



***СТУДЕНТСКА
НАУЧНА
СЕСИЯ
2020***

СЪДЪРЖАНИЕ:

Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология”	3
Катедра „Фармакогнозия”	22
Катедра „Организация и икономика на фармацията“	41
Катедра „Фармацевтична химия”	48
Катедра „Технология на лекарствените средства и биофармация”	51



КАТЕДРА
„ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ
И ТОКСИКОЛОГИЯ”

ИН ВИТРО НЕВРОПРОТЕКТИВНИ ЕФЕКТИ НА ИЗОЛИРАН ПРЕЧИСТЕН ЕКСТРАКТ ОТ *AMANITA MUSCARIA*

Биляна Пламенова Ангелова, фак. № 10892

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф

гл. ас. Деница Алуани, дф

Научен консултант: доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Amanita muscaria (червена мухоморка) е известна с токсичността и психоактивното си действие, но редица изследвания установяват антиоксидантни и невропротективни свойства. Потенциални ефекти на мусцимол (изоксазол с психоактивно действие, изолиран от гъбата), са установени в модели на болестта на Паркинсон (БП) и най-вероятно са свързани с модулация на ГАВА-ергичните рецептори.

Цел на настоящото проучване, бе определяне на токсичността, невропротективните ефекти и инхибиращата активност върху hMAOB на изолиран пречистен екстракт от *Amanita muscaria* (АМЕ) в мозъчни синаптозоми на плъх *in vitro*.

Използваните методи включват изолиране на синаптомална фракция, определяне на ефектите на АМЕ върху синаптомалната жизнечестот чрез МТТ-тест и нива на редуциран глутатион, определяне на невропротективни свойства на АМЕ в допаминов модел на невротоксичност *in vitro*. Анализът на активността на **човешка рекомбинантна моноаминоксидаза В (hMAOB)** бе проведен чрез флуорометричен метод (*Amplex UltraRed*).

Резултатите показват, че екстрактът от *Amanita muscaria* (концентрация на мусцимол 0.015 µg/ml, 0.15 µg/ml, 1.5 µg/ml), не проявява статистически значим токсичен ефект върху плъши мозъчни синаптозоми. Не бе установена статистически значима инхибиция на АМЕ върху активността на ензима hMAOB. АМЕ (концентрация на мусцимол 1.5 µg / ml) показва добър, статистически значим невропротективен ефект върху модел на 6-OHDA индуциран оксидативен стрес *in vitro*, което дава добри перспективи за по-нататъшни задълбочени проучвания.

ДОКЛАД

ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ ЦИТОТОКСИЧНОСТТА И НЕВРОПРОТЕКТИВНИТЕ ЕФЕКТИ НА НОВИ N-АЛКИЛИРАНИ БЕНЗИМИДАЗОЛОВИ ХИДРАЗНИ В КЛЕТЪЧНА ЛИНИЯ SH-SY5Y

Даниела Стоянова Калчева, фак. № 10932

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф

гл. ас. Деница Алуани, дф

Патогенезата на болестта на Паркинсон включва множество механизми, между които важна роля има оксидативния стрес. В търсене на алтернативи за лечение, научната дейност се фокусира върху нови невропротективни агенти, с потенциал за спиране или забавяне на невродегенеративните процеси.

Цел на настоящото изследване е провеждане на *in vitro* оценка на токсичността и потенциалните антиоксидантните ефекти на серия от новосинтезирани бензимидазолови производни (HN_Ac_2,3diOH, HN_Ac_2,4diOH, HN_Ac_3,4diOH, HN_Ac_Van, HN_Ac_4OMe, HN_Ac_Syr), за които има данни, че наред с многобройните фармакологични свойства, притежават и потенциален невропротективен ефект. Експерименталните методи включват оценка на клетъчна жизнестойност чрез МТТ-тест, оценка на антиоксидантната активност в модел на H₂O₂-индуциран оксидативен стрес в клетъчна линия SH-SY5Y, както и анализ на активността на човешка рекомбинантна моноаминоксидаза В (hMAOB).

Резултатите от проучването показват най-нисък цитотоксичен потенциал на две от тестваните съединения: HN_Ac_Van, HN_Ac_4OMe (IC₅₀ 256.12 µM и 311.43 µM). В модела на H₂O₂-индуцираното увреждане, съединение HN_Ac_4OMe показва статистически значими антиоксидантни ефекти и в трите изследвани концентрации (1, 10, 25 µM), което се изразява в протекция съответно с 18%, 71% и 60% (***) спрямо H₂O₂-третираната група. Оценката на потенциала на новите бензимидазолови производни (1 µM) да инхибират активността на hMAOB показва, че всички тествани вещества проявяват статистически значим инхибиторен ефект. Трябва да се отбележи, че съединение HN_Ac_4OMe намалява активността на hMAOB с 42 %, което е съизмеримо с инхибиторния ефект на разагилин и селегилин, използвани като референтни съединения (MOAB инхибитори).

Проведеното *in vitro* проучване показва, че бензимидазоловите производни проявяват невропротективни, антиоксидантни свойства и имат добър профил на безопасност, което ги прави перспективни за по-нататъшни проучвания.

ДОКЛАД

ИЗГОТВЯНЕ НА СТАНДАРТНА ОПЕРАТИВНА ПРОЦЕДУРА ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА *IN VITRO* „*SCRATCH*” ТЕСТ СЪГЛАСНО ИЗИСКВАНИЯТА НА ДОБРАТА ЛАБОРАТОРНА ПРАКТИКА

Деница Ивелинова Панайотова, фак. № 10891

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: гл. ас. Йордан Йорданов, дф

доц. Мария Димитрова, дф

Научен консултант: проф. Вирджиния Цанкова, дф

В последните години се въвеждат различни *in vitro* модели на базата на клетъчната миграция, приложими в широкия спектър на биомедицинските науки, биологията, биоинженерството и свързаните с тях области като онкология, имунология, съдова и клетъчна биология и др. Нараства тяхното приложение и при разработването на противотуморни лекарства, тъй като при онкологичните заболявания метастатичната прогресия е основна причина за смъртност. Добрите практики установяват методи, техники, процеси и дейности, които са най-ефективни за постигането на определен резултат.

Провеждането на *in vitro* „*Scratch*” тест, съгласно изискванията на Добрата лабораторна практика (ДЛП), осигурява спазването на единни стандарти за провеждането на експериментите и по този начин се гарантира взаимното признаване на данните от изпитванията. Целта на настоящата дипломна работа е изготвянето и внедряването на стандартна оперативна процедура (СОП) за извършване на *in vitro* „*Scratch*” тест при оптимизиране на експерименталния протокол на базата на получените резултати и съгласно изискванията на ДЛП.

Методите включват изготвяне на подходящ експериментален дизайн, с цел да бъдат определени най-подходящите параметри за максимална прецизност при извършване на „*Scratch*” теста; елиминиране или намаляне на техническата и човешка грешка при провеждането му и оптимизиране на разходите за лабораторията. Изготвяне на СОП съгласно ДЛП за приложение на *in vitro* „*Scratch*” тест в лабораторни условия.

Създаването на СОП, съгласно принципите на ДЛП, води до оптимизиране на експерименталната работа и на разходите за лабораторията.

ДОКЛАД

ОНКОФАРМАКОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ НА СЕРИЯ ОТ АНАЛОЗИ НА АЛКАЛОИДА ПИПЕРИН КАТО АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ СРЕДСТВА И МОДУЛАТОРИ НА МНОЖЕСТВЕНАТА ЛЕКАРСТВЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Елица Стоянова Стоянова Ф№ 10858

Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология

Научни ръководители: Проф. Георги Момеков, дфн

Доц. Георги Ставраков, дх

Научен консултант: Росица Михайлова, дф

Цел на настоящето проучване е онкофармакологична оценка на серия от производни на алкалоида пиперин като цитотоксични средства и модулатори на множествената лекарствена резистентност.

Задачи

1. Онкофармакологично проучване на цитотоксичните ефекти на серия аналози на пиперина при химиочувствителни и резистентни клетъчни линии с последващ нелинеен регресионен анализ на данните от МТТ-биооценката (Curve fit, GraphPad Prism софтуер), за изчисляване на еквиефективните концентрации (IC_{50}).
2. Количествена оценка на индекси на резистентност и на колатерална чувствителност при резистентните модели.
3. Проучване на избрани аналози като средства за преодоляване на лекарствената резистентност на малигнено-трансформираните туморни клетки, по метода на Chou-Talalay.

Изводи

1. Изследваните аналози на алкалоида пиперин предизвикаха концентрационно-зависима цитотоксичност.
2. При резистентните клетъчни линия съединенията реализираха инхибиращите си ефекти като цяло при по-ниски концентрации ($IR < 1$).
3. Най-изразена колатерална чувствителност се наблюдава при съединенията GC0383, GC0462, FJ02603, GC0432 и FJ03002.
4. Съединенията GC0462, FJ02603 и FJ03002, с установена изразена колатерална чувствителност при резистентните туморни модели, бяха проучени като модулатори на множествената лекарствена резистентност и показаха възможности за възстановяването на химиочувствителността в условията на избраната експериментална система.

ПРОУЧВАНЕ ЕФЕКТИТЕ НА Δ^7 СТЕРОЛИ, ИЗОЛИРАНИ ОТ *GYPSOPHILA TRIHOTOMA*, В КЛЕТЪЧНА ЛИНИЯ LNCaP

Елвира Георгиева Димитрова Фак. № 10 903

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф

гл. ас. Деница Алуани, дф

Научен консултант: проф. Илина Кръстева, дфн

Едновременно с конвенционалната фармакологична терапия в последните години се повишава научният интерес към изследване на активни вещества от природни източници като алтернативен подход за профилактика и лечение на злокачествените новообразувания на простатата. Съществуват данни за потенциални ефекти на фитостеролите при карцином на простатата, свързани с механизми на инхибиране на растежа на туморните клетки, ангиогенезата, стимулиране на апоптозата и др.

Цел на настоящата дипломна работа е да се направи *in vitro* оценка на ефектите на Δ^7 стероли, изолирани от *Gypsophila trihotoma*, в простатна човешка клетъчна линия LNCaP. Проследени са ефектите на: *sigmast-7-ene-3-O- β -D-glucopyranoside* (Ag1), *stigmast-7-ene-3-one* (Ag2) и *stigmast-7-ene-3-ol* (Ag3), върху клетъчната жизнестойност на LNCaP клетки, оценена чрез МТТ тест. И при трите изследвани вещества е наблюдаван концентрационно-зависим цитотоксичен ефект върху LNCaP клетките, отчетен на 24, 48 и 72 час от третирането. Анализът на IC50 стойностите на 72 ч от третирането показва, че най-силно изразен цитотоксичен ефект притежава съединение Ag3 (4.64 $\mu\text{g/ml}$), следвано от Ag2 (27.87 $\mu\text{g/ml}$) и Ag1 (43.32 $\mu\text{g/ml}$).

В заключение, съединение Ag3 проявява най-добър, статистически значим цитотоксичен ефект върху клетъчна линия LNCaP и се очертава като най-перспективно за по-нататъшни задълбочени проучвания.

ДОКЛАД

ИН ВИТРО ОЦЕНКА НА ЦИТОТОКСИЧНИТЕ ЕФЕКТИ НА МИЦЕЛНА ЛЕКАРСТВО-ДОСТАВЯЩА СИСТЕМА, НАТОВАРЕНА С ДОКСОРУБИЦИН И ФЕНЕТИЛОВ ЕСТЕР НА КАФЕЕНАТА КИСЕЛИНА

Емили Арсениева Вълчинова, фак № 10893

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф

гл. ас. Деница Алуани, дф

Научен консултант: проф. Красимира Йончева, дф

Доксорубицинът (DOX) е широко използван химиотерапевтик, но развитието на множествена лекарствена резистентност (свързвана с Р-гликопротеина) сериозно компрометира терапевтичната му ефективност. Фенетиловият естер на кафеената киселина (CAPE) притежава важни биологични свойства, включително антипролиферативни, антибактериални, противовирусни, противовъзпалителни и др.

Цел на настоящото *in vitro* проучване е оценка на цитотоксичните ефекти на двойно натоварени с DOX и CAPE мицели върху лимфомна клетъчна линия L5178Y и трансфектираната с гена за човешки Р-гликопротеин клетъчна линия L5178Y MDR1, като подход за подобряване на фармакологичните им ефекти. Като моделна лекарство доставяща система са използвани амфифилни poly(ethylene oxide)-b-poly(α -cinnamyl- ϵ -caprolactone-co- ϵ -caprolactone)-b-poly(ethylene oxide) (PEO-b-P(CyCL-co-CL)-b-PEO) мицели (MDC).

Самостоятелно приложен, DOX (над 0.56 μ g/ml) проявява статистически значими цитотоксични ефекти в L5178Y, докато в при резистентната клетъчна линия L5178Y MDR1 цитотоксичността, се проявява в значително по-високи концентрации (5.6 μ g/ml). Комбинацията от натоварените DOX/CAPE (Dox+CAPE), показва по-силно изразена концентрационно зависима цитотоксичност и в двете изследвани клетъчни линии, сравнено с ефектите на самостоятелно приложените DOX и CAPE.

Интерес представляват ефектите на двойно натоварената DOX/CAPE мицелна система (MDC). В клетъчна линия L5178Y, MDC (концентрация на DOX/CAPE, съответно 0.0056/0.005 μ g/ml) проявява по-силен цитотоксичен ефект, в сравнение със свободната комбинация на DOX и CAPE. Подобна тенденция се наблюдава и при резистентната клетъчна линия L5178Y MDR.

От направените изследвания, можем да заключим, че двойното натоварване на DOX и CAPE в полимерни мицели е перспективен подход за подобряване на фармакологичния им потенциал при по-ниски концентрации на активните вещества.

ДОКЛАД

НЕВРОПРОТЕКТИВНИ ЕФЕКТИ НА КАНАБИДИОЛ, НАТОВАРЕН В ПОЛИМЕРНИ НОСИТЕЛИ, В КЛЕТЪЧНА ЛИНИЯ SH-SY5Y

Станислава Дончева Илиева, фак. № 10853

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф

гл. ас. Деница Алуани, дф

Научен консултант: проф. Красимира Йончева, дф

Канабидиол (CBD), изолиран от растението *Cannabis sativa*, притежава разнообразни фармакологични свойства, като особен интерес представлява невропротективното му действие. Ниската му водоразтворимост може да рефлектира върху стабилността и ефективността му, а включването му в мицелна лекарство-доставяща система е сред подходите, които могат да решат тези проблеми.

Целта на настоящата дипломна работа е *in vitro* проучване на токсичността и невропротективните ефекти на канабидиол (свободен и натоварен в два вида полимерни носителя Плуроник P123 (P123) и Плуроник P123 и Плуроник F127 (mix) в невробластомна човешка клетъчна линия SH-SY5Y. За определяне на цитотоксичността на канабидиол (0.122 – 31.447 µg/ml), бе проведен МТТ тест и бяха изчислени стойностите на IC₅₀. При концентрация 0.981 µg/ml (24 h) се наблюдава слаб до умерен цитотоксичен ефект на CBD (понижаване на жизнеността с над 40% vs контролата), като с нарастване на концентрацията, степента на цитотоксичните ефекти се увеличава. Подобна тенденция се наблюдава и при инкубация за 48 и 72 h.

Протективните ефекти на свободен канабидиол (0.069, 0.123, 0.245, 0.490, 0.982, 1.97 µg/ml) и канабидиол, натоварен в двата вида полимерни носителя (P123-CBD и mix-CBD) бяха оценени в модел на индуцирано от H₂O₂ увреждане в SH-SY5Y клетки. Резултатите показват, че предварителното инкубиране (1h) с CBD, води до статистически значими протективни ефекти в концентрации 0.123, 0.245 и 0.490 µg/ml, изразяващи се в запазване на клетъчната жизненост съответно с 25%, 36% и 24% vs H₂O₂ (*p<0.05; ***p<0.001). Предтретирането с натоварен P123-CBD показва значително по-слаба протекция от свободния CBD. За разлика от това, предтретирането на клетките с mix-CBD показва по-добре изразени невропротективни ефекти, в сравнение със свободния канабидиол. Запазване на жизнеността бе наблюдавано дори и в най-ниската изследвана концентрация (0.069 µg/ml).

Получените резултати потвърждават данните за невропротективните ефекти на канабидиол. Натоваарването му в полимерния носител mix-CBD, показва по-силно изразени протективни ефекти в използваната *in vitro* моделна система, което предоставя перспективи за по-нататъшни *in vitro* и *in vivo* проучвания.

ДОКЛАД

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНИ ЕФЕКТИ НА НЯКОИ НСПВЛ

Полина Димова Петрова Фак. №: 10887

Катедра: „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Ирина Николова

Гл. ас. Любомир Маринов

Нестероидните противовъзпалителни лекарства (НСПВл) са хетерогенна група съединения с различна химична структура, широко предписвани в световен мащаб за патогенетично лечение на възпаление, болка, висока температура. НСПВл инхибират медиаторите, участващи във възпалителната реакция на организма. Поради това, че много видове рак са свързани с процеса на възпаление, противовъзпалителните ефекти на НСПВл са от особен интерес за изследователите, тъй като могат да бъдат използвани в профилактиката на ракови заболявания. В настоящата дипломна работа клетъчни линии HL-60, MDA-MB231, REN и SKW-3 са използвани като модели за изучаване на цитотоксични свойства на някои НСПВл, като декскетопрофен, метамизол, диклофенак, мелоксикам и кетопрофен. Диклофенак показва статистически значим антипролиферативен ефект при всичките клетъчни линии. За определянето на антипролиферативния ефект на диклофенак беше използван ММТ-тест; използваните концентрации бяха от 0,5 mg/ml до 0,00097 mg/ml. Клетъчна линия SKW-3 е най-чувствителна, като антипролиферативния ефект на диклофенак се проявява до концентрация от 0,03125 mg/ml. При HL-60 и REN антипролиферативния ефект на диклофенак се наблюдава до концентрация от 0,0625 mg/ml. Най-малко чувствителната линия е MDA-MB231, като при нея антипролиферативния ефект се проявява до концентрация от 0,125 mg/ml. Получените резултати налагат по-нататъшни изследвания на диклофенак за определяне на механизмите за тумор-супресираща активност на НСПВл.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛЕН ЕФЕКТ НА ЕКСТРАКТ ОТ *A. GLYCYPHYLLOS*

Александра Георгиева Артъкова, фак. № 10826

Катедра: „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Ирина Николова

гл.ас. Любомир Маринов

Възпалението представлява защитна реакция на организма към антигени, предизвикващи клетъчно увреждане, изразяващо се в зачервяване, подуване, затопляне, болка и други. Цел на настоящата дипломна работа е да се разработи *in vivo* модел на λ -карагенан-индуцирано възпаление при опитни мишки и да се изследва наличието на потенциален противовъзпалителен ефект на екстракт от *A. glycyphyllos* (100 mg/kg и 200 mg/kg), многогодишно тревисто растение. Карагенан-индуцираното възпаление предизвиква понижение в двигателната активност, отчетена чрез колело за доброволна двигателна активност. Екстрактът от *A. glycyphyllos* беше прилаган в продължение на пет дни преди индуциране на възпаление с λ -карагенан. Резултатите, показаха повишена двигателна активност след приемането на екстракта като оборотите на колелото за период от 24 часа след индуцирането на възпаление при по-високата доза от 200 mg/kg са статистически значимо по-високи от групата само с индуцирано възпаление. Бяха проведени и хематологични изследвания, като показателите показаха наличие на възпалителна реакция и при двете групи, приемали екстракт от *A. glycyphyllos*. Въпреки това повишената двигателна активност в следствие на прием на екстракта е основание да се счита, че *A. glycyphyllos* повлиява в известна степен възпалението чрез евентуално намаляване на възпалителната болка. *A.glycyphyllos* беше определен като нетоксичен след провеждане на тест за определяне на остра орална токсичност в дози от 2000 mg/kg и 4000 mg/kg. Наблюдаваните ефекти на екстракта от *A. glycyphyllos* върху двигателната активност при наличие на възпаление са основание за разглеждането му като потенциално средство за приложение при възпаление. Това показва необходимостта от допълнителни проучвания при по-продължителен прием на екстракта.

СИНТЕЗ И *IN VITRO* ЕФЕКТИ НА СЕРИЯ НОВИ МЕЛАТОНИНОВИ ПРОИЗВОДНИ С ХИДРАЗИД/ХИДРАЗОНОВ ФРАГМЕНТ

Надежда Янакиева № 10 871

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”

Научни ръководители: Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Доц. Виолина Стоянова, дх

В търсене на различни молекули с подобрена антиоксидантна активност спрямо мелатонина, в настоящата работа бяха проектирани и синтезирани нова серия различно заместени индол съдържащи хидразид-хидразони **3a-j** с отлични добиви.

Върху изолирани плъши мозъчни митохондрии, получени чрез многократно, диференциално центрофугиране, използвайки Percoll градиент, самостоятелно приложени в концентрация 100 μ M, изследваните вещества проявяват статистически значим невротоксичен ефект. С най-слаб невротоксичен ефект са съединенията **3h**, **3i**, **3j**.

При модел на терт-бутил хидропероксид-индуциран оксидативен стрес, върху продукцията на малондиалдехида (MDA), цялата серия **3a-j** проявяват изявен антиоксидантен ефект. Те намаляват MDA почти до контролните нива.

Върху нивото на редуциран глутатион обаче, при този модел на токсичност, единствено съединенията **3h**, **3i**, **3j** проявяват статистически значим протективен ефект.

От серията **3a-j**, като най-преспективни за по-нататъшни изследвания се оформят съединенията **3h**, **3i**, **3j**. Те са с най-слаба невротоксичност и с добра невропротективна и антиоксидантна активност при модел на терт-бутил хидропероксид-индуциран оксидативен стрес върху изолирани плъши мозъчни митохондрии.

ДОКЛАД

ПРИЛАГАНЕ НА МОЛЕКУЛЯРЕН МЕТОД ЗА РАННО ОТКРИВАНЕ НА ТОКСИЧНИ МИКРОВОДОРАСЛИ

Мирела Джаркова № 10 820

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Проф. Цвета Георгиева, дм

Научен консултант: Виктория Илиева, дф

Цианотоксините се произвеждат от бактерии, наречени цианобактерии, известни още като синьо-зелени водорасли. От всички цианотоксини, цикличните пептиди, към които спадат микроцистините и нодуларите, представляват най-голяма заплаха за човешкото здраве. Приемането им в малки дози с питейната вода за продължителен период от време може да доведе до сериозни увреждания на черния дроб и бъбреците. Част от цианотоксините са класифицирани като нововъзникващ риск в резултат на климатичните изменения.

Целта на настоящето проучване е изолиране на бактериална ДНК и ранното откриване на токсични микроводорасли във водоеми в условия на засушаване, чрез прилагане на молекулярно-генетични методи (qPCR).

Обект на изследването са проби от няколко водоема: язовири Студена, Бистрица, Синя река и Пчелин. Пробите са взети през месец октомври 2019 и месец август 2020, като пробите взети от язовир Студена през октомври 2019 е когато нивото на водата е било под т.нар. „мъртъв обем“.

Молекулярните методи, които са приложени за откриване на токсични микроводорасли са: изолиране на бактериална ДНК от пробите, ксантогенатен метод за екстракция и последващо качествено определяне чрез полимеразно-верижна реакция в реално време (qPCR).

Резултатите показват наличие на ДНК с вероятен бактериален произход. Добивът на ДНК от пробите е достатъчен за последващ анализ с qPCR. В пробите взети през 2019 в язовири Студена и Бистрица се откриват цианобактерии, но не се откриват токсични видове. В пробите от 2020 не се откриват бактериални видове. Получената ДНК, вероятно е с друг произход.

ДОКЛАД

ЕФЕКТИ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ ВЪРХУ ИЗОЛИРАНИ ПЛЪШИ МОЗЪЧНИ СИНАПТОЗОМИ

Гергана Червенкова № 10 889

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”

Научни ръководители: Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Доц. Виолина Стоянова, дх

Научен консултант: Маг. фарм. Валентин Карабелъов

Настоящото проучване е свързано с оценка ефектите на 1,3,4-оксадиазолови производни (серия **3a-j**) върху изолирани плъши мозъчни синаптозоми, получени чрез многократно, диференциално центрофугиране, използвайки Percoll градиент.

Приложени самостоятелно в концентрация 40 μM , от серията **3a-j** повечето от 1,3,4-оксадиазоловите деривати проявяват слаб статистически значим невротоксичен ефект, спрямо контролата (не-третиран синаптозоми). Единствено веществата **3a** и **3d** не проявяват токсичен ефект.

Моделът с 6-хидроксидопамин-индуциран оксидативен стрес е подходящ за предварителен *in vitro* скрининг на вещества с потенциална невропротективна активност. Той наподобява загубата на допаминергични неврони в *substantia nigra pars compacta*, което се наблюдава при болестта на Паркинсон.

В условията на 6-хидроксидопамин-индуциран оксидативен стрес, единствено две от веществата (**3a** и **3d**) проявяват статистически значим невропротективен ефект, съхранявайки синаптомалната жизненост и нивото на редуциран глутатион, спрямо токсичния агент.

Перспективни за по-нататъшни проучвания от серията **3a-j**, са две вещества: **3a** и **3d**, които не проявяват невротоксичност и единствено те имат изявен невропротективен ефект при модела на 6-хидроксидопамин-индуциран оксидативен стрес.

ДОКЛАД

ОЦЕНКА ЕФЕКТИТЕ НА БЕНЗОФЕНОНИ, ИЗОЛИРАНИ ОТ *HYPERICUM ANNULATUM*, ВЪРХУ МОЗЪЧНИ СИНАПТОЗОМИ И МАЛКИ МОЗЪЧНИ СЪДОВЕ

Станислава Годорова № 10 883

Катедра “Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”

Научни ръководители: Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Гл. ас. Борис Кадинов, дб

Основна роля при развитието на невродегенеративните процеси играят оксидативния стрес от една страна, а от друга нарушеното кръвоснабдяване, водещо до мозъчна исхемия. За бензофеноните, изолирани от *Hypericum annulatum*, има данни за цитопротективен, хепатопротективен, антиоксидантен и вазодилатиращ ефекти. Тази информация ни дава основание да проследим ефектите на бензофенони, изолирани от *Hypericum annulatum*, върху изолирани синаптозоми и върху контрактилитета на малки мозъчни съдове.

Самостоятелно приложени (в концентрация 10 μ M) бензофеноните: анулатофенон (Hd15), анулатофенонозид (Hd21), ацетиланулатофенонозид (Hd22), изолирани от *Hypericum annulatum*, и силибин не проявяват статистически значим невротоксичен ефект върху изолираните плъши мозъчни синаптозоми, получени чрез многократно, диференциално центрофугиране, използвайки Percoll градиент.

В условия на 6-хидроксидопамин-индуциран оксидативен стрес, трите бензофенона и силибин проявяват статистически значим, невропротективен ефект. Hd15 проявява по-изявена невропротекция, спрямо Hd21 и Hd22, както и спрямо силибин.

Върху сегменти от *a. basilaris*, Hd15 и Hd21 не повлияват статистически значимо съдовия тонус, докато Hd22 (в концентрация 10 μ M) повишава съдовия тонус.

ДОКЛАД

***IN VITRO* НЕВРОПРОТЕКЦИЯ И МАО-В ИНХИБИТОРНА АКТИВНОСТ НА СЕМИКАРБАЗИДИ И ТИОСЕМИКАРБАЗИДИ НА 7-ТЕОФИЛИНОЦЕТНАТА КИСЕЛИНА**

Тихомир Голийков № 10 905

Катедра “Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”

Научни ръководители: Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Гл. ас. Явор Митков, дф

Съвременни данни за молекулните механизми на патологията на болестта на Паркинсон насочват вниманието към ксантиновите производни като химични структури с потенциален положителен ефект като невропротектори. Настоящата работа е свързана с оценка ефектите на семикарбазиди и тиосемикарбазиди на 7-теофилиноцетната киселина при различни модели на токсичност на суб-клетъчно ниво (мозъчни синаптозоми, митохондрии и микрозоми), както и върху активността на човешки рекомбинантен МАО-В ензим.

Върху изолираните мозъчни синаптозоми, при модел на 6-хидроксидопамин-индуциран оксидативен стрес, от изследваните вещества единствено **JE2** проявява статистически значим невропротективен и антиоксидантен ефекти. В изолираните мозъчни митохондрии, при модел на терт-бутил хидропероксид-индуциран оксидативен стрес, отново единствено **JE2** проявява статистически значим невропротективен и антиоксидантен ефекти. При модела на неензимно-индуцирана липидна пероксидация, върху мозъчни микрозоми, отново **JE2** проявява статистически значим антиоксидантен ефект. Върху активността на човешки рекомбинантен МАО-В ензим, единствено **JE2** проявява статистически значим инхибиторен ефект, съизмерим с този на теофилин, но по-слаб от ефекта на селегилин, който е класически МАО-В инхибитор.

ДОКЛАД

ОЦЕНКА *IN VITRO* ЕФЕКТИТЕ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ ХИДРАЗОНОВИ ПРОИЗВОДНИ ВЪРХУ ИЗОЛИРАНИ ПЛЪШИ МОЗЪЧНИ СИНАПТОЗОМИ

Христина Кутева № 10 839

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”

Научни ръководители: Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Доц. Виолина Стоянова, дх

Научен консултант: Маг. фарм. Валентин Карабельов

Има редица литературни данни относно разнообразните фармакологични ефекти на хидразоните и различните механизми на увреждане от страна на 6-хидроксидопамина, както и участието на МАОВ в метаболизма му. Въз основа на тези данни, интерес представлява проследяване ефекта на новосинтезирани хидразонові производни (серия **5a-h**) при модел на 6-хидроксидопамин-индуциран оксидативен стрес върху изолирани плъши мозъчни синаптозоми, получени чрез многократно, диференциално центрофугиране, използвайки Percoll градиент.

Приложени самостоятелно в концентрация 40 μM , от серията **5a-h** всички хидразонові производни проявяват слаб статистически значим невротоксичен ефект, спрямо контролата (не-третирані синаптозоми).

В условията на 6-хидроксидопамин-индуциран оксидативен стрес, обаче всички хидразонові производни от серията **5a-h** проявяват статистически значим невропротективен ефект, съхранявайки синаптомалната жизнелост и нивото на редуциран глутатион, спрямо токсичния агент.

ДОКЛАД

ЕФЕКТИ НА ЕКСТРАКТ ОТ *CIRSIIUM APPENDICULATUM* ВЪРХУ БИОХИМИЧНИ ПАРАМЕТРИ ПРИ СКОПОЛАМИН-ИНДУЦИРАНА МОЗЪЧНА ТОКСИЧНОСТ ПРИ МИШКИ

Полина Миланова Герова, Ф.№ 10859

Катедра Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология

Научен ръководител: доц. Румяна Симеонова, дф

Научен консултант: доц. Димитрина Желева, дф

Целта на настоящото проучване е да се оцени възможния невропротективен ефект на екстракт, изолиран от надземна част на *Cirsium appendiculatum* Griseb, Asteraceae (ЕСА), съдържащ смес от флавоноидите акациин (акацетин 7-О-рутинозид) и пекторинарин (пектолинаригенин 7-О-рутинозид).

След 14 дневно орално прилагане на ЕСА, самостоятелно и на фона на индуцирана със скополамин мозъчна токсичност, в доза 100 mg/kg, (1/20 LD₅₀>2000 mg/kg), са оценени нивата на редуциран глутатион (GSH) и малондиалдехид (MDA), както и активността на ензима ацетилхолинестераза (AChE). Резултатите са сравнени с ефектите на високо разтворимия куркумин (Cursol®).

Самостоятелното прилагане на веществата не променя изследваните биохимични параметри. Скополаминът (3 mg/kg po) повишава статистически значимо количеството на MDA с 36% (p<0.05) и активността на AChE на 8 и 10 мин. спрямо контролата и не повлиява нивото на GSH. Невротоксичният ефект на скополамин намалява в групите, третирани с ЕСА и куркумин. ЕСА редуцира повишения от скополамин MDA с 41% (p<0.05) и повишава нивото на GSH с 43% (p<0.05). Ефектите са съизмерими с тези на куркумин, който намалява нивото на MDA и повишава количеството на GSH с 22% (p<0.05) и с 29% (p<0.05) съответно спрямо групата, третирана със скополамин. И двете вещества не повлияват статистически значимо активността на AChE.

При условията на проведеното изследване, лиофилизираният екстракт от *C. appendiculatum*, проявява известен антиоксидантен и невропротективен ефект, съизмерим с този на куркумин при скополамин-индуцирана невротоксичност при мишки.

ДОКЛАД

ЕФЕКТИ НА ЕКСТРАКТ ОТ *TELEKIA SPECIOSA* ВЪРХУ БИОХИМИЧНИ ПАРАМЕТРИ ПРИ ПАРАЦЕТАМОЛ-ИНДУЦИРАНА ХЕПАТОТОКСИЧНОСТ ПРИ МИШКИ

Любослава Деанова Събинова, Ф.№ 10875

Катедра Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология

Научен ръководител: Доц. Румяна Симеонова, дф

Научен консултант: Доц. Димитрина Желева, дф

Целта на настоящата Дипломна теза е да бъдат проучени потенциалните хепатопротективни и антиоксидантни ефекти на лиофилизиран екстракт, изолиран от корени на *Telekia speciosa* (*Asteraceae*) (ETS) при парацетамол-индуцирана токсичност.

Проследени са промените в биохимичните показатели малондиалдеhid (MDA), редуциран глутатион (GSH) и глутатион-S-трансфераза (GST) в черен дроб на мишки, както и активността на чернодробните трансминази ASAT и ALAT в кръвен серум. Парацетамол е приложен еднократно орално в доза 300 mg/kg, а изследваните екстракти в доза 100 mg/kg ($1/20 LD_{50} > 2000 \text{ mg/kg}$) орално за 14 дни. Ефектите на екстракта са сравнени с ефектите на лиофилизиран екстракт от *Inula helenium* (EIH).

Самостоятелното прилагане на ETS води до статистически значимо повишаване нивата, както на MDA с 25%, така и на GSH с 64% спрямо контролата, за разлика от EIH, който не променя тези параметри. Активността на GST се повишава от ETS и EIH с 61% ($p < 0.05$) и 69% ($p < 0.05$) съответно, спрямо контролата. На фона на парацетамоловата интоксикация и двата изследвани екстракта повишават нивото на GSH с около 55% ($p < 0.05$) и не променят количеството на MDA. Активността на GST се повишава статистически значимо само от EIH с 44% ($p < 0.05$) спрямо групата, третирана с парацетамол. Интересно е да се отбележи, че и двата екстракта намаляват активността на чернодробните трансминази ALAT и ASAT с около 30 % ($p < 0.05$) спрямо групата, третирана с парацетамол.

В условията на проведения експеримент екстрактът от *Telekia speciosa*, проявява съизмерим с екстракта от *Inula helenium* хепатопротективен и антиоксидантен ефект при парацетамол-индуцирана хепатотоксичност при мишки.

Доклад

IN VITRO TOXICITY EVALUATION OF DOXORUBICIN- LOADED MCM-41 AND HMS MESOPOROUS SILICA NANOPARTICLES IN H9C2 CARDIOMYOBLAST CELL LINE

Michail Sardelis, Fac. № 689

Department "Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology"

Scientific supervisors: Prof. Virginia Tzankova, PhD

Senior Assist. Prof. Denitsa Aluani, PhD

Scientific consultants: Senior Assist. Prof. Hristina Voycheva, PhD

Oxidative stress and apoptosis are closely related to doxorubicin (DOX) mediated cardiotoxicity, which in turn highly affects its clinical application. Encapsulation of doxorubicin in nanoparticles could represent a useful approach for improvement of chemical stability of doxorubicin, overcoming the cellular resistance and reduction of undesired toxicity. MCM-41 and HMS are subtypes of silicate solids with a unique mesoporous structure that has been successfully used as drug carriers. Highly water soluble substances loaded into their pores are gradual and uniform dissolved upon their release. Thus, fluctuations in plasma concentrations with the use of free doxorubicin are successfully prevented. In this study, the toxicity of free DOX and DOX loaded in MCM-41 and HMS mesoporous silica nanoparticles were evaluated on H9c2 cardiomyoblast cell line.

Both empty MCM-41 (0.58, 2.91, 8.74, 14.57 and 29.14 µg/ml) and HMS (0.66, 3.29, 9.86, 16.43 and 32.87 µg/ml) mesoporous silica nanoparticles cause no cytotoxic effects on H9c2 cells. Free doxorubicin causes concentration dependent toxicity, decreasing the cell viability to 42 % at concentration 28 µg/ml, after 24 h incubation. After 48 h incubation, doxorubicin (28 µg/ml) causes even more severe cytotoxic effects with cell viability dropping up to 15 %. The results revealed a significant decrease in DOX cytotoxicity when DOX was loaded in MCM-41 and HMS mesoporous silica nanoparticles. After 24 h incubation, DOX-MCM-41 and DOX-HMS silica nanoparticles did not decrease significantly H9c2 cell viability; similar results were obtained at 48 h incubation.

The results of the study showed that doxorubicin loading in mesoporous silica nanoparticles MCM-41 and HMS preserved the cell viability of H9c2 cardiomyoblast cells and might be useful approach for reducing the drug's cardiotoxicity.

ORAL PRESENTATION



**КАТЕДРА
„ФАРМАКОГНОЗИЯ”**

ФИТОХИМИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА КОРА ОТ КОРЕН НА *ASTRAGALUS AITOSENSIS*

Елена Александрова

Катедра по Фармакогнозия

Научен ръководител: проф. Илиана Йонкова, дфн

Научен консултант: ас. Янчо Зарев, дф

Astragalus aitosensis (Fabaceae) е нисък, бодлив, туфест храст. Той е български ендемит и реликт. Разпространен е само в източната част на Стара планина в района на град Айтос. В българската традиционна медицина растението се използва при бъбречни заболявания, хипертония, както и заради противовъзпалителния, антипиретичния и анаболния си ефект. Основни групи вещества, съдържащи се в растението са флавоноиди, сапонини и феноли. От надземните части са изолирани флавоноидни гликозиди с агликони кверцетин, кемпферол и изорамнетин. Установена е антиоксидантна активност при изследване на надземните култури от *A. aitosensis*. *In vitro* надземни култури от растението показват потенциална антитуморна активност с 57% ДНК интеркалация.

В настоящото проучване обект на изследване е кората от корена на *A. aitosensis*, получена от диворастящ вид, срещащ се само в България. От тотален екстракт след флаш хроматографско фракциониране се получават 6 фракции, които са подложени на по - нататъшно пречистване, използвайки разнообразни хроматографски методи. След многократно рехроматографиране е изолиран циклоартановия тритерпенов сапонин - циклоастратегенол. Съединението е идентифицирано чрез **сравнителен LC/MS спектрален анализ**.

Доклад

ПРОДУКЦИЯ НА САПОНАРИН В *IN VITRO* КУЛТУРИ НА *GYPSOPHILA GLOMERATA*

Елеонора Христова

Катедра по Фармакогнозия

Научни ръководители: проф. Илиана Йонкова, дфн

проф. Илина Кръстева, дфн

Растенията са неизчерпаем и перспективен източник за получаване на ефикасни лекарствени продукти. Често пъти съединенията, обуславящи терапевтичния ефект, са редки, тяхното получаване от диворастващи източници е трудно и е съпроводено с намаляване на популациите на защитени лечебни растения. *Gypsophila glomerata* (Caryophyllaceae) е с ограничено разпространение в българската флора, който натрупва сапонарин. За флавоноида е доказана антиоксидантна, антиглюкозидазна и хепатопротективна активност.

Чрез използване на биотехнологични подходи са създадени *in vitro* култури в среди с добавка на минерални соли. Определени са условията за продуциране на биомаса и е проследено количеството на сапонарин в установените култури с помощта на ВЕТХ метод.

Най-висок индекс на растеж се установи при калус културите върху G48 (0.92), а най-нисък – при надземните части върху MS (0.38), като и при двете модифицирани среди съдържанието на Ca^{2+} е удвоено. Резултатите от фитохимичния анализ показват, че увеличеното количество Ca^{2+} оказва положителен ефект върху биосинтеза на сапонарин. Установи се, че съдържанието на флавоноида е по-високо в надземните части (1.50%) в сравнение с проба от диворастващото растение (0.09%).

ДОКЛАД

ЕЛИЦИТИРАНЕ С МЕТИЛ ЖАСМОНАТ, САЛИЦИЛОВА КИСЕЛИНА И ЕКСТРАКТ ОТ ДРОЖДИ ВЪРХУ ПРОДУКЦИЯТА НА АЛКАЛОИДИ ОТ *ИН ВИТРО* КОРЕНОВИ КУЛТУРИ НА *GLORIOSA SUPERBA*.

Катерина Атанасова

Катедра по Фармакогнозия

Научен ръководител: проф. Илиана Йонкова, дфн

Научен консултант: ас. Янчо Зарев, дф

Gloriosa superba представлява многогодишна, цъфтяща лиана от семейство *Colchicaceae*. *G. superba* се среща естествено в Африка, югоизточна Азия и Индия. Семената и грудките на растението съдържат ценни алкалоиди от трополонов тип, като основните са колхицин и колхикозид, които се използват за лечението на подагра и ревматизъм. Противотуморната активност се свързва с механизма на действие на колхицина, който влияе върху образуването на вретеновидните влакна по време на клетъчно делене. *Ин витро* културите показват огромен биохимичен потенциал за производството на специфични вторични метаболити, като по този начин те могат да се използват като алтернатива за задоволяване на търсенето на вторични метаболити.

Целта на настоящото изследване е използвайки биотехнологични подходи за индукция на вторичен метаболизъм да се повлияе продукцията на алкалоиди от *ин витро* коренови култури от *G. superba*. Изследвано е влиянието на елициторите метил жасмонат, салицилова киселина и екстракт от дрожди в концентрации 50, 150 и 200 mM. Количествените аспекти на алкалоидната продукция се оценяват след 28-дневно култивиране от деня на третирането чрез HRESI-LC-MS анализ на тотални екстракти подложени предварително на твърдофазова екстракция. Тъй като анализът обхваща алкалоиди от трополонов тип, съдържащи един азотен атом, то при анализа представляват интерес само протонираните молекулни йони с четни стойности при зададен елементарен състав от С, Н, О и N.

Настоящото проучване демонстрира алкалоидна продукция в целия диапазон на третиране с метил жасмонат, салицилова киселина и екстракт от дрожди. Най-високото ниво от 485.95 µg/g DW се достига при елицитиране с 200 mM екстракт от дрожди на 28-ия ден от култивирането на *ин витро* кореновите култури, която в сравнение с нетретираната контрола е повишение с около 40%. Противно на очакванията третирането с метил жасмонат има концентрационно зависим инхибиращ ефект.

Доклад

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ НА КЕМПФЕРОЛ В *ИН ВИТРО* СУСПЕНЗИОННИ КУЛТУРИ ОТ *ASTRAGALUS VESICARIUS* *SSP. CARNIOLICUS*

София Митова

Катедра по Фармакогнозия

Научен ръководител: проф. Илиана Йонкова, дфн

Род *Astragalus* е най-големият род в семейство Fabaceae. Най-често срещаните полифенолни съединения във видовете от род *Astragalus* са флавоноидите. Класифицират се в 6 класа според химичната си структура – флавоноли, флаволи, флаванони, флаваноли, изофлаволи и антоцианидини. Биотехнологията предлага уникална алтернатива за продукцията на вторични метаболити. *Astragalus vesicarius ssp. carniolicus* е обект на *in vitro* култивиране като източник на флавоноидни деривати. Освен това тези растителни суспензионни култури могат да служат като начин за биотрансформация на „чужди“ вещества. Биотрансформацията е *in vitro* техника, чрез която се извършва химична трансформация на екзогенно въведени вещества, която може да бъде катализирана от микроорганизми, клетки или техни ензими. В настоящата дипломна работа демонстрираме способността на растителни суспензионни култури от *Astragalus vesicarius ssp. carniolicus* да служат като биотехнологична платформа за биотрансформация на важни вторични метаболити, каквито са флавоноидите.

Цел на настоящата дипломна работа е да опише влиянието на различни концентрации екзогенно въведен кемпферол върху скоростта на растеж на суспензионните култури от *Astragalus vesicarius ssp. carniolicus*, както и да се оцени ензимният потенциал на тези *in vitro* култури да гликозидират кемпферол до кемпферол глюкозид.

Нашите резултати показаха, че най-високо количество биомаса (GI= 0.51) на растителни клетки от *A. vesicarius ssp. carniolicus* се наблюдава при суспензионни култури, растящи на MS хранителна среда, обогатена с 2 mg/l кинетин, 0.2 mg/l IAA, 0.1 mg/l 2,4-D и 1 g/l казеин (контрола). Най-висока концентрация (11.81 ng/mg DW) на биотрансформирания продукт кемпферол глюкозид беше наблюдавана в суспензионни култури, растящи на MS хранителна среда, обогатена с 2 mg/l кинетин, 0.2 mg/l IAA, 0.1 mg/l 2,4-D, 1 g/l казеин и 4 mg/ml кемпферол. Чрез LC/MS анализ в контролата не бе открит кемпферол глюкозид.

Посочените изводи доказват, че биотрансформацията в растителните клетъчни и органни култури изпълняват ролята на биокатализатор за протичането на редица сложни реакции, които не могат да се постигнат по синтетичен път.

Доклад

ФИТОХИМИЧЕН АНАЛИЗ НА *IN VITRO* КАЛУС КУЛТУРИ ОТ *ASTRAGALUS VESICARIUS* SSP. *CARNIOLICUS* (A. KERN) ЧАТЕР

Станимир Добрев

Катедра по Фармакогнозия

Научен ръководител: проф. Илиана Йонкова, дфн

Научен консултант: ас. Янчо Зарев, дф

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 България, родът е представен от 29 вида, включително местни ендемити, девет от които са включени в Червената книга на България. 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 изолирането и идентифицирането на флавоноиди от *in vitro* калус култури на *Astragalus vesicarius* ssp. *carniolicus*.

От 80% MeOH екстракт от калус култури на *A. vesicarius* ssp. *carniolicus*, след течна/течна екстракция спрямо етилацетат и колонна хроматография (Diaion® HP-20) са получени 2 основни фракции (40% MeOH и 90% MeOH). Фракцията, получена при елуирането с 90% метанол, се подлага на серия от допълнителни хроматографски пречиствания, в това число и полу-препаративна ВЕТХ, при което се получават 12 под-фракции. След подлагането им на LC-PDA-ESI-MS анализ, на база получената информация за UV и MS спектрални данни са охарактеризирани 17 вещества, предимно флавоноидни гликозиди. При сравнителен анализ на получените данни с литературни източници, в настоящия анализ изказваме предположения за структурата на 16 от тях, измежду които: нарингенин-хексозид, нарингенин-малонилхексозид, пренилгенистеин, пренилгенистеин-хексозид, пренилгенистеин-дихексозид.

Доклад

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА МАУРИТИАНИН В ПРЕДСТАВИТЕЛИ НА РОД *ASTRAGALUS*

Ивана Панкова

Катедра по фармакогнозия

Научен ръководител: проф. Илина Кръстева, дфн

Научен консултант: гл. ас. Александър Шкондров, дф

Мауритианин (кемпферол-3-*O*-(2,6-ди-*O*- α -L-рамнопиранозил)- β -D-галактопиранозид) е рядко срещан флавонолов тригликозид, изолиран за първи път от *Lysimachia mauritiana*, а покъсно установен и в други растителни видове, сред които и представители на род *Astragalus* L. При *in vivo* и *in vitro* изследвания е доказано, че мауритианин проявява хепатопротективна, антиоксидантна, гастропротективна, антипролиферативна, противогъбична, невропротективна и антидиабетна активност. Докладвани са и перспективни данни за противовирусно действие срещу COVID-19.

Целта на изследването е откриване на надеждни растителни източници за получаването на мауритианин. Разработен е UHPLC-HRESIMS метод за идентифициране и количествено определяне на веществото, който е приложен за анализ на тотални екстракти, получени от надземните части на десет български вида *Astragalus*, събрани от различни находища и през различни фенологични фази. Установено е неговото съдържание в девет от тях, като за първи път се съобщава за наличието му в *A. cicer*, *A. onobrychis*, *A. glycyphyllos*, *A. glycyphylloides*, *A. corniculatus* и *A. ponticus*.

Проведеният анализ показва, че подходящи източници за получаване на мауритианин могат да бъдат широко разпространените в българската флора *A. cicer* и *A. onobrychis* var. *chlorocarpus*.

Доклад

ЛЕТЛИВИ СЪЕДИНЕНИЯ В *XANTHIUM STRUMARIUM*

Катарина Наков

Катедра по фармакогнозия

Научен ръководител: проф. Илина Кръстева, дфн

Научен консултант: гл. ас. Александър Шкондров, дф

Xanthium strumarium е инвазивен вид, засегнал естествената флора на България. При *in vivo* и *in vitro* изследвания е доказано, че растението има широк спектър от фармакологични ефекти като: противотуморни, противовъзпалителни, аналгетични, инсектицидни, антипаразитни, антиоксидантни, антибактериални, противогъбични, антидиабетни, антилипидемични, противовирусни ефекти и др. През последните години изследванията са насочени към изясняване на химичния състав на фармакологично перспективни инвазивни растения, включително и *X. strumarium*. Той е перспективен като евтин и лесно достъпен източник на биологичноактивни вещества.

Целта на настоящото проучване е да се анализират летливите съставки в плодовете на *X. strumarium*. Проведен е ГХ-МС анализ за определяне на състава на хексанов и етерен екстракт, както и етеричното масло, получено чрез дестилация с водна пара. Чрез използване на математически анализ и база данни са доказани 40 нови съединения, неописани за вида, както и пет вече докладвани вещества.

Доклад

ФИТОХИМИЧЕН АНАЛИЗ ЗА СЪДЪРЖАНИЕ НА ФЛАВОНОИДИ И ТАНИНИ В ПАСИЩНА ТРЕВА

Радослава Стойчева

Катедра по Фармакогнозия

Научен ръководител: проф. Илина Кръстева, дфн

Научен консултант: гл. ас. Александър Шкондров, дф

Целта на настоящата дипломна работа е да се определи съдържанието на танини и флавоноиди в проби от пасищна трева. Проведените изследвания са част от проект, свързан с окачествяване на млякото. Изследвани са 13 проби с разнообразен ботанически състав. Чрез фармакопееен метод е определено съдържанието на танини. С помощта на високо ефективна течна хроматография е проучено общото флавоноидно съдържание на пробите. В допълнение е установено и диференцираното съдържание на флавонолови гликозиди, изразени като кверцетин и изорамнетин. Резултатите от анализа са потвърдени чрез сравняване със стандартни вещества. Установена е взаимовръзка между ботаническия състав на пробите, предимно представители на сем. *Fabaceae* и *Poaceae*, и процентното съдържане на биологичноактивните вещества, обект на анализа.

Доклад

ФИТОХИМИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ASTRAGALUS GLYCYPHYLLOS L. (FABACEAE)

Иван Стамболов

Катедра по Фармакогнозия

Научен ръководител: проф. Илина Кръстева, дфн

Научен консултант: гл. ас. Александър Шкондров, дф

Обект на проучване е широко използваният в народната медицина таксон *Astragalus glycyphyllos* L. – растение от род *Astragalus*, което намира приложение като антихипертензивно, диуретично и противовъзпалително средство. От вида са изолирани предимно вторични метаболити от групата на флавоноидите и сапонините. В продължение на нашите изследвания върху видове от рода е проведено фитохимично проучване на надземните части на *A. glycyphyllos* за съдържание на сапонини.

От обезмаслен метанолен екстракт чрез многократна колонна и флаш-хроматография върху различни сорбенти е изолиран един сапонин. Структурата на веществото е установена частично чрез киселинна хидролиза и HRESIMS анализ. Установено е, че веществото е дигликозид от 20, 24-епоксициклоартанов тип, със захарна верига, изградена от рамноза и ксилоза.

Доклад

***TELEKIA SPECIOSA* (SCHREB.) BAUMG. (ASTERACEAE) – ФИТОХИМИЧЕН СЪСТАВ, АНТИОКСИДАНТНА И α -ГЛЮКОЗИДАЗНА ИНХИБИТОРНА АКТИВНОСТ**

Александър Пламенов Рошлев

Катедра Фармакогнозия

Научни ръководители: Доц. Ренета Гевренова дф

Гл. ас. Весела Балабанова дб

Целта на настоящата разработка е да се изследва фитохимичния профил на цветни кошнички, надземна част и корени от *Telekia speciosa* (Schreb.) Baumg. (Asteraceae), да се оцени антиоксидантния и ензим инхибиторния потенциал върху α -глюкозидаза на водно-алкохолните екстракти.

Растителният материал е събран на Витоша пл. Получени са водно-алкохолни екстракти чрез ултразвукова екстракция и лиофилизация. Фитохимичните профили на растителните субстанции са изследвани чрез комбинирания метод ултра високо-ефективна течна хроматография–електроспрей йонизация/мас спектрометрия с висока резолюция (UHPLC-ESI/HRMS). Използвана е Орбитрап-базирана стратегия за идентифициране или даване на предварителна структура на съединенията въз основа на точните маси, MS/MS спектрите, относителния интензитет на фрагментните йони, елементния състав и сравнение с референтни стандарти и литературни данни. Изследван е антиоксидантния капацитет на растителните субстанции чрез тестове за радикал-улавяща активност, редуцираща способност на железни йони, общо съдържание на феноли и флавоноиди. Проведен е тест за ензим инхибиторна активност върху α -глюкозидазата.

В резултат на не-таргетно метаболитно профилиране на водно-алкохолни екстракти от изследваните растителни субстанции на *T. speciosa* са установени 81 съединения, от които: 8 хидроксibenзоени и хидроксиканелени киселини, 9 фенилетаноидни гликозиди, 4 естерни захари, 11 моноацилхинни, 23 диацилхинни и 2 триацилхинни киселини, 11 флавонови и флавонолови агликози и гликозидите им, 13 метоксилирани флавоноидни агликози и гликозидите им. За първи път за вида се съобщават 74 съединения. След направените тестове за определяне на антиоксидантния потенциал на растителните субстанции е установено, че корените имат най-високо съдържание на общи феноли и флавоноиди (58.60 ± 2.06 mgGAE/g и 26.79 ± 0.31 mgRE/g, съответно) и най-изявена антиоксидантна активност по механизмите на радикал-улавяща активност (104.14 ± 0.30 mgTE/g DPPH, 210.70 ± 1.07 mgTE/g ABTS) и редуцираща способност на железни йони (163.64 ± 4.28 mgTE/g FRAP). При теста за α -глюкозидазна инхибиторна активност, корените показват най-голям инхибиторен потенциал (1.27 ± 0.01 mmolACAE/g).

Настоящото проучване би могло да се използва за бъдещи изследвания на водно-алкохолни екстракти от растителни субстанции на *T. speciosa* за по-подробно изучаване на тяхната *in vitro* и *in vivo* биологичната активност.

ДОКЛАД

UHPLC-HRMS ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА НАДЗЕМНИТЕ ЧАСТИ НА *CHENOPODIUM BONUS-HENRICUS* L. (AMARANTHACEAE)

Кристина Атанасова Митова, Фак. № 10880

Катедра по „Фармакогнозия“

Научни ръководители: доц. Параскев Недялков, дф
гл. ас. Златина Коканова, дф

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

В някои еропейски страни листата му се използват като заместител на спанака. В Италия, Испания и Англия се включва в супи, ястия и в салати. В Турция растението е известно като "yabanı ispanak" (див спанак). Канадците също са культивирали растението като зеленчук. В българската народна медицина корените на растението са известни като "чувен" и се прилагат външно за лечение на кожни възпаления, рани и циреи. Запарка от растителната субстанция се използва и като леко слабително средство. В българската хранително-вкусова промишленост водният екстракт от корените *C. bonus-henricus* L. се използва при производството на халва.

Целта на настоящата дипломната работа е да се охарактеризират надземните части на *Chenopodium bonus-henricus* L., за съдържание на флавоноиди, сапонини и екдистероиди чрез UHPLC-HRMS.

Надземните части на *C. bonus-henricus* бяха екстрахирани с метанол и полученият MeOH екстракт беше подложен на фракциониране чрез колонна хроматография върху Diaion HP-20. Получените фракции богати на флавоноиди, сапонини и екдистероиди бяха мониторираны чрез UHPLC-HRMS. Установени са 36 съединения, съответно 22 сапонина на 8 сапогенина (фитолакагенин, байогенин, медукагенова киселина, 2 β -хидрокси-30-нор-гипсогенин, 2 β -хидрокси-олеанолова киселина, акебонова киселина и 2 β -хидроксиакебонова киселина), 12 флавоноидни гликозиди с агликони 6-метоксикемпферол, изорамнетин, патулетин и спинацетин и 2 екдистероида (20-хидрокси-екдизон и полиподин Б).

За първи път в надземните части на *C. bonus-henricus* се съобщава за гликозиди на 2 β -хидрокси-30-нор-гипсогенин, акебонова киселина, 2 β -хидроксиакебонова киселина и изорамнетин.

Доклад

ЦИТОТОКСИЧНИ АЦИЛФЛОРОГЛУЦИНОЛИ ОТ НАДЗЕМНИТЕ ЧАСТИ НА ВЛАСАТАТА ЗВЪНИКА (*HYPERICUM HIRSUTUM* L., СЕМ. HYPERICACEAE)

Симона Атанасова Митова, Фак. № 10881

Катедра „Фармакогнозия“

Научни ръководители: доц. Параскев Недялков, дф
проф. Георги Момеков, дфн

Hypericum L е космополитен род от сем. Hypericaceae, към който принадлежат над 480 вида, отнасящи се към 36 секции. В България този род е представен от 22 вида. Към настоящият момент над 200 вида *Hypericum* са проучени фитохимично като са установени различни групи фенолни съединения, най-често отнасящи се към групата на хиперицините, флавоноидите, флороглуцинолите, ксантоните и др. Разнообразният състав на видовете *Hypericum* определя широкия спектър на биологично действие като противовъзпалително, противомикробно, противовирусно, противоязвено, адстрингентно, кръвоспиращо, уплътняващо капилярите, антидепресивно, кардиотонично, ранозаздравяващо.

От дихлорметановия екстракт на надземните части на *Hypericum hirsutum* L. чрез флаш-хроматография и полупрепаративна-ВЕТХ са изолирани главните полипренилирани ацилфлороглуциноли адсецохиперфорин и секо хиперфоеин, които са идентифицирани с помощта на съвременни спектрални техники (HRMS, HRMS/MS 1H- и 13C-ЯМР, COSY, HSQC, HMBC и NOESY). Тези природни продукти се установяват за втори път в растителен източник.

С помощта на МТТ-тест е определена цитотоксичността на изолираните продукти върху клетъчни линии MDA-MB, EJ и HL-60. И двата компонента показват по-висока цитототоксичност ($IC_{50} = 0.27 \div 4.85 \mu\text{M}$) от позитивната контрола етопозид ($IC_{50} = 1.27 \div 8.42 \mu\text{M}$), което ги прави обещаващи кандидати за нови химиотерапевтични лекарства.

Доклад

ФИТОФАРМАКОЛОГИЧЕН ПОТЕНЦИАЛ НА *CIRSIIUM APPENDICULATUM* GRISEB. (БАЛКАНСКА ПАЛАМИДА) СЕМ. ASTERACEAE

Александра Георгиева Стефанова

Катедра Фармакогнозия

Научен ръководител: доц Димитрина Желева- Димитрова дф

Cirsium appendiculatum Griseb. (Балканска паламида) от сем. Asteraceae е балкански ендемит, който расте в планините на Балканския полуостров. Видове от този род притежават разнообразни биологични активности, като антиоксидантна, ензим инхибиторна, противовъзпалителна, противотуморна, антиатеросклеротична, антитромботична и др. Основната цел на настоящата работа е да се оцени фитотерапевтичният потенциал на водно-метанолни екстракти от цветни кошнички, надземна част и корени на *C. appendiculatum*.

Антиоксидантната активност на изследваните екстракти е определена чрез методи основани на различни механизми: радикал-улавяща активност (DPPH и ABTS), редуцираща способност на железни (FRAP) и медни йони (CUPRAC), метал-хелатираща активност, общ антиоксидантен капацитет. Проведени са и тестове за ензим инхибиторна активност (холинестерази, α -амилаза, α -глюкозидаза, тирозиназа). Общото съдържание на полифеноли и флавоноиди в екстрактите е определено спектрофотометрично. Получени са фитохимични профили чрез ултра-високоэффективна течна хроматография, комбинирана с високо разделителна мас спектрометрия (UHPLC-HRMS).

Получените резултати показват, че екстрактът от корени на *C. appendiculatum* има най-висока ацетилхолинестеразна (4.93 ± 0.25 mg GALAE/g), бутирилхолинестеразна (3.80 ± 0.26 mg GALAE/g), тирозиназна (127.99 ± 0.68 mg KAE/g), α -амилазна (0.61 mmol ACAE/g) и α -глюкозидазна (0.72 mmol ACAE/g) инхибиторна активност. Тези резултати вероятно са свързани с най-високото съдържание на общи фенолни съединения (143.62 ± 2.99 mg GAE/g). Цветните кошнички от *C. appendiculatum* показват най-висока радикал-улавяща активност (DPPH: 101.77 ± 0.15 mg TE/g и ABTS: 224.32 ± 0.57 mg TE/g), най-вероятно дължаща се на високото съдържание на флавоноиди (46.59 mg RE/g).

Чрез UHPLC-HRMS, въз основа на измерените точни маси, данните от Full MS и dd MS² експериментите, MS/MS спектрите, относителния интензитет на прекурсорните и фрагментните йони, елементния състав, сравнение с референтни стандарти и литературни данни в изследваните екстракти са идентифицирани над 60 съединения. Сред тях са хидроксибензоени, хидроксиканелени, ацилхинни, мастни киселини и флавоноиди, с потенциално важно значение за биологичната активност. Основни компоненти на цветните кошнички са апигенин *O*-хексуронид, диосметин, апигенин, хлорогенова киселина, кемпферол *O*-пентозид и 3,5-дикафеилхинна киселина. Хинната киселина, следвана от 3-хидроксисуберинова киселина, пектолинарин, акациин и евкова киселина са основните съединения в надземната част. Корените са изключително богати на 3-хидроксисуберинова, азелаинова, 1,5-дикафеилхинна, хинна и евкова киселини.

В заключение, ендемичният вид *C. appendiculatum* има значителна антиоксидантна и ензим инхибиторна активност и може да бъде използван като нов, богат източник на биологичноактивни съединения.

Доклад

СТРАТЕГИЯ НА БАЗА ВИСОКОРАЗДЕЛИТЕЛНА МАС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ЗА ИДЕНТИФИЦИРАНЕ НА ВТОРИЧНИ МЕТАБОЛИТИ ВЪВ ВОДЕН ЕКСТРАКТ ОТ *CLINOPODIUM VULGARE L.* (КОТЕШКА СТЬПКА), СЕМ. *LAMIACEAE*

Александра Петрова
Катедра по Фармакогнозия

Научен ръководител: доц. Димитрина Желева-Димитрова, дф

Идентифицирането на вторични метаболити в сложни биологични матрици (дерепликация) е все още голямо предизвикателство в областта на фитохимията. През последните две десетилетия бе постигнат впечатляващ напредък чрез развитието на метаболитно профилиране и анализ на таргетни метаболити.

Clinopodium vulgare L. (Котешка стъпка, черновръх), сем. *Lamiaceae* дългогодишно се използва в народната медицина като кръвоспиращо средство при рани, кожни инфекции, отоци, мастит, простатит, лечение на язва на стомаха, диабет.

Цел на настоящата дипломна работа е детайлно охарактеризиране на лиофилизиран воден екстракт от *C. vulgare* (CVE) чрез ултра-високоэффективна течна хроматография, комбинирана с мас-спектрометрия с висока резолюция (UHPLC-HRMS).

Разработената UHPLC-HRMS стратегията за дерепликация на вторични метаболити в CVE включва няколко стъпки: отбелязване на основните пикове в отрицателен и положителен режим на йонизация (1), установяване точната молекулна маса на анализираното вещество (2), разглеждане MS/MS спектрите на анализираното вещество: проучване на фрагментационния път, характерните фрагментни йони, относителния интензитет, неутрални загуби, и др. (3), таксономично филтриране: таксономично ограничение в рамките на метаболитите, характерни за сем. *Lamiaceae*/видове *Clinopodium* и *Salvia*, сравнение с времената на задържане, MS/MS спектри и хроматографското поведение на референтни стандарти и литературни данни (4), идентифициране на пиковете и получаване на предварителна структура (5).

Използвайки UHPLC-HRMS стратегията, в CVE бе определена предварителната структура на общо 53 съединения, сред които 7 флавоноида, 41 олигомера на кафеената киселина (2 мономера, 7 димера, 23 тримера и 9 тетрамера), както и 5 сапонина от олеананов-тип. Фрагментацията на олигомерите се характеризира с важни диагностични йони, които се получават при разкъсването на естерните връзки (*a* и *b*) и възникват при загубата на *danshensu*, кафеена киселина, кафеилен остатък, H₂O и CO₂. Ключови моменти при дерепликацията на сапонини са загуба на една или повече захари, загуба на CH₃OH (32 Da), както и *m/z* на депротонирания молекулен йон на сапогенина. За първи път в CVE са открити разнообразни олигомери на кафеената киселина – клиноподиеви, салвианолови, изосалвианолови, юнанови киселини.

Разработената UHPLC-HRMS стратегия за дерепликация на вторични метаболити в екстракт от *Clinopodium vulgare* определя изследвания вид като нов богат източник на водоразтворими олигомери на кафеената киселина. Бъдещи проучвания върху състава на клиноподиевите киселини би допринесъл за изясняване фитофармакологичния потенциал на растението.

Доклад

STUDY THE INFLUENCE OF QUERCETIN ON THE PRODUCTION OF SECONDARY METABOLITES FROM *LINUM THRACICUM SSP. MULTIFLORUM*

Viktoria Skandali

Department of Pharmacognocoy

Scientific Supervisor: Prof. D Sci, PhD Iliana Ionkova

Linum thracicum ssp. multiflorum produce appreciable amounts of lignans. The lignan family of natural products includes compounds with important antineoplastic and antiviral properties. 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 the thesis was to describe the influence of different concentrations of exogenous applied quercetin (2, 4 and 6 mg/ml) to suspension cultures of *Linum thracicum ssp. multiflorum*. The quantity of the secondary metabolites were examined by LC/MS analysis.

As results, the highest amount of biomass (GI = 0.91) of the plant cells of *Linum thracicum ssp. multiflorum* was observed on suspension cultures cultivated on modified MS medium, supplemented with 2 mg/l NAA and 6 mg/ml quercetin.

Was found that the greater amount of quercetin in the suspension cultures decreased the quantity of 6-methoxy podophyllotoxin (6-MPTOX). The highest amount of 6-MPTOX (0.97 ng/ml) is in suspension cultures cultivated on modified MS medium, supplemented with 2 mg/l NAA without quercetin (control). The introduction of quercetin to suspension cultures of *Linum thracicum ssp. multiflorum* revealed the presence of a new metabolite with molecular formula $C_{16}H_{13}O_9$ and molecular mass 350.0637 that was not detected in the control. The highest quantity of the new metabolite (1.27 $\mu\text{g}/\text{mg}$) was observed on suspension cultures cultivated on modified MS medium, supplemented with 2 mg/l NAA and 6 mg/ml quercetin.

The results of the study indicate that suspension cultures of *L. thracicum ssp. multiflorum* can serve as an alternative source of production of a new metabolites.

Oral presentation

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

Konstantinos Barbas

Department of Pharmacognocoy

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. Biotechnology offers an unique alternative for production of secondary metabolites. Suspension cultures can serve as tools for biotransformation of foreign substrates. 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 was to describe the influence of different concentrations of exogenous applied apigenin (2 and 4 mg/ml) to suspension growth rates of *A. vesicarius ssp. carniolicus*, as well as to evaluation of enzymatic potential of those *in vitro* cultures to glycosylate apigenin substrate to its monoglycoside. The quantity of apigenin glycoside were examined by LC/MS analysis.

Our results showed that the highest amount of biomass (GI=0.19) of the plant cells of *A. vesicarius ssp. carniolicus* was observed in suspension cultures grown on modified MS medium, supplemented with kinetin 2 mg/L, IAA 5 mg/L, 2, 4-D 5 mg/L, and casein 1 g/L (control). The highest concentration (4.56 ng/mg DW) of the biotransformation product (apigenin glycoside) was achieved in suspension cultures cultivated on modified MS medium, supplemented with kinetin 2 mg/L, IAA 5 mg/L, 2,4-D 5 mg/L, casein 1 g/L and 4 mg/ml apigenin. Within the LC/MS analysis of the control apigenin glycoside was not detected.

The biotransformation of exogenous substrates could result in enhanced production of desirable metabolites.

Oral presentation

INVESTIGATION OF *IN VITRO* CULTURES OF *ASTRAGALUS HAMOSUS* L.

Konstantinos Papakostas

Department of Pharmacognosy

Scientific Supervisors: Prof. Iliana Ionkova, DSci

Prof. Iliana Krasteva, DSci

Variable quantities and qualities of the wild plant material, plants that need to grow several years before they are ready for harvesting and over collecting of endangered species are just a few of the problems connected with the production of natural substances. Therefore, cultured cells rather than plants are a possible alternative production method.

Our goal was to establish of *in vitro* cultures from *Astragalus hamosus* and to determine the content of flavonoids in total extracts from these cultures.

Seeds of the plant were germinated aseptically and transferred to standard MS culture media to form shoots. Explants from several parts of large intact *A. hamosus* shoots were used to form callus. In all cultures total phenolic compounds quantity and differentiated flavonoid content were determined by LC-MS method. In addition, ethyl acetate extracts of the cultures were tested for cytotoxicity by MTT test.

Total flavonoid content was the highest for the shoots – 3142 ng/mg DW. Rutin was observed in highest amount on callus cultures grown in G48 medium (79 ng/mg DW). Alcesefoliside was determined in highest quantity in callus cultures grown in G48 medium (18.9 ng/mg DW). The highest concentration of mauritianin (77.3 ng/mg DW) was detected in shoot cultures grown in MS medium. Ethyl acetate fraction obtained from the shoot cultures had the most prominent cytotoxic activity against: HL-60 (human acute myeloid leukemia) and its multidrug – resistant variant HL-60/Dox.

The results of the study indicate that *in vitro* cultures of *A. hamosus* could be useful source of flavonoids.

Oral presentation

PRODUCTION OF SAPONINS BYOSINTESIS IN *IN VITRO* ROOT CULTURES OF *ASTRAGALUS THRACICUS* Griseb.

Ioulia Papapolychroniadou

Department of Pharmacognocoy

Scientific Supervisor: Prof. D Sci, PhD Iliana Ionkova

Scientific Consultant: Assist. Prof. PhD Yancho Zarev

Astragalus L. (Fabaceae) is generally considered the largest genus of vascular plants with an estimated 2500-3000 species. Many species of *Astragalus* have been investigated chemically for flavonoids, non-protein amino acid, saponins, alkaloids, nitro compounds, mucilages, sterols et. Saponins are widely distributed among *Astragalus* species and have many biological activities - cytotoxic, antiviral, antimicrobial and antifungal activity, immunomodulatory, neurological, cardiovascular effect and effects on the respiratory system.

The aim of this thesis was to evaluate the production of cycloartan saponins (Astragaloside I, III and IV) by *in vitro* root cultures of *Astragalus thracicus*. The quantity of the saponins were examined by HRESI-LC-MS analysis of total extracts purified by SPE.

Our results showed that *in vitro* root cultures of *Astragalus thracicus* produced cycloartan saponins Astragaloside I and IV, when compared with standards. The average amount of three replicates indicated 278.99 ng/mg DW ($\pm 15.99\%$) production of Astragaloside I and 244.81 ng/mg DW ($\pm 10.70\%$) of Astragaloside IV, respectively. The high level of RSD% could be explain by the great variability of living systems such as *in vitro* cultures.

The results of the study indicate that *Astragalus thracicus* could be used as valuable source of important metabolites such as cycloartan saponins.

Oral presentation



КАТЕДРА
„ОРГАНИЗАЦИЯ И ИКОНОМИКА НА ФАРМАЦИЯТА”

ПРОУЧВАНЕ НА ВЛИЯНИЕТО НА COVID-19 ПАНДЕМИЯТА ВЪРХУ РЕКЛАМАТА НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Михаела Вълчева

Катедра Организация и икономика на фармацията

Научен ръководител: Проф. Валентина Петкова, дфн

Рекламата на лекарствени продукти е регулирана от Европейското и българско законодателство и има ограничения за начина на разпространение, каналите за рекламиране, вида и потребителите и на рекламните материали. Въпреки регулацията има редица проучвания за това, че рекламата повлиява поведението на потребителите.

Проучванията на времето и интензитета на повлияване на поведението на потребителите подпомагат производителите да планират честотата и броя на рекламните послания и необходимите инвестиции за това. Интересен фактор се явява появата на някакъв вид катаклизъм (Голяма рязка промяна в обществения живот, сътресение) какъвто е пандемията от COVID-19.

Цел на дипломната работа е да проучим влиянието на пандемията от COVID-19 върху рекламата на лекарства без рецепта. Ето защо бяха анализирани заявените реклами за ОТС продукти в комисията по реклама на ИАЛ през 2019 и 2020 година.

Доклад

ПРОУЧВАНЕ НА ВЛИЯНИЕТО НА РЕКЛАМАТА ВЪРХУ УПОТРЕБАТА НА ОТС ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ

Моника Петкова

Катедра Организация и икономика на фармацевцията

Научен ръководител: Проф. Валентина Петкова, дфн

Рекламата, като елемент от Маркетинг-Микса е предназначена да предизвика, формира или поддържа интерес към лица, стоки, идеи, услуги и начинания, така че те да могат да се реализират (да бъдат избрани, купени, посещавани, следвани, търсени, ползвани и пр.). Рекламата на лекарствени продукти и хранителни добавки цели да предизвика, формира или поддържа интерес при хора, които се нуждаят от краткосрочно лечение или допълване на хранителния им режим.

Целта на настоящето проучване беше да се оцени до каква степен рекламата формира търсенето на лекарства, отпускани без рецепта и хранителни добавки и стимулира самолечение.

Приложена беше смесена методика от документален анализ, анкетно проучване и статистически анализ.

Бяха проведени две анкети онлайн сред пациенти и фармацевти с общ брой на респондентите $n=400$.

Ясно беше показана водещата роля на рекламата за формиране на търсенето и употребата на лекарства без рецепта и хранителни добавки.

Доклад

РОЛЯТА НА ФАРМАЦЕВТА В РАННИЯ СКРИНИНГ НА ДЕПРЕСИЯ СРЕД ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Йоанна Георгиева Вутова

Катедра „Организация и икономика на фармацията“

Научни ръководители:

гл.ас. д-р Десислава Игнатова, дм

доц. Мария Камушева, дф

Цел: Целта на настоящата разработка е да се оцени ролята на фармацевта като основен участник в ранния скрининг на депресия сред пациенти с хронични заболявания.

Материали и методи: В периода март – август 2020 г. е проведено пилотно проспективно анонимно анкетно проучване сред пациенти с хронични заболявания в аптеки за обслужване на населението, което обхваща въпросниците PHQ-9 и EQ-5D-5L. За целите на обобщаване и представяне на данните е приложена дескриптивна статистика с MedCalc. Проведени са анализ на епидемиологични и демографски данни за последните две десетилетия в България и SWOT анализ, който оценява възможности за въвеждане на програма за ранен скрининг на депресия в аптечната мрежа.

Резултати: Анкетирани са общо 119 пациенти с поне едно хронично телесно заболяване. Преобладават жените (59.7 %) и пациентите над 60 години (>50%). Най-много пациенти имат само 1 заболяване (47.2%), като най-честите заболявания са сърдечно-съдови, последвани от други ендокринни и метаболитни заболявания. 64.9% от анкетираните проявяват депресивна симптоматика, от които 50.9% с лека форма на състоянието, а 14% - с тежка. Средните разходи за фармакотерапия са по-високи за пациенти с депресия спрямо пациентите, които не проявяват депресивни симптоми: 28.50 лв. спрямо 14.77 лв. След провеждане на SWOT анализ са установени следните предимства при имплементирането на ранен скрининг на депресия в аптечната мрежа: иновативна услуга, улеснен достъп, подобрена грижа за пациентите, облекчава се дейността на ОПЛ и лекари-специалисти. Барииери пред реализирането включват точност и надеждност на скрининговите инструменти, натовареност на фармацевтите, липсата на опит, скептицизъм на здравни специалисти.

Заклучение: Имплементирането на услугата ранен скрининг на депресия в аптечната мрежа осигурява улеснен и навременен достъп на пациентите за провеждане на скрининг със здравен специалист, компетентен в областта на психичното здраве. Услугата би довела до подобро качество на фармацевтичните грижи в България и увеличен спектър на услугите, които фармацевтите предлагат в аптечната практика.

Доклад.

ПРОУЧВАНЕ НА РАЗХОДИТЕ ЗА СЪПЪТСТВАЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ ХОББ ОТ ГЛЕДНА ТОЧКА НА ПАЦИЕНТИТЕ И ЗДРАВНООСИГУРИТЕЛНАТА ИНСТИТУЦИЯ

Диян Атанасов Атанасов ф. №. 10890

Катедра „Организация и икономика на фармацията“

Научни ръководители:

гл.ас. Зорница Миткова и гл.ас. Константин Ташков

Съпътстващите заболявания при пациентите с ХОББ могат да доведат до клинични усложнения и затруднения в терапията на заболяването и до повишение на разходите за лечение, както на отделните пациенти, така и на обществото като цяло.

Цел на настоящата работа е да се анализират допълнителните разходи при пациенти с ХОББ, които имат по едно или няколко съпътстващи заболявания в зависимост от тежестта на заболяването, броя и вида на коморбидните състояния.

Извършен ретроспективен преглед на база данни с 420 пациенти и всички разходи за съпътстващи заболявания са остойностени и сравнени според тежестта на заболяването съгласно GOLD. Извършен е статистически анализ на съпътстващите заболявания и характеристиките на пациентите.

Резултатите показват най-голям брой съпътстващи заболявания при пациентите в група А- средно 3,7 и най-малък брой при пациентите в група В - средно 3,03. Анализът на разходите показва, че от гледна точка на пациентите най-ниски разходи са установени в група А- средно 20,05лв. на пациент на месец, а най-високи разходи в група С- средно 27,88лв. на месец. От гледна точка на НЗОК най-високи са разходите за пациент група А- средно 27,17лв месечно, а най -ниски са за пациент в група С - средно 13,09 лв на месец. Не се наблюдава статистическа значима разлика в броя на лекарствените продукти за съпътстващи заболявания, но се наблюдава статистически значима разлика между броя на съпътстващите заболявания в група D, спрямо групи Ви С.

Работата потвърждава за България резултати, които са публикувани в международната литература. От особен интерес представлява оценката на тежестта на съпътстващите заболявания, която до този момент не е правена за България.

ОЦЕНКА НА НИВОТО НА ПРИДЪРЖАНЕ КЪМ ТЕРАПИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С АКРОМЕГАЛИЯ

Алексина Димитрова Първанова

Катедра „Организация и икономика на фармацията“

Научни ръководители:

Доц. Мария Камушева, дф

Доц. Мария Димитрова, дф

Цел: Целта на настоящата разработка е да се оцени нивото на придържане към терапията при пациенти с акромегалия.

Материали и методи: Извършен е систематичен преглед на проведени проучвания, оценяващи нивото на придържане при пациенти с акромегалия, както и причините, които го повлияват. Приложен е индиректен метод за оценка на нивото на придържане към терапията сред пациенти с акромегалия, хоспитализирани в Университетската специализирана болница за активно лечение по ендокринология „Акад. Иван Пенчев“, гр. София за 2018 г. Разработен е алгоритъм за поведение на фармацевта за целите на оптимизиране на лекарствената употреба и подобряване на нивото на придържане към терапията сред пациенти с акромегалия, като са използвани съответните кратки характеристики на продуктите, създадените насоки и ръководства за включване на фармацевта в цялостната грижа за пациента.

Резултати: Резултатите от систематичния преглед сочат, че нивото на придържане на пациентите с акромегалия към назначената терапия варира в зависимост от предписаното лечение: между 60,7 и 92,1% за pegvisomant, 87% за lanreotide depot и 89% за octreotide LAR. Медицинските специалисти посочват като основни бариери за оптималното придържане към терапията: странични ефекти - 100%, финансови проблеми - 89%, неудобства при прилагането на лекарствата (56%). В популационното проучване са обхванати 130 пациенти с акромегалия в България. От тях 89% докладват, че се придържат и регулярно приемат предписаната им терапия. Само 14 пациенти съобщават за нерегулярен прием на лекарствената терапия. Административните пречки са посочени като основна причина за непридържането. За близо 40% от пациентите не е установена причина за непридържане. Фармацевтът има съществена роля в навременното идентифициране и предотвратяване на лекарство-свързани проблеми, включително непридържане към предписаната терапия.

Заключение: Пациентите с акромегалия, които се лекуват с дългодействащи SSA или с pegvisomant, имат високо ниво на придържане. Изборът на най-подходящата терапия за конкретния пациент, прилагането на мултидисциплинарен подход, активното участие на фармацевта в идентифициране и предотвратяване на ЛСП и дългосрочното мониториране са ключови за постигане на оптимално придържане към терапията.

Доклад

АНАЛИЗ НА ДОСТЪПА ДО ЛЕКАРСТВА ЗА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА В БЪЛГАРИЯ И ГЪРЦИЯ

Йоана Панайотис Сейтариду

Катедра „Организация и икономика на фармацията“

Научни ръководители:

Доц. Мария Камушева, дф

Доц. Мария Димитрова, дф

Цел: Целта е да се направи сравнителен анализ на достъпа до лекарствена терапия за множествена склероза (МС) в България и Гърция.

Материали и методи: Проведен е анализ на фармацевтичното законодателство на България и Гърция по отношение разрешаването за употреба, ценообразуването и реимбурсирането на лекарства с фокус върху лекарствени продукти (ЛП) за МС. Анализирани са консумираните ресурси от пациенти с МС и достъпът им до терапия, като е изчислен guideline compliance index (GCI). Идентифицирани са разходите, заплатени от здравноосигурителните фондове на България и Гърция, за лекарствата за МС.

Резултати: Като членки на ЕС, процедурите по разрешение за употреба, ценообразуване и включване в ПЛС са идентични в България и Гърция. В Позитивния лекарствен списък (ПЛС) на двете страни са включени почти всички ЛП за МС, получили разрешение за употреба в Европейския съюз. В ПЛС на България са включени 11 INN: имуностимулатори (interferon b-1a, interferon b-1b, peginterferon b-1a), други имуностимулатори (glatiramer acetate), имуносупресори (cladribine, fingolimod, ocrelizumab), селективни имуносупресори (teriflunomide, almtuzumab, natalizumab) и други имуносупресори (dimethyl fumarate). В ПЛС на Гърция са включени 10 INN: имуностимулатори (interferon b-1a, interferon b-1b, peginterferon b-1a), други имуностимулатори (glatiramer acetate), имуносупресори (cladribine, fingolimod), селективни имуносупресори (teriflunomide, alemtuzumab, natalizumab) и други имуносупресори (dimethyl fumarate). Всички включени ЛП за МС са 100 % реимбурсирани в България и в Гърция. Средното необходимо време за включване на ЛП за МС в ПЛС на България, след получаване на разрешение за употреба, е 5 години и 6 месеца. В България разходите за терапия на МС нарастват - от 19 369 695,45 € през 2016 до 22 140 640,21 € през 2019, и това се очаква за следващите 3 години. И двете държави осигуряват на здравноосигурените пациенти целеви помощи: диагностични тестове, медицински изделия, инвалидни колички, слухови апарати, физиотерапии, рехабилитации и други. В България тези помощи, се заплащат от Агенцията за хора с увреждания, а в Гърция - от ЕОРУУ. Анализът на фармако-терапевтичните ръководства (ФТР) показва висок индекс на съответствие с европейското ФТР, като той е по-висок за България: 0,846 спрямо 0,769 за Гърция.

Заклучение: Множествената склероза е хронично аутоимунно заболяване, което засяга около 2,3 милиона хора по света, от които около 10 000 в България и 12 000 в Гърция. Съществуващите законодателни мерки на европейско и национално ниво на България и Гърция осигуряват адекватен и навременен достъп на пациентите с МС до лечение.

Доклад



КАТЕДРА
«ФАРМАЦЕВТИЧНА ХИМИЯ»

РАЗРАБОТВАНЕ НА АНАЛИТИЧНИ ПОДХОДИ ЗА ИДЕНТИФИЦИРАНЕ И КОЛИЧЕСТВЕНО ОПРЕДЕЛЯНЕ НА SIBUTRAMINE В ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ

Юлина Юриева Гърбева

Катедра: „Фармацевтична химия“

Научен ръководител: Доц. Лили Пейкова, дф

През последните години нараства предлагането и продажбите на билкови хранителни добавки предназначени за справяне с често срещани в съвременното общество проблеми, свързани с диабет, затлъстяване, болка и еректилна дисфункция. Опитът на някои производители да подобрят ефикасността на своите продукти чрез умишлено добавяне на недекларирани съставки води до заблуда на потребителя и застрашаване на здравето му, което налага необходимостта от извършването на по-сериозен контрол на съдържанието на предлаганите хранителни добавки.

Един от най-често прилаганите подходи за това е незаконното включване на лекарствения продукт Sibutramine, характеризиращ се със своята антидепресантна и анорексигенна активност в търговски енергийни напитки, хранителни добавки и диетично ориентирани формулировки за зелен чай, което представлява сериозен проблем за общественото здраве.

Във връзка с тези литературни данни бе определена и целта на настоящата работа - разработване на аналитични подходи за идентифициране и количествено определяне на Sibutramine в хранителни добавки. В изпълнение на така поставената цел, бяха разработени UV-vis спектрофотометричен и RP-HPLC/UV-vis хроматографски аналитични методи, характеризиращи се с висока чувствителност, селективност и възпроизводимост. Посочените методи бяха валидирани по отношение на заложените в Ръководството на ИСН критерии. Така валидираните методи бяха приложени за анализ на четири вида хранителни добавки, налични на пазара и различаващи се по състав и вид на носителя. Получените резултати определиха наличие на Sibutramine в различни количества и в четирите изследвани проби, въпреки че лекарственият продукт не бе посочен в съответният етикет.

Така разработените методи са приложими за контрол и анализ на голям брой хранителни добавки, с цел идентифициране и количествено определяне на необявено на етикета съдържание на Sibutramine в търговски продукти.

ДОКЛАД

UV-SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF TOCOPHERYL ACETATE IN FOOD SUPPLEMENTS

Sofia Nousikyrou, faculty N 336

Department of Pharmaceutical Chemistry

Scientific supervisor: Assoc. Prof. Ivanka Pencheva, PhD

Tocopheryl acetate is a synthetic form of α -tocopherol which belongs to the group of fat-soluble tocopherols, referred to as vitamin E. They have the function of antioxidants and their biological activity is associated with protecting cell membranes from the accumulation of toxic products. Tocopherols have a number of applications in medicine for muscular dystrophies, liver disease, predisposition to abortion, with indications for the use of antioxidants. They are contained in a number of foods and in the form of food additives and supplements. Due to the sensitivity of the vitamin E to a number of physical and chemical factors, its content can be significantly reduced. This requires the development and application of fast and accurate analytical methods to the various supplement forms.

Diploma thesis study represents a sensitive, accurate and precise UV spectrophotometry method developed and validated for the identification and quantification of tocopheryl acetate substance and in monocomponent food supplements.

The UV-spectrophotometric method was validated due European Pharmacopoeia and ICH requirements. Analytical parameters were studied as precision, accuracy, linearity, LOD and LOQ and obtained results were evaluated according to pharmacopoeial acceptance criteria. The developed UV-spectrophotometric method was applied in identification and assay tests for tocopheryl acetate.

Oral presentation



КАТЕДРА
“ТЕХНОЛОГИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ СРЕДСТВА И
БИОФАРМАЦИЯ”

РАЗРАБОТВАНЕ НА НАНОРАЗМЕРНИ ЛЕКАРСТВОДОСТАВЯЩИ СИСТЕМИ С КВЕРЦЕТИН

Нелиана Ганчева

Катедра по Технология на лекарствените средства с биофармация

Научни ръководители:

Гл. ас. д-р Христина Войчева

Проф. д-р Красимира Йончева

Кверцетинът притежава редица фармакологични ефекти (антиоксидантен, противовъзпалителен, антимикробен и др.), но слабата му водоразтворимост и ниска стабилност са сред проблемите, ограничаващи клиничната му употреба. Включването на кверцетин в наноразмерни системи може да преодолее тези ограничения. Мезопорестите силикатни наночастици например могат да преодолеят проблемите с ниската разтворимост на включените в тях слабо разтворими вещества. Освен това, мезопорестите наночастици се характеризират с голяма специфична повърхност и голям поров обем, възможности за функционализиране и добра стабилност.

Целта на настоящата дипломна работа бе да се проучат възможностите за натоварване на кверцетин в два типа мезопорести силикатни наночастици и последващото им формулиране в лекарствена форма за локално приложение. Като носители бяха подбрани два типа мезопорести силикатни наночастици – нефункционализирани МСМ-41 и аминоквадратизиранни МСМ-41-NH₂. Установено бе, че кверцетинът се включва в двата типа наночастици със сходна степен на натоварване. Проведените трансмисионно-електронно микроскопски наблюдения показаха, че натоварването на частиците не променя мезопорестата структура. Средният диаметър и на двата типа натоварени частици бе приблизително 500 nm. Отчетена бе отрицателна стойност на дзета-потенциала при МСМ-41 частичките и положителна стойност при МСМ-41-NH₂. Разработен бе технологичен режим за включване на натоварените с кверцетин наночастици в три типа гелове с оглед тяхното кожно прилагане - хидрогел, олеогел и емулгел. При охарактеризиране на процеса на освобождаване от геловите, най-висока скорост на освобождаване на кверцетин бе отчетена при емулгела. При сравняване на освобождаването от геловите с двата типа наночастици бе установено, че освобождаването на кверцетин бе по-бавно от геловите съдържащи аминоквадратизиранни наночастици.

РАЗРАБОТВАНЕ НА МНОГОЧАСТИЧКОВА ЛЕКАРСТВО-ДОСТАВЯЩА СИСТЕМА ЗА БИКАЛУТАМИД НА БАЗАТА НА МСМ-41 И HMS ЧАСТИЦИ

Десислава Иванова

Катедра „Технология на лекарствените средства и биофармация“

Научни ръководители: доц. Борислав Цанков, д.ф.

гл. ас. Теодора Попова, д.ф.

Бикалутамид е представител от групата на нестероидните периферни селективни андрогени. Бикалутамид е липофилно вещество има ограничена водна разтворимост ($<5\text{mg/L}$). Принадлежи към лекарствата от клас II на биофармацевтичната класификационна система – ниска водна разтворимост и висок пермеабилитет. Въпреки добрата чревна резорбция, разтворимостта в гастро-интестиналните флуиди се оказва скоростопределящ фактор, което е и причината за ниската бионаличност на веществото след перорален прием. Това може да бъде причина за необходимостта от по-високи дози и по-чести интервали на приложение, което да увеличи нежеланите лекарствени ефекти.

Цел на настоящото изследване беше разработване на технологичен подход за повишаване на бионаличността и намаляване на нежеланите лекарствени ефекти чрез включване на лекарственото вещество в многочастичкови лекарство-доставящи системи от видовете МСМ-41 и HMS.

Бикалутамид беше натоварен в двата вида частици чрез метода на инкубирането в разтвор на лекарственото вещество. Разработените лекарство-доставящи системи бяха физико-химично охарактеризирани по отношение на основните си показатели – размер, индекс на полидисперсност и дзета-потенциал, свободен обем, специфична повърхност, размер на порите. Получените системи бяха заснети с помощта на трансмисионно-електронна микроскопия за изясняване на морфологията. Допълнително структурите бяха подложени на рентгенова дифрактография и ИЧ-спектроскопия. Натоварването беше определено чрез термогравиметричен анализ. Процесът на освобождаване на лекарственото вещество от системите беше проведен в среда, осигуряваща спазване на sink-условия.

Въз основа на получените резултати може да се направи извод, че МСМ-41 и HMS мезопорести силикатни частици са успешно използвани като носители, осигуряващи удължено освобождаване на противотуморното лекарство бикалутамид при минимален ефект на първоначално бързо освобождаване. Високата степен на натоварване бе постигната и при двата разработени модела (62% при HMS и 40% при МСМ-41). Физико-химичното охарактеризиране на получените наночастици чрез различни методи показва запазване на мезопорестата структура и висока ефективност на натоварване. Двата вида мезопорести силикатни частици могат да се разглеждат като потенциални системи за доставяне на бикалутамид.

ДОКЛАД

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF POLYMERIC MICELLES AS DELIVERY PLATFORMS FOR A CYTOTOXIC PIPERINE ANALOGUE

Elisavet Metaxa, Fac. № 644

Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics

Scientific supervisors: Prof. Denitsa Momekova, PhD

Prof. Petar Petrov, DSci

Scientific consultant: Assoc. Prof. Georgi Stavrakov, PhD

The present contribution is focused on feasibility of polymer micelles based on two block copolymers, namely: PEG-PCL-PEG and PDMAEMA-PCL-PDMAEMA as well as their binary mixture PDMAEMA-PCL-PDMAEMA:PEG-PCL-PEG at 1:1 molar ratio whereby a newly synthesized piperine derivative FJ02603 is entrapped. The micelles, comprising a biodegradable hydrophobic PCL core able to solubilize poorly soluble drugs, hydrophilic corona of PEG to achieve prolonged circulation time and hydrophilic PMAEMA chains incorporated to create a positively charged corona layer, which enables better cellular internalization of the micelles. The micelles were characterized by dynamic light scattering, drug encapsulation efficacy and loading capacity, and in vitro release. Free and formulated piperine analogue were further investigated for cytotoxicity in chemosensitive HL-60 cells and its resistant sub-line HL-60/CDDP.

The obtained results show that the micelles are characterized with high encapsulation efficacy between 68 – 100 %, size in the range of 24-50 nm, monomodal size distribution and low polydispersity index, which is evidence of homogeneous micellar populations. The micelles showed delayed drug release. The results from cytotoxicity evaluation clearly demonstrate the definite superior anticancer activity of micellar FJ02603 as compared to free drug. Both micellar formulations bypassed the resistance phenotype as evident by the shift in the IC₅₀ values.

These findings give a reason to conclude that the presented polymer micelles are a feasible platform for delivery of piperine analogue FJ02603 with a concomitant beneficial modulation of its cytotoxic properties.