial manner.

The aim of the present study was to study the effects of a micellar system based on a newly synthesized copolymer, consisting of polyglycidol and poly(allyl glycidyl ether) (C12-PAGE-PG) as a drug delivery platform for CAPE on mouse immune cells - murine spleen lymphocytes and murine peritoneal macrophages.

Six concentrations of CAPE, CAPE-loaded micelles (0.5, 1, 2, 4, 8, and 16  $\mu\text{g}$  CAPE/ml) or non-loaded micelles with copolymer concentrations corresponding to those in loaded micelles (3.45, 6.9, 13.8, 27.5 and  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) were tested. Their influence on the proliferation of mouse immune cells was evaluated by MTT-test.

After 72h of treatment with empty or CAPE-loaded micelles, primary mouse lymphocytes are not stimulated to proliferate. At the highest applied concentration (110  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) the copolymer micelles cause a weak decrease in viability. The same concentration of copolymer micelles, loaded with 16  $\mu\text{g}/\text{ml}$  CAPE, however doesn't cause changes in viability, compared to the control group. The treatment of primary mouse macrophages with empty and CAPE-loaded micelles doesn't stimulate their proliferation neither. The CAPE-loaded copolymeric micelles do not cause statistically significant changes in the viability and proliferation of primary mouse macrophages. In conclusion, the results of *in vitro* a stimulation of mouse immune cells was observed *in vitro*.

**ORAL PRESENTATION**



**КАТЕДРА**  
**„ФАРМАКОГНОЗИЯ”**

# ФИТОХИМИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА КОРА ОТ *ROBINIA PSEUDOACACIA*

**Биргюл Алиманова**

*Катедра по Фармакогнозия*

**Научен ръководител: проф. Илиана Йонкова, дфн**

**Научен консултант: ас. Янчо Зарев, дф**

*Robinia pseudoacacia* (Fabaceae) е дърво с височина от 12 до 30 м. Произхожда от атлантическата част на Северна Америка. Бялата акация се използва като спазмолитик, антиоксидант, диуретик, емолиент, противотуморно. Основни групи вещества, съдържащи се във вида са алкалоиди, флавоиноиди, танини и феноли. Всички части на растението (с изключение на цветовете) и особено кората са токсични. Установено е, че токсичността се дължи на фитотоксина робинин и гликозида робитин. Докато устойчивостта на кората срещу гниене се дължи основно на двата флавоноида: дихидроробинетин и робинетин, известни със своята антифунгицидна активност. От вида е изолиран и хомомонотерпенът-робинлин. Други съединения, изолирани от дървесината са алифатни съединения като мазнини и восъци, т.е терпени и терпеноиди и фенолни съединения, сред които доминират лигнани, олиголигнани и стилбени в мека дървесина.

В настоящото проучване обект на изследване е кората на растението, получена от диворастящи видове, разпространени в България. От 80 % метанолов екстракт след обезмасляване и последваща течна – течна екстракция се получават няколко хлороформни фракции, които са подложени на по – нататъшно пречистване. С помощта на хроматографски методи и многократно рехроматографиране са изолирани 12 съединения. Хроматографското поведение, както и  $^1\text{H}$  NMR спектрите на изолираните съединения показват, че се касае за терпенови производни. С помощта на 1D ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR) и 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC) спектрален анализ структурата на едно от съединенията е определена, като 3-*O* заместено 2, 4-дихидрокси канелено производно на олеаноловата киселина.

**Начин на представяне: Доклад**

# ВЛИЯНИЕ СЪСТАВА НА ХРАНИТЕЛНИТЕ СРЕДИ ВЪРХУ НАТРУПВАНЕТО НА САПОНИНИ В *IN VITRO* КОРЕНОВИ КУЛТУРИ ОТ *ASTRAGALUS GLYCYPHYLLOS* L.

**Виолина Тотева**

*Катедра по Фармакогнозия*

**Научен ръководител: проф. Илиана Йонкова, дфн  
проф. Илина Кръстева, дф**

Видовете от род *Astragalus* L. (Fabaceae) натрупват три основни групи биологично активни вещества – полизахариди, флавоноиди и сапонини.

*A. glycyphyllos* е най-широко използвания в българската народна медицина вид от рода. В предишни проучвания от надземните части са изолирани тритерпенови сапонини, производни на циклоартана, проявяващи невропротективна и антинеопластична активност. Досега няма данни за *in vitro* коренови култури от вида.

Целта на настоящото проучване е създаване на *in vitro* коренови култури от *A. glycyphyllos* върху различни по състав хранителни среди, както и определяне на тяхното сапониново съдържание.

Стабилни *in vitro* коренови култури от *A. glycyphyllos* са получени при култивиране на тъмно върху модифицирани MS хранителни среди, с добавени 2 mg/L кинетин, IAA 5 mg/L, 2,4-D 5 mg/L и казеин 1 g/L (G48) и 200 mg/L (MS-Li). При сравняване на получените резултати се наблюдава по-интензивен растеж при коренови култури, отглеждани на G48 (GI = 2.20), спрямо тези, култивирани на MS-Li (GI = 1.41).

Проучено е количеството на циклоартанови сапонини в тотални екстракти, получени от кореновите култури чрез използване на ултра високо ефективна течна хроматография – масспектрометрия с висока разделителна способност (UPLC-HRESIMS). Циклоартановият сапонин, използван като маркер е доказан и двете култури. Доказани са разлики в сапониновото съдържание – корените, отгледани върху G48 натрупват 10 ng/mg, а добивът при култивиране върху MS-Li достига едва 3 ng/mg.

**Начин на представяне: Доклад**



# ФИТОХИМИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА *ASTRAGALUS GLYCYPHYLLUS* L. (FABACEAE)

**Автор: Димитър Димитров**

*Катедра по Фармакогнозия*

**Научен ръководител: проф. Илина Кръстева, дф**

*Astragalus glycyphyllos* L. (сладколистен клин, орлови нокти) е най-широко използваното в българската народна медицина растение от род *Astragalus* като антихипертензивно, диуретично и противовъзпалително средство. От вида са изолирани предимно флавоноиди и сапонини. При предишни фитохимични проучвания от надземните части са получени два пентациклични сапогенина (соясапогенол В и  $3\beta,22\beta,24$ -трихидроксиолеан-12-ен-19-он) и един циклоартанов сапонин. В корените на растението са доказани циклоартановите сапонини аскенозид С и F.

В продължение на нашите изследвания върху видове от рода е проведено фитохимично проучване на надземните части на *A. glycyphyllos* за съдържание на сапонини.

От бутанолен екстракт чрез колонна хроматография и полупрепаративна високоефективна течна хроматография са изолирани четири вещества с отнасяния на тритерпенови сапонини. Структурата на едно от тях е определена частично с помощта на химични методи и маспектрометрия с висока резолюция (HRESIMS). Установен е типът на сапогенина, както и броят и видът на захарите, изграждащи захарната верига.

**Доклад**

# ЕТЕРИЧНО МАСЛО ОТ ИНВАЗИВНИЯ РАСТИТЕЛЕН ВИД *XANTHIUM STRUMARIUM* L. – СЪСТАВ И ФАРМАКОЛОГИЧЕН ЕФЕКТ.

**Автор: Кристина Стойчева**

*Кръжочник по Фармацевтична ботаника в катедра по Фармакогнозия,*

**Научен ръководител: доц. Екатерина Кожухарова, дбн**

**Научни консултанти проф. Илиана Йонкова, дфн**

**доц. д-р Нико Бенбасат**

*Xanthium strumarium* L. (Asteraceae, казашки бодил) е едногодишно растение, което се размножава единствено чрез семена. Неговият център на произход е считан Централна или Южна Америка. Последните археологически проучвания показват, че плодовете на *X. strumarium* са били използвани в северозападен Китай (IV–II век пр.н.е.). Това адвентивно за Европа растение намалява поклъването на различни култури и се държи като и агресивен инвазивен вид. Казашкият бодил е най-често регистрираното растение в полевите граници между посевите и прилежащите територии на земеделските райони в България.

Целта на това изследване е да обобщим наличната литературна информация за потенциала на *Xanthium strumarium* като евтин източник етерично масло и неговите фармакологични ефекти.

Етеричното масло е богато на лимонен, борнеол и *cis*- $\beta$ -гуаиен, като съставът варира според произхода на растителната субстанция. Установено е, че то значително инхибира растежа на грам-положителни и грам-отрицателни бактерии (най-ефективен срещу *Staphylococcus aureus*) както и някои гъбични шамове (*Candida albicans* и *Aspergillus niger*). Освен това, етеричното масло от казашки бодил показва сколицидна активност срещу *Echinococcus granulosus*. Проучването върху етеричното масло е отразено в малък брой научни публикации, но показва добър потенциал за бъдещи изследвания с оглед практическо приложение.

**Благодарности:** Изследването е извършено с подкрепата на догонвор № Д-79/23.04.2019, проект с вх. № 8276/21.11.2018 (конкурс ГРАНТ-2019Р СМН, МУ-София).

**Начин на представяне: Постер**

# РАЗРАБОТВАНЕ НА СИСТЕМЕН ПОДХОД НА БАЗА ВИСОКОРАЗДЕЛИТЕЛНА МАС СПЕКТРОМЕТРИЯ И БИОИНФОРМАЦИОНЕН АНАЛИЗ ЗА ДОКАЗВАНЕ ПРОИЗХОД НА РАСТИТЕЛНИ ЕКСТРАКТИ - ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ *PORTULACA OLERACEA* L. (ТУЧЕНИЦА)

**Петър Арnaudов**

*Катедра Фармакогнозия*

**Научни ръководители: доц. Р. Гевренова дф**

**гл. ас. В. Балабанова дб**

*Portulaca oleracea* L. (тученица) (Portulacaceae) е популярно ядливо и етномедицинско растение, включено в списъка на «Световните икономически растения». Хранителните и терапевтичните му качества са свързани с високото съдържание на органични и мастни киселини, фенолни съединения, полизахариди, катехоламини и цикло-допа амиди.

Целта на проучването е да се разработи системен подход основан на ултра високо-ефективна течна хроматография (UHPLC), комбинирана с високоразделителна мас спектрометрия (HRAMS) и биоинформационни методи за анализ на 33 проби от тученица, произхождащи от 11 флористични района от България и 5 проби с гръцки произход. Растителните екстракти са получени чрез микровълнова екстракция. Данните от LC-MS метаболомните „отпечатъци“ на изследваните проби са обработени със софтуерен пакет Compound Discoverer 2.0. (Thermo Sci., USA).

Анализът на основните компоненти (PCA) съчетан с дескриптивен и диференциален анализ са използвани за да бъдат открити метаболитни маркери за разграничаване на отделните географски региони. Диференциалният анализ и получените Volcano-плотове показват 50 метаболитни маркера, на които се дължи разликата между изследваните български и гръцки проби. Тези вторични метаболити са идентифицирани въз основа на точните маси (с масов толеранс 1 ppm), времената на задържане, сравняване с референтни стандарти и данни от мета търсача ChemSpider и “in-house” база данни. За първи път в тученицата се съобщават 29 съединения. Установените съединения са използвани за провеждането на изследване на биосинтетичните пътища на вторичния метаболизъм на тученица с помощта на софтуерната платформа - Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). PCA анализа показва три клъстъра: Тракийска низина – характерно е съдържанието на амиди на канеленените киселини, хидрокси- и метоксикумарини и аминокиселини; Дунавската равнина – цикло-допа амиди и амиди на канеленените киселини; Предбалкан – флавоноиди и цикло-допа амиди. Дескриптивният анализ откроява флористичния район Тунджанска хълмиста равнина с най-високо съдържание на олерацеини A-D.

Комбинацията на LC-MS данни с многовариантен статистически анализ доказва ефективността си в изследването на метаболити от тученица и интегрира фитохимичния състав с географския произход.

# АНТИПРОЛИФЕРАТИВНА АКТИВНОСТ НА ЕКСТРАКТИ ОТ КАЛУС КУЛТУРИ ОТ *ASTRAGALUS VESICARIUS SSP. CARNIOLICUS* (A.KERN.) CHATER

**Ралица Борисова**

*Катедра по Фармакогнозия*

**Научен ръководител: проф. Илиана Йонкова, дфн**

*Astragalus vesicarius ssp. carniolicus* е растение от семейство *Fabaceae* (*Leguminosae*). Този подвид е разпространен в Източните и Западните Алпи, както и на Балканския полуостров. В народната медицина е използван като диуретик, за лечение на високо кръвно налягане, възпалителни състояния и менструални нарушения. Притежава антиоксидантен, противотуморен и хепатопротективен потенциал.

Целта на настоящото проучване е изолиране на флавоноиди от калус култури на *Astragalus vesicarius ssp. carniolicus* и изследване на тяхната антипролиферативна активност.

От 80% MeOH екстракт от калус култури на *A. vesicarius ssp. carniolicus* след серия от хроматографски пречиствания са изолирани 5 изофлавоноида, от които 2 пренилирани и един кумарохромон – софорофенолон. Структурата на посочените съединения бе установена чрез спектрални данни (<sup>1</sup>H NMR, UHPLC – HRMS и UV) и сравняване с литературни източници. На всяко едно от изолираните вещества, както и на етилацетатната фракция е проведено фармакологично проучване за цитотоксична активност върху клетъчни линии от човешка остра миелоидна левкемия: HL-60, както и нейната разновидност - HL-60/Dox.

Въз основа на резултатите от третираните клетъчни линии се установи, че етилацетатния екстракт показва най – висока активност с IC<sub>50</sub> стойности, вариращи от 8.8 µg/mL (HL-60, 72h) до 11.8 µg/mL (HL-60/Dox, 72h), докато флавоноидите AV9 и AV4 показват най-висока антипролиферативна активност- 36,1 µg/mL (HL-60 и HL-60/Dox, 72h) за AV9 и от 35,2 µg/mL (HL-60/Dox, 72h) до 38,9 µg / mL (HL-60, 72h) за AV4.

**Начин на представяне: Доклад**

# COMPARATIVE ANALYSIS OF ESSENTIAL OILS DISTILLED FROM *ORIGANUM VULGARE* AND *ORIGANUM DICTAMNUS*

**Antonios Matakos**

*Department of Pharmacognosy,*

*Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia*

**Scientific supervisors: Assoc. Prof. Niko Benbassat, PhD**

**Prof. Krassimira Yoncheva**

The genus *Origanum* (Lamiaceae) is a widely grown, cultivated and collected plant, known throughout history for its culinary and medical uses. *Origanum vulgare*, *Origanum hirtum* and *Origanum dictamnus* are mostly endemic in the southern Balkans and eastern Mediterranean regions and the understanding of their medicinal properties can have huge economic benefits for these countries. The most important compounds contained in *Origanum* species are the essential oils. The essential oils have demonstrated a wide spectrum of pharmacological activities such as antibacterial, antifungal, antioxidant etc. However, it is well known that factors like climate and soil could influence the content and composition of the oil.

In this view, the aim of the present thesis was to examine, analyze and quantify the composition of the essential oils obtained from *Origanum vulgare* and *Origanum dictamnus* that were collected from Greece, Bulgaria and Turkey. The first stage of our studies was to define macroscopically the plants. Then, the essential oils were obtained by distillation using a Clevenger apparatus. The results indicated a yield of 2-5%, which was in agreement with bibliographical data.

Further, the characterization of the chemical constituents of the essential oils was performed by thin layer chromatography and gas chromatography - mass spectrometry (GC-MS). It was found that the main compounds in the oils were mostly carvacrol, thymol, cymene and terpinene. Due to the variability of chemical constituents, the antibacterial activity of the essential oils was also evaluated and compared.

# **METHYL JASMONATE ENHANCED COLCHICINE AND COLCHICOSIDE PRODUCTION OF *IN VITRO* ROOT CULTURES OF *GLORIOSA SUPERBA*.**

**Aristeidis Ioannou Ioannidis**

*Department of Pharmacognocoy*

**Scientific Supervisor: Prof. D Sci, PhD Iliana Ionkova**

**Scientific consultant: Assist. Prof. Yancho Zarev, PhD**

*In vitro* produced cultures exhibit a vast biochemical potential for the production of specific secondary metabolites, thus they can be used as an alternative for meeting out the demand of secondary metabolites within reasonable time and obtain them in larger amount. Elicitation is one the most effective techniques currently used for improving the biotechnological production of secondary metabolites. *In vitro* root cultures of *Gloriosa superba* were developed and an elicitation technique was applied to favor the enhancement of the production of some colchicinoids. We applied methyl jasmonate (MJ) in three concentrations and followed the response in the colchicine and colchicoside production after 18 days of cultivation.

The aim of this thesis is to determine the influence of 50, 100 and 150  $\mu\text{M}$  methyl jasmonate treatment on the production of tropolone-type alkaloids in *in vitro* root cultures of *Gloriosa superba*. The quantity of colchicine and colchicoside production were evaluated after 18 days of cultivation by UPLC - LC/MS analysis of the total extracts.

Our study demonstrated alkaloid production within the whole range of methyl jasmonate treatment, especially when it concerns to colchicine. Its valuable glycoside – colchicoside was also determine but only when treated with 50 and 100  $\mu\text{M}$  methyl jasmonate. Our results showed that the production of colchicine reach the highest level of  $2.29 \times 10^{-02} \mu\text{mol g/DW}$  by elicitation with 50  $\mu\text{M}$  methyl jasmonate on 18<sup>th</sup> day of cultivation of the roots, compared to the untreated control. The production of colchicoside is  $1.94 \times 10^{-02} \mu\text{mol g/DW}$  by elicitation with 100  $\mu\text{M}$  methyl jasmonate on 18<sup>th</sup> day from cultivation of the roots, compared to the untreated roots.

The results of the study indicate that *Gloriosa superba* can serve as an alternative source of production of colchicine and colchicoside.

**The abstract to be considered for presentation as:**

**Oral presentation**

# STIMULATION OF FLAVONOID BIOSYNTHESIS USING PLANT SUSPENSION CELL CULTURES OF *ASTRAGALUS VESICARIUS* *SSP. CARNIOLICUS*

**Ilias Katogiannis**

*Department of Pharmacognocny*

**Scientific Supervisor: Prof. D Sci, PhD Iliana Ionkova**

The genus *Astragalus* is the largest in the family Fabaceae. The most common polyphenols, which are distributed in *Astragalus* species, are the flavonoids. Many different subclasses of flavonoids have been described - flavones, flavanones, flavonols, flavanonols, chalcones, aurones, isoflavones, isoflavanes, and pterocarpanes. Biotechnology offers a unique alternative for sustainable production of secondary metabolites, thus *Astragalus vesicarius ssp. carniolicus* is an object of *in vitro* cultivation as a source of flavonoid derivatives. Despite of this plant suspension cultures can serve as tools for biotransformation of foreign substrates. Biotransformation is an *in vitro* technique in which chemical conversions of an exogenously supplied substance can be catalyzed by microorganisms, cells or their enzymes. Within the current thesis, we demonstrate the ability of plant cell suspension cultures of *Astragalus vesicarius ssp. carniolicus* to serve as biotechnological platform for production of valuable secondary metabolites as flavonoids using the biotransformation processes.

The aim of the thesis is to describe the influence of different concentrations of exogenous applied quercetin to suspension growth rates of *A. vesicarius ssp. carniolicus*, as well as to evaluation of enzymatic potential of those *in vitro* cultures to glycosylate quercetin substrate to its monoglycoside - isoquercitrin. In addition, UPLC LC/MS quantitative analysis of total flavonoids content after 14 days of cultivation within the process of biotransformation is performed.

Our results showed that the highest amount of biomass (GI=0.41) of the plant cells of *A. vesicarius ssp. carniolicus* was observed in suspension cultures grown on modified MS medium, supplemented with 2 mg/L kinetin, IAA 5 mg/L, 2, 4-D 5 mg/L, casein 1 g/L and 3 mg/mL quercetin, when compared to the control without quercetin (GI=0.24). The highest concentration (70 ng/mg DW) of the biotransformation product (isoquercitrin) was achieved in suspension cultures cultivated on modified MS medium, supplemented with 2 mg/L kinetin, IAA 5 mg/L, 2,4-D 5 mg/L, casein 1 g/L and 3 mg/ml quercetin. Within the LC/MS analysis of the control isoquercitrin was not detected. Suspension cultures cultivated on modified MS medium, supplemented with 2 mg/L kinetin, IAA 5 mg/L, 2,4-D 5 mg/L, casein 1 g/L and 3 mg/mL quercetin showed increased amount of total flavonoids (490.00 ng/mg DW) when compared to the control (373.89 ng/mg DW).

The increased growth rates and total flavonoid content are indicative that the biotransformation of exogenous substrates could result not only in enhanced production of desirable metabolites but also in stimulation of various metabolite pathways as those of flavonoids.

**The abstract to be considered for presentation as:  
Oral presentation**

# STUDY THE INFLUENCE OF THE CARBON SOURCES ON THE PRODUCTION OF ARYL TETRALINE - TYPE OF LIGNANS FROM *LINUM TAURICUM SSP. TAURICUM*

**Marcos Lilla**

*Department of Pharmacognocoy*

**Scientific Supervisor: Prof. D Sci, PhD Iliana Ionkova**

The lignan family of natural products includes compounds with important antineoplastic and antiviral properties. Due to their biological activities, lignans, and especially cyclolignans, have been the objective of numerous studies initiated to developed anticancer drugs. The use of biotechnological approaches using *in vitro* cell cultures proves to be an attractive alternative for production of different type of these compounds.

The aim of this thesis is to determine the influence of different amounts of carbon sources (2%, 3% and 4% sucrose and glucose) on the accumulation of the biomass as well as on the production of aryltetralin – type lignans (burseran and matairesionol) in suspension cultures of *Linum tauricum ssp. tauricum*. The quantity of the lignans were examined by LC/MS analysis.

As results, the highest amount of biomass (GI = 1.43) of the plant cells of *L. tauricum ssp. tauricum* was observed on suspension cultures cultivated on modified MS medium, supplemented with 3% sucrose (control), while the lowest amount (GI = 0.65) was detected in suspension cultures cultivated on MS medium, supplemented with 2% glucose. The highest concentration of matairesionol ( $170.91 \pm 0.03$  ng/mg DW) and burseran ( $145.37 \pm 0.03$  ng/mg DW) was observed in the control. The lowest concentration of matairesionol ( $28.03 \pm 0.02$  ng/mg DW) and burseran ( $0.62 \pm 0.06$  ng/mg DW) was detected on suspension cultures cultivated on MS medium, supplemented with 4% glucose.

The results of the study indicate that suspension cultures of *L. tauricum ssp. tauricum* can serve as an alternative source of production of aryltetraline lignans.

**The abstract to be considered for presentation as:**

**Oral presentation**





**КАТЕДРА «ФАРМАЦЕВТИЧНА ХИМИЯ»**

# РАЗРАБОТВАНЕ НА АНАЛИТИЧНИ ПОДХОДИ ЗА ОЦЕНКА НА СТАБИЛНОСТТА И ПРОЯВА НА ОПТИЧНА ИЗОМЕРИЯ НА НОВОПОЛУЧЕН N-ЗАМЕСТЕН ХИДРАЗОН НА ПРОПАНОВАТА КИСЕЛИНА

Александрина Динкова Динева

*Катедра Фармацевтична химия*

Научен ръководител: доц. Мая Георгиева, дф

Азометиновата група (-NH-N=CH-) съдържаща се в структурата на хидразоните е отговорна за проявата на оптична изомерия, значително разнообразие от биологични активности, както и за химическата стабилност на молекулата.

Основен елемент от дизайна и разработването на нови съединения е намирането на подходящ, бърз и точен метод за оценка на химическата стабилност и стабилността при условия близки до физиологичните. За предварителна оценка на стабилността на новополучения 2-(1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дихидро-1H-пурин-7(6H)-ил)-N'-(3-флуоробензилиден)пропанхидразид (**4a**) 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.

С цел установяване на продуктите на хидролиза в допълнение бе разработен обратнофазов ВЕТХ метод. След проведени експерименти върху хроматографското поведение на определяните вещества, бяха намерени подходящи хроматографски условия, с които бе постигнато добро разделяне в анализираната смес. Разработеният метод бе валидиран по критериите, заложи в ръководството на ИСН. Методът бе приложен за анализ на изследваният новосинтезиран N-заместен хидразон, при което бяха идентифицирани като продукти на настъпващата хидролиза изходните хидразид (**4**) и 3-флуоробензалдехид (**a**).

От особена важност във фармацевтичната практика се оказва хиралната чистота на лекарствените структури. Това определи нашият интерес към разработването на обратнофазов енантиселективен ВЕТХ метод за идентифициране на оптични изомери в изследваният 2-(1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дихидро-1H-пурин-7(6H)-ил)-N'-(3-флуоробензилиден)пропанхидразид. Методът бе валидиран по ИСН критериите и бе приложен успешно за разделяне на оптичните изомери на изследваният N-заместен хидразон на пропановата киселина **4a**.

Доклад

# QSAR, СИНТЕЗ, ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ И ХИМИЧНИ СВОЙСТВА НА ПРОИЗВОДНИ НА КОФЕИН-8- $\alpha$ -МЕТИЛ ТИОГЛИКОЛОВАТА КИСЕЛИНА

**Станислав Костадинов Сотиров**

**Факултетен номер 10725**

*Катедра Фармацевтична Химия*

**Научни ръководители: гл.ас. Явор Митков, дф**

**гл.ас. Ива Вълкова, дф**

Проведен е количествен анализ на връзката структура-активност (QSAR) на 8-заместени производни на кофеин, с цел установяване на молекулни характеристики, свързани с проявявания от тях MAO Б инхибиторен ефект.

Получаването на кофеин-8- $\alpha$ -метил тиогликолова киселина се основава на бромиране на кофеин до 8-бромкофеин и последващо взаимодействие с динатриева сол на 2-меркаптопропанова киселина. Полученото съединение се използва като изходен продукт за получаване на негови семикарбазидни и тиосемикарбазидни производни.

Получаването на кофеин-8- $\alpha$ -метил тиогликолова киселина се основава на бромиране на кофеин до 8-бромкофеин и последващо взаимодействие с динатриева сол на 2-меркаптопропанова киселина. Полученото съединение се използва като изходен продукт за получаване на негови семикарбазидни и тиосемикарбазидни производни.

Синтезирани са 10 производни на кофеин-8- $\alpha$ -метил тиогликоловата киселина, структурите на новополучените съединения са доказани чрез IR, UV,  $^1\text{H}$  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 фармакологични изследвания.



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

# МОНИТОРИРАНЕ НА ВИСОКО АКТИВНАТА АНТИРЕТРОВИРУСНА ТЕРАПИЯ И ХРАНИТЕЛНИТЕ НАВИЦИ ПРИ ХОРА, ЖИВЕЕЩИ С ХИВ – РОЛЯТА НА КЛИНИЧНИЯ ФАРМАЦЕВТ

**Автор: Антоанета Николаева Кънева**

*Катедра „Организация и икономика на фармацията“*

**Научни ръководители: доц. Мария Димитрова, дф**

**Гл.ас. Константин Ташков, дф**

**Въведение:** ХИВ-инфекцията продължава да бъде едно от предизвикателствата пред съвременното здравеопазване в световен мащаб. Антиретровирусното лечение е сложно и изисква редовно проследяване на придържането, ефикасността/ефективността и възможните лекарство-свързани проблеми – нежелани лекарствени реакции (НРЛ), взаимодействия от типа лекарство-лекарство, лекарство-хранителни добавки, лекарство-храна и тн. Целта на настоящото проучване е да оцени възможната роля на клиничния фармацевт в процеса на мониториране на високо активната антиретровирусна терапия (ВААТ) при хора, живеещи с ХИВ, и техните хранителни навици (включително и приема на хранителни добавки - ХД) и взаимодействието им с назначената фармакотерапия.

**Методи и материали:** В периода Януари 2019 – Май 2019 година е проведено проучване върху предписаната ВААТ и хранителните навици чрез директна анкета на хора, живеещи с ХИВ, които се наблюдават в СБАЛИПБ «Проф. Иван Киров». Събрани са демографски данни (възраст, пол), данни за фармакотерапията и съпътстващи заболявания, информация за хранителните навици (хранителен режим и прием на ХД) на хората, живеещи с ХИВ и източниците на информация по отношение на възможни нежелани взаимодействия. За оценка на резултатите е приложена дескриптивна статистика.

**Резултати:** Около 50% от анкетираните приемат хранителни добавки, като при някои има потенциален риск от нежелани взаимодействия с ВААТ. Над 70% от хората, живеещи с ХИВ, са запознати, че са възможни взаимодействия между назначената им ВААТ и приеманите ХД, но само 60% от анкетираните считат, че такъв вид лекарствена информация трябва да се получи от лекуващия лекар. Нито един от анкетираните не е използвал фармацевта, като надежен източник на информация. Около 50% от хората, живеещи с ХИВ използват интернет като източник на информация.

**Заключение:** Мониторирането на ВААТ при хора живеещи с ХИВ изисква мултидисциплинарен подход, който да включва и клиничен фармацевт с оглед оптимизиране на лекарствената информация по отношение на предписаната фармакотерапия, която получават хората, живеещи с ХИВ.

**Начин на представяне:** Доклад

# ЗАКОНОДАТЕЛЕН, СОЦИАЛЕН И ИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В БЪЛГАРИЯ

**Габриела Христова Ковачка**

*Катедра „Организация и икономика на фармацията“*

**Научни ръководители: Доц. Мария Камушева, дф**

**Гл.ас. Зорница Миткова, дф**

**Цел:** Целите на настоящата разработка са да се анализира икономическа тежест на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) за системата на здравеопазване в България, да се оценят достъпа на българските пациенти със ССЗ до лекарства, употребата на лекарства за ССЗ и да се идентифицират и анализират лекарство-свързани проблеми сред гериатрични пациенти със ССЗ.

**Материали и методи:** Проведен е законодателен документен анализ относно изискванията за получаване на реимбурсен статус на лекарствени продукти за лечение на ССЗ. Проведено е ретроспективно количествено проучване на лекарствената употреба (ЛУ) на 67 монопродукта за лечение на ССЗ, заплатени от НЗОК. ЛУ е измерена чрез относителния измерител – дефинирана дневна доза за 1000 души на ден на база разходите на НЗОК за 2018 г. Извършено е екстраполиране на реимбурсираните разходи за следващия 3-годишен период. Проведено е пилотно, проспективно анкетно проучване сред гериатрични пациенти със ССЗ за оценка на лекарство-свързаните проблеми.

**Резултати:** Българските пациенти със ССЗ имат адекватен достъп до лекарствена терапия, заплащана частично или напълно от НЗОК. Налице е законова рамка и ясни процедури по разрешение за употреба, ценообразуване, реимбурсиране, предписване и отпускане на лекарствените продукти, предназначени за лечение на ССЗ. Отчетено е намаление на разходите през 2018г. спрямо 2017г., което до голяма степен се дължи на навлизането на генерични продукти. Общите разходи за лечение на амбулаторни пациенти със ССЗ се очаква да се увеличават плавно в следващите 3 години като достигнат близо 83 млн.лв. през 2021г. Всяка следваща година бюджетното въздействие е с тенденция да намалява: от 1.3млн.лв. през 2019г. до около 790 000лв. през 2021г. Най-голям дял в разходите, заплатани от НЗОК, имат лекарствата от терапевтична група С09: лекарства, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система (около 50%). През 2018 г най-висока е употребата на блокери на калциевите канали (49.71), следвани от β-блокери (47.59), ACE- инхибитори (46.69), сартани (34.65) и статини (32.40). Сред анкетиранияте гериатрични пациенти се потвърди полипрагмазията (средно 6 лекарства приемани от 1 пациент) и множествотосъпътстващи заболявания (средно 6 заболявания, диагностицирани при 1 пациент), което е характерно за тази група пациенти. Почти всички включени в анкетното проучване страдат от артериална хипертония (97%), следвани от исхемична болест на сърцето (53%) и диабет (40%). Анализът на лекарствената терапия на анкетиранията група пациенти идентифицира голям брой лекарство-свързани проблеми (ЛСП).

**Извод:** Сърдечно-съдовите заболявания са основна причина за заболяемост и смъртност, както по света, така и в България. Това очертава нуждата от сериозна профилактика и превенция на ССЗ сред рисковите групи и добър контрол сред засегнатите.

**Начин на представяне:** Доклад.

# OFF-LABEL УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВА В ПЕДИАТРИЯТА

**Рая Маринчева**

*Катедра Организация и икономика на фармацията*

**Научен ръководител: Проф. Валентина Петкова, дфн**

Off-label употребата на лекарствени продукти се състои в използването им по начин, който не е упоменат в кратката характеристика на продукта, например използване на продукта извън терапевтичните му индикации, използването на различна от описаната дозировка и продължителност на лечение, както и използването му при възрастова група, за която не са проведени необходимите проучвания, гарантиращи качество, безопасност и ефикасност.

Проучването е проведено в аптеки за обслужване на амбулаторно болни в периода 01.07-01.09.2019г. като са идентифицирани 106 случая.

Off-label употреба може да се наблюдава както при лекарствени продукти, отпускани по лекарско предписание, така и при ОТС-продукти. Проучването обаче се концентрира основно върху продуктите, отпускани по лекарско предписание, тъй като при ОТС продуктите е трудно да се събере необходимата информация.

Off-label употребата е широко застъпена при деца поради липсата на подходящи лекарствени форми, но крие множество рискове.

**Доклад**

---

# ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА АКРОМЕГАЛИЯ В БЪЛГАРИЯ

---

**Яница Антонова Русенова**

*Катедра „Организация и икономика на фармацията“*

**Научни ръководители: Проф. Генка Петрова, дфн**

**Доц. Мария Камушева, дф**

**Гл.ас. д-р Силвия Въндева, дм**

**Цел:** Да се оценят клиничните характеристики, моделите на лечение и икономическата тежест на акромегалията в България.

**Материали и методи:** Проведено е ретроспективно, наблюдателно, популационно проучване сред пациенти с акромегалия, лекувани в университетската болница „Акад. Иван Пенчев“, София за период от една година - 2018. Проучването обхваща всички регистрирани в страната пациенти, тъй като клиниката е референтна на България. Проведен е анализ на директните и индиректни разходи за лечение. Данните са обработени статистически с MedCalc.

**Резултати:** Наблюдавани са общо 191 пациенти с акромегалия. От тях 67% са жени, 45,5% са между 41 и 60 години, а средната възраст на поставяне на диагнозата е 41 години. Хирургичното лечение като първа линия препоръчвана терапия е приложено при 89% от всички диагностицирани пациенти. Нивото на съпътстващите заболявания е много високо, като повече от 95% страдат от поне 1 съпътстващо заболяване. Най-честите съпътстващи заболявания са други ендокринни, хранителни и метаболитни заболявания (96,7%) като диабет, нарушения на щитовидната жлеза, хипопитуитаризъм, хиперпролактинемия и др., последвани от сърдечно-съдови заболявания (70,7%). Първа линия фармакотерапия са дългодействащите аналози на соматостатин (LA-SSA) (38% от всички пациенти), последвана от комбинацията SSA + pegvisomant (около 21%). Общата икономическа тежест на акромегалията е изчислена на 2 674 499,90 € през 2018 г., като директните разходи (разходи за лекарства, разходи за хоспитализация, заплатени от пациентите и от Националната здравноосигурителна каса) надвишават индиректните разходи (загуба на производителност поради хоспитализация): 2 630 568.58 € спрямо 43 931.32 €. Средните годишни разходи за пациент са 14 002.62 €.

**Заклучение:** Настоящото проучване потвърждава значителната клинична и социално-икономическа тежест на акромегалията в България. Навременното поставяне на диагноза и редовното проследяване на пациентите с акромегалия осигуряват адекватен достъп до специализирана медицинска помощ и подходяща фармакотерапия.

**Начин на представяне:** Доклад.



# **ACNE IN BULGARIA AND GREECE: COMPARISON STUDY OF PATIENT ADHERENCE**

**DIMITRA FILINADA**

*Department of organization and economics of pharmacy*

**Scientific supervisor: Prof. Valentina Petkova, DSc**

Acne vulgaris is a common skin disease affecting up to 80% of adolescents and many adults at some stage. While neither life threatening nor physically debilitating, acne can affect social and psychological functioning.

The psychological impact of acne is determined by various factors including age, sex, personality, grade of disease, scarring, and environmental and ethnic background. Apart from managing the clinical manifestations of acne, clinicians also must deal with the psychological aspects of the disease by assessing patients' quality of life (QOL) and self-esteem. These measures will aid in better management of acne patients. The aim of this study is to compare the level of adherence of acne patients between Greece and Bulgaria.

A multicenter observational study utilized self-completed questionnaires to assess medication adherence among patients visiting 45 pharmacies throughout Bulgaria and Greece between December 2018 and May 2019. Patients were recruited from 25 pharmacies for the cities: Sofia, Varna, Plovdiv, Bourgas and Russe from Bulgaria (five for a city) and 20 for Athens and Thessaloniki from Greece (10 for a city). A total of 225 patients were included in the study - 5 patients per pharmacy.

Greek and Bulgarian patients show similar level of adherence to acne treatment - a high rate of non-adherence. This probably is contributed by the poor outcomes that does not coincides with the expected terms and benefits. These patients must be more precisely monitored about their adherence and this can be performed in the dermatology clinic or in the pharmacy.

**report**



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

# РАЗРАБОТВАНЕ И ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА ПОЛИМЕРНИ МИЦЕЛИ НАТОВАРЕНИ С КВЕРЦЕТИН

**Диана Лазарова Димитрова**

*Катедра "Технология на лекарствените средства с биофармация",*

*Фармацевтичен Факултет, Медицински Университет- София*

*Катедра "Фармацевтична технология",*

*Фармацевтичен Факултет, Университет на Навара, Памплона*

**Научни ръководители: Проф. д-р Красимира Йончева**

**Проф. д-р Х. М. Ираче**

**Консултант: Проф. д-р Ивайло Димитров**

Полимерните мицели са самоасоцииращи се колоидни частици, които във водна среда формират двукомпартиментна структура. Вътрешността на мицелите е изградена от хидрофобните вериги на амфифилния съполимерен носител, докато външната обвивка е изградена от хидрофилните вериги на съполимера. Натоварването на хидрофобни лекарствени вещества в съполимерни мицелни структури е съвременен подход, който цели решаването на някои от техните проблеми, например ниската водоразтворимост и бионаличност.

В настоящата дипломна работа са проучени възможностите за натоварване на хидрофобно активно вещество (кверцетин) в полимерни мицели изградени от диблокови съполимери. За целта бяха подбрани съполимер на полиетиленгликол метилов етер и поли( $\epsilon$ -капролактон) (mPEG-PCL) и съполимер на полиетиленгликол метилов етер и полимлечна киселина (mPEG-PLA). Натоварването на кверцетин в мицелите бе осъществено по метода на диализа при използване на диоксан като разтворител. Резултатите показаха, че по-висока стабилност притежават мицелите, изградени от съполимера на полиетиленгликол метилов етер и поли( $\epsilon$ -капролактон). Тези мицели бяха натоварени с кверцетин и по метода на изпаряване на разтворителя, като целта бе да се проучи влиянието на метода върху ефективността на включване на моделното вещество. Установено бе, че методът на изпаряване на разтворителя под вакуум води до получаване на мицели с по-малки размери, тясно разпределение по размер и по-висока ефективност на включване. Проведените ин витро тестове на разтваряне показаха забавено освобождаване на включения в мицелите кверцетин.

Проведено бе и изследване за способността на мицелите за вътреклетъчен транспорт след перорален прием от *Caenorhabditis elegans*. Получените резултати показаха наличие на мицелите в интестиналния тракт за дълъг период от време, което е предпоставка за постигане на по-добра резорбция на включеното в тях активно вещество.



**КАТЕДРА «ХИМИЯ»**

# СИНТЕЗ И АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНОСТ НА НОВИ МЕЛАТОНИНОВИ АНАЛОЗИ

**Борис Петров**<sup>1</sup>,

**П. Гатева**<sup>2</sup>, **В. Ангелова**<sup>1</sup>, **Я. Чекларова**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Катедра химия, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София,*

<sup>2</sup>*Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет,  
Медицински университет - София*

<sup>3</sup>*Институт по невробиология, Българска академия на науките, София*

**Научен ръководител: доц. П. Гатева и доц. В. Ангелова**

Предклинични и клинични данни показват, че мелатонинът е не само хормон на съня, но притежава хронобиологични, антиоксидантни и невропротективни свойства, както и дозозависим алгетичен ефект. Целта на това проучване е сравняване на възможните алгетични ефекти на носинтезирани вещества с мелатонинов фрагмент с мелатонин. Синтезирани са серия мелатони-съдържащи производни **3a-f**. Мелатонинът, както и съединенията, показали противогърчова активност, са подложени на скрининг за алгетична активност с тестовите „гореща плоча“ и формалинов тест, при интраперитонеално инжектиране в дози 50, 100, 200 и 300 mg/kg във физиологичен разтвор на мъжки мишки, за всяка от групите, вкл. и контролната група. В теста с формалин мелатонинът показва дозозависим алгетичен ефект, като дозата от 200 mg/kg показва най-голям ефект – антиноцицептивното поведение на животните беше намалено с 80% и за двете фази на теста, за разлика от теста „гореща плоча“, при който не беше установен антиноцицептивен ефект. Две от тестваните мелатонин-съдържащи производни, заместени с тиофенова група и с втора индолова група, показват активност както при теста „гореща плоча“ - 20% намаляване на антиноцицептивното поведение в дози 200 и 300 mg/kg, така и сравнимо с мелатонина намаляване на антиноцицептивното поведение във фаза 2 на теста с формалин. В заключение двете новосинтезирани вещества с антиноцицептивна активност, могат да бъдат използвани като водещи молекули при разработването на нови молекули с алгетичен ефект, както и да бъдат допълнително тествани за установяване на приложимостта им при различни свързани с болката патологични процеси.

**Благодарност.** Подкрепено от ФНИ ДН 13/16 от 21.12.2017 г.

**Постер**

# СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА НА ХИДРАЗОНИ, ПОЛУЧЕНИ ОТ ДИХИДРОКСИБЕНЗАЛДЕХИДИ

**Никол Георгиева**

*Катедра Химия*

**Научен ръководител: Доц. Боряна Николова-Младенова, дх**

Хидразоните са съединения, които притежават разнообразни биологични свойства. Особен интерес се наблюдава към ароилхидразони, получени при кондензацията на 2-хидроксибензалдехид и различни хидразици. Наличието на хидроксилна група в алдехидното ядро е основна предпоставка за биологичната активност на тези съединения.

Настоящото изследване представя синтеза и спектралното охарактеризиране на нови хидразони, съдържащи две хидрокси групи в алдехидното ядро, получени чрез кондензация на дихидроксибензалдехиди и бензхидразид в етанол. От данните на елементния и мас-спектралния анализ са определени брутните формули на хидразоните, а структурата им е доказана чрез ИЧ и ЯМР спектроскопия. Ивиците в ИЧ-спектъра доказват, че в твърдо състояние съединенията са в кето-форма.

Цитотоксичната активност е изследвана *in vitro* с МТТ-тест за определяне на клетъчна виталност върху левкемичните клетъчни линии BV-173 и К-562. Получените IC<sub>50</sub> стойности са сравнени с данните за монохидроксизаместени хидразони и референтния цитостатик мелфалан. Установено е, че въвеждането на втора хидрокси група допълнително усилва антипролиферативната активност на хидразоните.

Изследванията са по договор Д-83/23.04.2019г. към СМН на МУ-София  
(Проект с вх. №8370/ 22.11.2018)

**Постер**