



***СТУДЕНТСКА
НАУЧНА
СЕСИЯ
2023***

СЪДЪРЖАНИЕ:

Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология”	3
Катедра „Фармакогнозия”	27
Катедра „Фармацевтична химия“	38
Катедра „Технология на лекарствените средства и биофармация“	43
Катедра „Организация и икономика на фармацията“	46
Постери	54



КАТЕДРА
„ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ
И ТОКСИКОЛОГИЯ”

ИН ВИТРО ПРОУЧВАНЕ НА АНТИОКСИДАНТНАТА АКТИВНОСТ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ N-ПИРОЛИЛ ХИДРАЗОНИ

Алиме Исмаил Джемадан, фак. № 11567

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф

доц. Деница Стефанова, дф

Научен консултант:

гл.ас. Диана Цанкова, дф

Пиролите и техните производни са N-хетероциклени съединения, притежаващи антибактериална, противовирусна, противовъзпалителна, антитуморна и антиоксидантна активност.

Целта на настоящото проучване е да се изследват антиоксидантните ефекти на новосинтезираните N-пилолил хидразони в *in vitro* модел на индуцирано оксидативно увреждане върху невробластомна клетъчна линия SH-SY5Y и клетъчна линия от хепатоцелуларен карцином HepG2. Клетъчната линия SH-SY5Y е подходящ модел за проучване на процесите на невротоксичност и невропротекция при модели на невродегенеративни заболявания, вкл. болест на Паркинсон, на Алцхаймер и др. Клетъчната линия HepG2 се използва в широк спектър от изследвания - от онкогенеза до оценка на цитотоксичност на веществата върху черния дроб. За да оценим профила на безопасност на новосинтезираните съединения, проследихме ефекта им върху жизнеността на SH-SY5Y и HepG2 клетките чрез МТТ-тест. Проведените скринингови тестове за показаха ниска или липса на цитотоксичност и при двете клетъчни линии и съответно добър профил на безопасност. Резултатите от проучването в модел на оксидативен стрес, индуциран с H₂O₂ (1 mM, 15 min) в невробластомна клетъчна линия SH-SY5Y и клетъчна линия от хепатоцелуларен карцином HepG2, показаха добра антиоксидантна протекция на съединенията.

В заключение, проведеното *in vitro* проучване установи, че новосинтезираните N-пилолил хидразони притежават ниска токсичност и добра антиоксидантна активност, което ги прави перспективни за по-нататъшни експериментални фармакологични и токсикологични проучвания, целящи търсене на нови молекули с потенциална антиоксидантна активност, вкл. спрямо индуциран оксидативен стрес при невродегенеративни патологични процеси.

ДОКЛАД

ФЕРОЦЕНОВИ АНАЛОЗИ НА ИМАТИНИБ И НИЛОТИНИБ КАТО НОВИ АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ СРЕДСТВА

Асине Юсеинова Даилова-Барзева, фак. № 11359
Катедра “Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”
Научни ръководители: Проф Георги Момеков, дфн
Доц. Георги Ставраков, дх

Откриването на Imatinib (Gleevec®) и Nilotinib (Tasigna®) представлява крайъгълен камък в областта на онкофармакологията и дава началото на таргетните антинеопластични терапии с малки молекули. Наличието на специфични мутации в различни неопластични заболявания прави възможно молекулярното профилиране на туморната патология, като по този начин дава на медицинските химици специфични протеинови мишени за разработване на високо-специфични модулатори. Imatinib и неговият аналог Nilotinib са много мощни Bcr-Abl тирозинкиназни инхибитори (TKI), които действат върху мястото на свързване на АТФ в каталитичния домейн на Abl-киназата. Последният се състои от няколко региона – хидрофобен „джоб“, хидрофобен канал, аденин-, захарид- и фосфат-свързващи региони. Решаващи структурни елементи за взаимодействията и свързване към активното място са: пиридил-пиримидиновият фрагмент запълващ вътрешния хидрофобен „джоб“; анилин-NH водородна връзка с Thr315 gatekeeper; и ароматната амидна връзка, служеща като закотвяща група.

Настоящата магистърска теза разглежда повлияването на активността на Imatinib и Nilotinib след структурни модификации чрез въвеждането на фeroценов фрагмент. Feroценът е атрактивен за медицинската химия благодарение на неговата ниска токсичност; стабилност във водна среда; висока липофилност водеща до мембранна пропускливост; възможност за разнообразни химични трансформации и не на последно място електрохимичните му свойства позволяващи селективна цитотоксичност.

Четири нови фeroценови аналога са оценени за тяхната антипролиферативна активност в панел от BCR-ABL - положителни човешки левкемични клетъчни линии (LAMA-84, K 562, AR-230, BV-173), използвайки Imatinib като референтно лекарство. При два от аналозите на Imatinib и Nilotinib пиридил-пиримидиновият фрагмент е заменен с фeroценил-пиримидинов, а при другите два фeroцен е въведен в ароматната амидна връзка, служеща като закотвяща група. Металоцените показаха зависимо от концентрацията инхибиране на пролиферацията и жизнеността на клетъчните линии с цитотоксична активност близка или превишаваща тази на референта.

Начин на представяне: ДОКЛАД

ИН ВИТРО ОЦЕНКА НА ЕФЕКТИТЕ НА 5-ФЛУОРОУРАЦИЛ, НАТОВАРЕН В ПОЛИМЕРНИ НАНОЧАСТИЦИ ВЪРХУ КЛЕТЪЧНА ЛИНИЯ L929

Бетина Милкова Русева, фак. № 11560

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”

**Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф
доц. Деница Стефанова, дф**

Научен консултант: доц. Христина Войчева, дф

5-флуороурацил (5-fluorouracil, 5-FU) е пиримидинов аналог, прилаган като химиотерапевтик в терапията на солидни тумори, между които карциноми на млечната жлеза, стомаха, панкреаса, колоректален карцином и др. Неговото приложение крие риск от кардиотоксичност, миелотоксичност, миелосупресия и последващи опортюнистични инфекции, невротоксичност и енцефалопатия, орални мукозити, гастроинтестинални нарушения, както и нежелани ефекти върху кожата, фоточувствителност, промени в пигментацията, алопекция. Като подход за повишаване на безопасността и намаляване на неспецифичната токсичност на 5-FU е разработена наноразмерна лекарство-доставяща система на базата на полимерни наночастици AA-g-McA, натоварени с активното вещество.

Целта на настоящето проучване е да се направи *ин витро* оценка на цитотоксичността на 5-FU, натоварен в полимерни наночастици AA-g-McA (AA-g-McA/5-FU) върху фибробластна клетъчна линия L929.

Проследени бяха ефектите на ненатоварените наночастици, на свободния 5-FU и на наночастиците с включен в тях 5-FU върху клетъчната жизненост миши фибробласти L929. Клетъчната жизненост е оценена чрез МТТ-тест на 24-ти и 48-ми час.

Получените резултати показват, че празните наночастици AA-g-McA не проявяват цитотоксични ефекти в изследваните концентрации (0.1-60 µg/ml) на 24 и 48 от третирането. Свободният 5-FU понижава клетъчната жизненост на L929 клетки. Натоварените с 5-FU наночастици проявяват по-ниска цитотоксичност спрямо свободното вещество. [IC50 (AA-g-McA/5-FU) > IC50 (5-FU)] на 24 ч. Сходни са резултатите и на 48ч от третирането. Проведеното *ин витро* проучване показва понижена цитотоксичност на AA-g-McA/5-FU върху L929 клетките, което предоставя добра перспектива за последващи експериментални фармакологични и токсикологични изпитвания.

ДОКЛАД

ЕФЕКТИ НА РЕСВЕРАТРОЛ ВЪРХУ ГЕННАТА ЕКСПРЕСИЯ НА ФИБРОБЛЕСТИ С МУТАЦИИ В КОМПЛЕКС 1 НА ДИХАТЕЛНАТА ВЕРИГА

Божидар Валентинов Божинов

Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология

Научни ръководители: гл. ас. Йордан Йорданов, дф

Научен консултант: д-р Томас Мор, PhD

Оксидативният стрес е водещ патогенетичен механизъм при редица хронични заболявания. Характеризира се с дисбаланс между продукцията и елиминирането на реактивни форми на кислорода. Важен ендогенен източник на оксидативен стрес е митохондриалната електрон-транспортната верига. Известно е, че ресвератрол проявява протективни ефекти при клетки, изложени на оксидативен стрес, но механизмите не са напълно изяснени.

Целта на настоящото биоинформатично изследване е да бъдат идентифицирани ключовите гени, чиято експресия бива повлияна в резултат на третиране с ресвератрол на човешки фибробласти с мутации в гена за комплекс I на дихателната верига.

Проведен е биоинформатичен анализ върху транскриптомни данни, получени чрез иРНК секвениране на четири фибробластни клетъчни линии – две от здрави доброволци и две от пациенти с мутации в гени, участващи в изграждането на комплекс 1. Проведен е качествен контрол на суровите транскриптомни данни с цел идентифициране на евентуални технически артефакти и микробиологично замърсяване. РНК секвенциите са идентифицирани спрямо референтния човешки геном по алгоритъма за псевдонареждане с kallisto. Осъществен е анализ на главните компоненти, диференциална генна експресия и анализ за ко-експресия на генни сетове.

Проведените анализи показват липса на технически артефакти или микробиологично замърсяване на пробите и достатъчно добри качествени показатели на данните. Вариацията между пробите може да бъде обяснена в по-голяма степен с адаптацията на клетките към митохондриалната дисфункция и в по-малка степен, с третирането с ресвератрол. Идентифицирани са водещите генни сетове, чиято експресия бива повлияна от мутацията в комплекс I и от третирането с ресвератрол.

Идентифицирани са промени в генни сетове, свързани с процеси на ремоделиране на извънклетъчния матрикс, което е индикация, че фармакологичното действие на ресвератрол вероятно е свързано с модулиране на взаимодействието на фибробластите със заобикалящите ги клетки в средата.

ДОКЛАД

ПРОТЕКТИВНИ ЕФЕКТИ НА АНТИОКСИДАНТИ ОТ ПРИРОДЕН ПРОИЗХОД В *ИН ВИТРО* МОДЕЛ НА ДОКСОРУБИЦИН-ИНДУЦИРАНА КАРИДОТОКСИЧНОСТ

Борис Петров Стоянов, Фак. №11323

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф

доц. Деница Стефанова, дф

Научен консултант: проф. Спиро Константинов, дм, дфн

Доксорубицин (Dox) е антрациклинов антибиотик, който се използва широко за лечение на различни неопластични заболявания, вкл. хематологични и солидни тумори. Клиничното му приложение е ограничено от тежки нежелани лекарствени реакции, една от проявите на които е дозо-зависимата кардиотоксичност. Перспективен подход за нейното преодоляване би бил комбиниране на конвенционалната химиотерапия (напр. Dox) с вещества от природен произход с доказана антиоксидантна активност, като канабидиол (CBD), кверцетин (QR), куркумин (CRC) и резвератрол (RES).

Целта на настоящето изследване е да се проследят потенциалните протективни ефекти на CBD, QR, CRC и RES в *ин витро* модел на Dox индуцирана кардиотоксичност в кардиобластна клетъчна линия H9C2. Моделът включва увреждане на H9C2 кардиобластите, чрез инкубиране на клетките с Dox в концентрации 0.25 μM и 1 μM за 24 и 48 h, последващо третиране със съответно CBD, QR, CRC или RES в концентрации 0.01, 0.1, 1, 2.5, 5 и 10 μM за 24 h и оценка на клетъчната жизнестойност (MTT-тест).

Получените резултати показват, че CBD (0.01, 0.1, 1 и 2.5 μM) проявява най-силно изразени протективни ефекти спрямо доксорубицин-индуцираната кардиотоксичност, които се изразяват в статистически значимо запазване на жизнестойността с 47%, 59%, 68% и 38% при увреждане с 0.25 μM Dox и с 25%, 38%, 58% и 48% при увреждане с 1 μM Dox. Сходни протективни ефекти проявява QR, следван от CRC. Най-слаби цитопротективни ефекти бяха наблюдавани при третирането с RES, при който не бе наблюдавана изразена протекция на 48 h.

Проведените *ин витро* изследвания установиха наличието на цитопротективни ефекти на изследваните съединения и показаха перспектива за по-задълбочени проучвания на канабидиол, кверцетин и куркумин самостоятелно и в комбинация като възможни протектори за преодоляване на антрациклин-индуцираната кардиотоксичност.

ДОКЛАД

ЕФЕКТИ НА БИКАЛУТАМИД, НАТОВАРЕН В МЕЗОПОРЕСТИ ВЪГЛЕРОДНИ НАНОЧАСТИЦИ ВЪРХУ КЛЕТКИ ОТ АНДРОГЕН-ЧУВСТВИТЕЛЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ LNCAP

Ванеса Венциславова Георгиева

Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология

Научни ръководители: гл. ас. Йордан Йорданов, дф
проф. Вирджиния Цанкова, дф

Научен консултант: гл. ас. Теодора Попова, дф

Ракът на простатата е най-често диагностицираното злокачествено заболяване при мъже и втората водеща причина за смъртност, свързана с туморни патологии в индустриализираните страни. В около 30% от случаите с рак на простатата андрогенният рецептор е свръхекспресиран, което прави избора на антиандрогена бикалутамид успешна терапевтична стратегия. Терапията с бикалутамид, обаче, бива ограничена от неблагоприятния му фармакокинетичен профил и потенциала за развитие на резистентност към ефектите му.

Целта на настоящото изследване е да се изследват цитотоксичните ефекти на бикалутамид, натоварен в нефункционализирани (MCN) и карбоксилни (MCN-COOH) мезопорести въглеродни наночастици, които имат способността да проявяват фототермичен ефект.

Проведен е МТТ тест за определяне на ефектите върху жизнеността на клетки от андроген-чувствителния простатен карцином LNCap. Клетките са третирани с бикалутамид за 24, 48 и 72 h, като са прилагани концентрации до 400 μM, и аналогичните концентрации на бикалутамид при натоварване в MCN или MCN-COOH. Изследвано е влиянието на облъчване на третираните клетки с близка инфрачервена светлина (NIR – Near-infrared light).

От проведените експерименти е видно, че при облъчване с NIR светлина не се наблюдава разлика в ефектите на ненатоварения бикалутамид върху LNCap клетки, но при натоварване в MCN, се наблюдава по-силно изразен цитотоксичен ефект след 24 h третиране.

Получените резултати показват, че разработената лекарство-доставяща система за бикалутамид има потенциал за успешно приложение в условията на фототермална терапия и е перспективна за по-нататъшни експериментални проучвания.

ДОКЛАД

IN VITRO НЕВРОПРОТЕКТИВНИ И АНТИОКСИДАНТНИ ЕФЕКТИ НА САПОНИНИ, ИЗОЛИРАНИ ОТ *ASTRAGALUS GLYCYRHYLLOS*, ПРИ РАЗЛИЧНИ МОДЕЛИ НА НЕВРОТОКСИЧНОСТ ВЪРХУ СУБ-КЛЕТЪЧНИ ФРАКЦИИ

Веселина Николаева Иванова, фак. № 11 316

Катедра “Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: Проф. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Проф. Илина Кръстева, дфн

Целта на настоящото проучване е *in vitro* оценка за невротоксичност и невропротекция на четири сапонина, изолирани от *Astragalus glycyphyllos* (AGOS11, AGOS12, AGOS19 и AGOS20), приложени самостоятелно и при различни модели на невротоксичност върху изолирани суб-клетъчни фракции (плъши мозъчни синаптозоми, митохондрии и микрозоми). Мозъчните синаптозоми и митохондрии са получени чрез многократно центрофугиране, използвайки Percoll градиент, а мозъчните микрозоми – чрез диференциално центрофугиране. Приложени самостоятелно четирите сапонина (в концентрации 1 μM , 10 μM , 50 μM) не проявяват статистически значим невротоксичен ефект върху суб-клетъчните фракции. Върху синаптозомите, при модел на 6-хидроксидопамин-индуциран оксидативен стрес, всички сапонини проявяват концентрационно зависим, статистически значим невропротективен ефект, спрямо токсичния агент.

Върху митохондриите, при модел на *tert*-бутил хидропероксид-индуциран оксидативен стрес, отново всички сапонини проявяват концентрационно зависим, статистически значим невропротективен ефект, спрямо *tert*-бутил хидропероксида.

В условията на не-ензимно-индуцираната липидна пероксидация, върху мозъчните микрозоми, сапонините проявяват изявен концентрационно зависим, статистически значим антиоксидантен ефект.

Ефектите им са най-изявени в най-високата концентрация 50 μM .

Доказаните невропротективни и антиоксидантни ефекти на сапонините, най-вероятно са свързани със способността им да стабилизират клетъчната мембрана от една страна и да улавят свободните кислородни форми (ROS) от друга.

Форма на представяне: ДОКЛАД

ОНКОФАРМАКОЛОГИЧНО ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА НОВИ ПЛАТИНОВИ КОМПЛЕКСИ

Виктория Викторова Елинчева, фак. № 11371

Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология

Научни ръководители: гл. ас. Росица Михайлова, дф

Проф. Георги Момеков, дфн

Наличието на конститутивна или индуцирана резистентност от страна на някои тумори е водещ лимитиращ фактор в приложението на прототипния платиниращ цитостатик Cisplatin. Нейното преодоляване, както и постигането на по-благоприятен токсикологичен профил са основни съображения при разработването на нови поколения платинови аналози. Понастоящем интерес за изследователите представляват съединения с химична структура, която често е в несъответствие с класическите правила за връзка „структура-действие“ и обуславя алтернативен механизъм на действие и възможности за преодоляване на резистентността към Cisplatin.

Цел: Онкофармакологично охарактеризиране на новосинтезирани Pt(II) и Pt(IV) комплекси при *in vitro* туморни модели и проучване молекулните механизми на преодоляване на цисплатинова резистентност.

Методи: Цитотоксичният потенциал на комплексите е оценен чрез МТТ-тест върху спектър от човешки малигнени клетъчни линии с различен произход и химиочувствителност (HL-60, REN, SKW-3, HT-29, T-24, HEK-293, CASKI, MDAMB-231, MCF-7), вкл. клетъчни модели с конститутивна (HT-29) и индуцирана резистентност към Cisplatin (HL-60/CDDP), и антрациклини (HL-60/Dox). Влиянието на съединенията върху експресионните нива на клетъчни про- и антиапоптозни протеини е проучено с помощта на протеометри анализ.

Резултати: За конвенционалния Pt(II) комплекс (**1**) е установена наномоларна активност спрямо повечето от изследваните клетъчни линии, която е с два порядъка по-висока от отчетената при Cisplatin (FI > 100). Обратно, Pt(IV) аналогът (комплекс **2**) се отличава с по-ниска или пренебрежимо ниска цитотоксичност спрямо повечето адхерентни клетки. Протеомното профилиране на двете координационни съединения показва ясна тенденция в степента на индуцираните промени в протеиновата експресия, като най-изразен модулиращ ефект беше наблюдаван за комплекс 1 (с пълно изчезване на точковите сигнали за инхибиторите на апоптоза XIAP и HSP70), следван от комплекс 2 и CDDP.

Получените резултати предполагат различна степен на клетъчно усвояване и активация на платиновите комплекси в зависимост от степента на окисление на комплексообразувателя при клетките от суспензионен и адхерентен произход, от които зависи и техният потенциал за индуциране на апоптоза и преодоляване на цисплатиновата резистентност.

Начин на представяне: доклад

ОЦЕНКА НА ТОКСИЧНОСТТА И НЕВРОПРОТЕКТИВНАТА АКТИВНОСТ НА СЕРИЯ НОВОСИНТЕЗИРАНИ ХИДРАЗИД-ХИДРАЗОНОВИ ПРОИЗВОДНИ *ИН ВИТРО*

Гергана Владимировна Владимировна, фак. № 11339

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф

доц. Деница Стефанова, дф

Научен консултант:

ас. Емилио Матеев

Невродегенеративните заболявания се характеризират с прогресивно увреждане в структурата и функцията на нервната система. Оксидативният стрес има съществена роля в механизмите на невродегенерация. Една от възможните стратегии за повлияване на невродегенеративните заболявания е разработването на нови съединения (напр. хидразид-хидразонові производни, за които е известно, че проявяват антиоксидантна и невропротективна активност.

Цел на настоящото изследване е да проследи токсичността и потенциалните протективни ефекти на новосинтезирана серия хидразид-хидразони в *ин vitro* модел на оксидативен стрес. Първоначалните експериментални изпитвания включват оценка на клетъчната жизненост (МТТ-тест), и оценка на невропротективните и хепатопротективни ефекти в модел на H_2O_2 - индуциран оксидативен стрес върху невробластомна клетъчна линия SH-SY5Y и хепатомната клетъчна линия HepG2. Като референтно съединение е използван мелатонин. Резултатите от токсикологичната оценка показаха, че новосинтезираните съединения **1, 7, 9, 11, 12, 14** и **15**, не проявяват цитотоксични ефекти в двете клетъчни линии ($IC_{50} > 500 \mu M$). В условия на оксидативен стрес, индуциран от H_2O_2 (1 mM, 15min SH-SY5Y; 500 μM 60 min HepG2), веществата демонстрират статистически значим антиоксидантен ефект в целия изследван концентрационен интервал (0.1 ÷ 50 μM). По-силно изразена антиоксидантна активност се наблюдава в HepG2 клетъчна линия.

Проведеното *ин vitro* проучване показва, че новосинтезираните хидразид-хидразоновите съединения проявяват невропротективни и хепатопротективни свойства *ин vitro* и ниска цитотоксичност, което ги прави перспективни за по-нататъшни експериментални фармакологични и токсикологични проучвания.

ДОКЛАД

***IN VITRO* ЕФЕКТИ НА ПРЕЧИСТЕН МЕТАНОЛЕН ЕКСТРАКТ, ПОЛУЧЕН ОТ КОРЕНИТЕ НА *PHYSALIS ALKEKENGI*, ВЪРХУ ИЗОЛИРАНИ ПЛЪШИ МОЗЪЧНИ СИНАПТОЗОМИ И ЧОВЕШКИ РЕКОМБИНАНТЕН МАОВ ЕНЗИМ**

Диана Бориславова Петрова, Фак. № 11353

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: Проф. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Гл. ас. Александър Шкондров, дф

В настоящото проучване са оценени *in vitro* ефектите на пречистен метанолен екстракт, получен от корените на *Physalis alkekengi* (Solanaceae), в изолирани плъши мозъчни синаптозоми и човешки рекомбинантен МАОВ ензим (*h*МАОВ).

Екстрактът е получен чрез трикратна мацерация с 80% метанол на обезмаслени корени, след което е лиофилизиран. Чрез ултра високоефективна течна хроматография – масспектрометрия в него са доказани секостероиди от групата на физалините, характерни за вида. С помощта на високоефективно течно хроматографски метод е определено общото им количество – 25%, изразено като β -ситостерол.

Приложен самостоятелно, върху синаптозомите, получени чрез диференциално центрофугиране, използвайки Percoll градиент, екстрактът (в концентрации 1 μ g/ml, 10 μ g/ml и 50 μ g/ml) не проявяват статистически значим невротоксичен ефект. В условията на 6-хидроксидопамин-индуцирана невротоксичност, екстрактът проявява изявен концентрационно зависим, статистически значим невропротективен и антиоксидантен ефекти, най-изявени в най-високата концентрация 50 μ g/ml. Върху човешки рекомбинантен МАОВ ензим (*h*МАОВ), екстрактът е приложен в пет концентрации (0.050, 0.250, 0.500, 0.750 и 1 μ M). Установи се, че само в най-високата концентрация 1 μ M се наблюдава статистически значим инхибиращ ефект с 35%, спрямо контролата (чист *h*МАОВ). Ефектите са близки до ефектите на селегилин, класическият МАОВ инхибитор, който намалява ензимната активност с 55%, спрямо контролата.

Доказаните невропротективни и антиоксидантни ефекти на екстракта при модела на 6-хидроксидопамин-индуцираната невротоксичност, най-вероятно са свързани със способността му да съхранява нивото на редуциран глутатион (ендогенния уловител на свободните кислородни форми (ROS)) от една страна и да инхибира МАОВ (отговорен за разграждането на допамин и ROS свръхпродукция) от друга.

Форма на представяне: ДОКЛАД

СИНТЕЗ И *IN VITRO* ОЦЕНКА НА МАОА/МАОВ И СУР3А4 ИНХИБИТОРНА АКТИВНОСТ НА ИНДОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ С ХИДРАЗОНОВ И СУЛФАНИЛХИДРАЗОНОВ ФРАГМЕНТ

Калоян Юлианов Кръстев, фак. № 11 340

Катедра “Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: Проф. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Доц. Виолина Стоянова, дх

Настоящото проучване е свързано със синтез и охарактеризиране на 30 индолови производни с хидразонов (**3a-3r**) и сулфанилхидразонов (**5a-1**) фрагмент. Веществата са проучени за възможна инхибиторна активност върху човешки рекомбинантен МАОА/МАОВ и СУР3А4 ензим в концентрация 1µМ.

От серия **3a-3r**, върху *h*МАОА активността, само **3e**, **3f**, **3i** и **3r** проявяват изявена статистически значима инхибиция, в сравнение с контролата (чист *h*МАОА). Хидразонът **3e** намалява ензимната активност с 55%, **3f** – с 40%, **3i** – с 70%, а **3r** – с 45%. Ефектите са близки до тези на Chlorgyline, класически *h*МАОА инхибитор, който понижава активността на *h*МАОА с 55%. Прави впечатление, че **3i** проявява по-изявен инхибиторен ефект върху *h*МАОА, в сравнение с Chlorgyline. Върху *h*МАОВ активността, отново само **3e**, **3f**, **3i** и **3r** проявяват силен статистически значим инхибиторен ефект, в сравнение с контролата (чист *h*МАОВ). **3e** намалява ензимната активност с 50%, **3f** – с 70%, **3i** – с 55%, а **3r** – с 50%. Ефектите са близки до тези на Selegyline – класически *h*МАОВ инхибитор, който понижава активността на *h*МАОВ с 55%. Върху тази изоформа **3f** проявява по-изявен *h*МАОВ инхибиторен ефект от този на Selegyline. Върху *h*МАОА активността, серията **5a-5l** не проявява статистически значим инхибиторен ефект, в сравнение с контролата (чист *h*МАОА). Докато върху *h*МАОВ активността, само **5a** и **5c** проявяват изявен статистически значим инхибиторен ефект, в сравнение с контролата (чист *h*МАОВ), което ги прави селективни инхибитори спрямо МАОВ. И двете: **5a** и **5c** намаляват ензимната активност с 40%. Ефектите са близки до тези на Selegyline – класическия *h*МАОВ инхибитор, който понижава активността на *h*МАОВ с 55%.

От серия **3a-3r** – веществата **3a**, **3e**, **3j**, **3i**, **3n**, **3p**, **3q** проявяват статистически значим инхибиторен ефект (с 30%) върху активността на човешки рекомбинантен СУР3А4 изоформата, а от серия **5a-5l** – веществата **5a**, **5h**, **5i**, **5f** инхибират с 35% СУР3А4, спрямо контролата (чист СУР3А4). Ефектите са близки до тези на ketoconazole, класически СУР3А4 инхибитор, който намалява активността на СУР3А4 с 55%, спрямо контролата. При тези вещества има потенциален риск от възможни лекарствени взаимодействия с лекарства, субстрати на СУР3А4. Съединенията **3f**, **3i**, **3r** и **5c** могат да послужат като основа за разработване на обещаващи молекули за лечение на болестта на Паркинсон.

Форма на представяне: ДОКЛАД

ИН ВИТРО МОДЕЛИ И МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ СЪЕДИНЕНИЯ, С ПОТЕНЦИАЛ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Мартин Николаев Манов, 13 група, фк. № 11360

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф
доц. Деница Стефанова, дф

Научни консултанти: проф. Мая Георгиева, дф
Prof. Maria Frosini, PhD

Оксидативният стрес заема важно място в патогенезата на редица невродегенеративни заболявания, затова използването на вещества с изразени антиоксидантни свойства е един от подходите при проучването на нови невропротектори. Пирол-базираните производни са обещаващ клас съединения с разнообразни фармакологични ефекти, и потенциални невропротектори. N-пироллил хидразид-хидразоните имат доказана в предишни проучвания MAO-B инхибираща активност, която в комбинация с антиоксидантните свойства обуславя възможен ефект при невродегенеративни заболявания. Целта на настоящата дипломна работа е оценка на невропротективните свойства на новосинтезирани N-пироллил хидразид-хидразони, чрез използването на различни *in vitro* модели на невродегенеративна патология. Проследени бяха ефектите на 13 новосинтезирани съединения върху клетъчна линия SH-SY5Y при модели на увреждане с 6-OHDA и MPP+, както и количествено определяне на оксидативния стрес чрез цитофлуориметричен DCFA анализ.

Веществата **7b**, **9a**, **11**, **11b**, **12b** показват статистически значимо намаляване на цитотоксичността в модел на увреждане с 6-OHDA (200 μ M). При модела на увреждане с MPP+ (1.5 mM) нито едно от веществата не повлиява статистически значимо клетъчната жизнелост. С най-обещаващите съединения (**7b**, **9a**, **11**, **11b**, **11l**, **12b**) беше извършен цитофлуориметричен анализ на вътреклетъчното производство на свободни радикали. **7b**, **11b**, **12b** намаляват статистически значимо продукцията на свободни радикали спрямо контролата (6-OHDA, 200 μ M) – **7b** 70.7 %, **11b** 62.3 %, **12b** 56.13% . Анализът на ефектите върху клетъчния цикъл чрез поточна цитометрия показва, че **7b** намалява процентно клетките в суб-G₀-G₁ (апоптотични клетки) – 3.73 % спрямо 9.785 % при контролата с 6-OHDA.

В заключение, проведеното проучване показва, че N-пироллил хидразид-хидразоните (**7b**, **11**, **11b**, **12b**) проявяват антиоксидантно и невропротективно действие върху клетъчна линия SH-SY5Y при различни *in vitro* модели на невродегенеративни заболявания, което ги прави перспективни за следващи *in vitro* и *in vivo* фармакологични експерименти.

ДОКЛАД

IN VITRO ЕФЕКТИ НА ВОДНО-МЕТАНОЛНИ ЕКСТРАКТИ ОТ ЛИСТА И ЦВЕТНИ КОШНИЧКИ НА *ECHINOPS RITRO* L. ВЪРХУ ИЗОЛИРАНИ ПЛЪШИ ЧЕРНОДРОБНИ МИКРОЗОМИ И ХЕПАТОЦИТИ

Мартина Антонова Николаева, Фак. № 11 302

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: Проф. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Проф. Румяна Симеонова, дф

В настоящото проучване са проследени *in vitro* ефектите на лиофилизирани, 80% метанолни екстракти от листа и от цветни кошнички на *Echinops ritro* L., Asteraceae, в изолирани чернодробни микрозомите и в изолирани плъши хепатоцитите.

Чернодробните микрозомите са получени чрез диференциално центрофугиране, а хепатоцитите – чрез *in situ* двустепенна колагеназна перфузия.

Приложени самостоятелно, екстрактите от листа и от цветни кошнички (в концентрации 10µg/ml и 50µg/ml) не проявяват статистически значим хепатотоксичен и про-оксидантен ефекти върху микрозомите и хепатоцитите.

В условията на не-ензимно-индуцирана липидна пероксидация, върху чернодробните микрозомите, и двата екстракта (от листа и от цветовете) проявяват изявен концентрационно зависим, статистически значим антиоксидантен ефект.

Върху хепатоцитите, при модел на *tert*-бутил хидропероксид-индуциран оксидативен стрес, отново и двата екстракта проявяват концентрационно зависим, статистически значим хепатопротективен ефект, спрямо *tert*-бутил хидропероксида.

Ефектите им са най-изявени в най-високата концентрация 50µg/ml. Прави впечатление, че от двата екстракта, този, получен от цветни кошнички на *Echinops ritro*, проявява по-изявени хепатопротективни и антиоксидантни ефекти, в сравнение с екстракта, получен от листата.

Доказаните хепатопротективни и антиоксидантни ефекти на двата лиофилизирани екстракта, най-вероятно са свързани със способността им да стабилизират клетъчната мембрана от една страна и да улавят свободните кислородни форми (ROS) от друга. Разликата в ефектите на двата екстракта, най-вероятно се дължи на различен фитохимичен състав.

Форма на представяне: ДОКЛАД

ПРОУЧВАНЕ НА АНТИНЕОПЛАСТИЧНИЯ ЕФЕКТ НА ЕКСТРАКТ ОТ ПЕРИКАРПА НА *GARCINIA MANGOSTANA* - САМОСТОЯТЕЛНО ИЛИ В КОМБИНАЦИЯ С ПРЕЧИСТЕНА САПОНИНОВА СМЕС ОТ *CHENOPODIUM BONUS-HENRICUS* ПРИ MDA-MB-231 И MCF-7 КЛЕТКИ

Никола Светлинов Стоилов, Ф№ 11400

Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“

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

Магистърската теза е насочена към фитохимично охарактеризиране на комерсиален продукт мангостин (екстракт от перикарпа на *Garcinia mangostana*) (MNG) и детайлното му онкофармакологично охарактеризиране при самостоятелно приложение или във фиксирана комбинация с пречистена сапонинова смес от корените на *Chenopodium bonus-henricus* L.

(CBH) при клетъчни линии с произход от рак на гърдата.

UHPLC-HRMS анализът на MNG позволи да бъдат идентифицирани серия от пренилирани ксантони, в т.ч.: α -мангостин (основен компонент), 3-изомангостин, 1,7-дихидрокси-3-метокси-2-(3-метилбут-2-енил) ксантон, γ -мангостин, гартанин, 8-деоксигартанин, 1,3,7-трихидрокси-2,8-ди-(3-метилбут-2-енил)ксантон и 9-хидроксикалабаксантон.

MNG показва изразен цитотоксичен ефект при самостоятелно приложение след 72 ч., значително превъзхождащ антинеопластичния потенциал на CBH. Проучването на комбинационните ефекти на тестваните природни продукти [1:50] бе проведено по метода на Chou-Talalay. Бяха определени стойностите на комбинационните индекси (CI), индексите на дозова редукция (DRI), като същевременно бе направен изоболограмен анализ. При MDA-MB-231 клетките се отчете слабо изразен антагонизъм при IC₅₀, докато при еквиефективните концентрации, инхибиращи 75%, 90% и 95% от клетъчната жизненост бе отчетен синергизъм. При MCF-7 синергизъм бе също така налице, но само при концентрациите, асоциирани с 90% и 95% инхибиция. Тези данни очертават перспективата за по-задълбочено проучване на мангостина като потенциална интервенция при рак на гърдата и формулирането му в комбинация с CBH като възможен подход за солубилизиране и потенциране на активността на хидрофобните пренилирани ксантони.

Начин на представяне: ДОКЛАД

ИДЕНТИФИЦИРАНЕ НА ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ГЕННАТА ЕКСПРЕСИЯ В SH-SY5Y НЕВРОБЛАСТОМНИ КЛЕТКИ ПО МЕХАНИЗМА НА НЕВРОТОКСИКАНТА MPP+

Радица Божилова

Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология

Научни ръководители: гл. ас. Йордан Йорданов, дф

Научен консултант: д-р Томас Мор, PhD

Болестта на Паркинсон (БП) се характеризира с прогресивно намаляване на допаминергичните неврони, митохондрийна дисфункция и претоварване на клетъчната антиоксидантна защита. Въздействието на лекарства от различни фармакологични групи върху патогенетичните механизми на БП не е достатъчно проучено.

Целта на настоящото изследване е да се идентифицират лекарства, повлияващи процесите на дегенерация на допаминергични неврони в ин витро модел на БП.

Проведен е биоинформатичен анализ върху транскриптомни данни, получени чрез иРНК секвениране на диференцирани до допаминергичен фенотип SH-SY5Y клетки, третирани или не с невротоксиканта MPP+. Проведен е качествен контрол на суровите данни и РНК секвенциите са идентифицирани спрямо референтния човешки геном по алгоритъма за псевдонареждане с kallisto. След нормализиране и трансформация на данните е осъществен анализ на главните компоненти, диференциална генна експресия за анализ за вариация на генни сетове.

Резултатите от качествения контрол показват, че транскриптомните данни са с високо качество и подлежат на последващи анализи. Чрез метода за диференциална генна експресия е получен списък с гените с най-големи и най-статистически значими изменения, в сравнение с контролите. Анализът на вариация на генни сетове, проведен с получените по този начин данни, съпоставени с референтен генен сет с транскриптомни пертурбации, характерни за индивидуални лекарства показва, че статистически-значимо сходство в транскриптомните “отпечатъци” се наблюдава при естрадиол и метилпреднизолон.

Проведеният биоинформатичен анализ показва, че едновременният прием на естрогени и кортикостероиди би могъл да повлияе биологичните пътища, активирани при БП. Промените в генната експресия могат да бъдат както адаптивни, така и да доведат до патология, а характерът на посочените потенциални взаимодействия следва да бъде потвърден в последващи изследвания.

ДОКЛАД

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЦИТОТОКСИЧЕН И АНТИПРОЛИФЕРАТИВЕН ЕФЕКТ НА КОМБИНАЦИИ ОТ: ЕКСТРАКТИ ОТ *KIGELIA AFRICANA*, КАНАБИДИОЛ, МИЛТЕФОЗИН И ВОРИНОСТАТ ВЪРХУ МJ ЛИМФОМНИ КЛЕТКИ

Автор: Радостин Христов

Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“

Научни ръководители: проф. д-р Спиرو Константинов, дфн

доц. д-р Мая Захариева, дф

Научен консултант: доц. д-р Димитрина Желева-Димитрова, дф

Кожният Т-клетъчен лимфом (КТКЛ) е рядко злокачествено заболяване с предимно кожен тропизъм, което в значителна степен засяга качеството на живот на пациентите. Mucosis fungoides (MF) и левкемичният му вариант, синдромът на Sézary (SS), са най-важните подтипове на КТКЛ. Съвременните подходи за лечение зависят от стадия на заболяването и включват екстракорпоралната фотофереза при ограничено в кожата заболяване, а при пациенти в напреднал стадий се прилагат ретиноиди, хистондеацетилазни инхибитори и др. Невъзможността за излекуване на напреднала форма на MF, насочва към търсенето на нови антинеопластични средства и разработването на синергични лекарствени комбинации. Цел на настоящата разработка е да се изследва антинеопластичния ефект на набор от утвърдени лекарства (вориностат, канабидиол и милтефозин) и растителни екстракти (етанолов и метанолов екстракт от африканското дърво *Kigelia africana*).

За целта на проучването е използван *in vitro* модел на MF – MJ клетъчна линия, получена от периферната кръв на 50-годишен пациент с КТКЛ. Върху клетките се прилагат комбинации от посочените по-горе субстанции и екстракти, като се цели откриването на синергичен ефект. Определя се IC₅₀ чрез МТТ тест с последващо колориметрично измерване на абсорбцията на жълтата тетразолова сол МТТ до виолетов формазан под въздействието на дехидрогеназите на живите малигнени клетки. Данните се отчитат чрез софтуера GraphPad Prism. Следва третиране на MJ клетките с комбинации от описаните субстанции и отчитане на ефектите от взаимодействията между тях, чрез софтуера CompuSyn. Антиклоногенната активност на комбинацията с най-изявен синергизъм се отчита чрез CFU-тест, докато потенциалът ѝ да предизвиква апоптоза се оценява с оцветяване на клетъчните ядра с флуоресцентното багрило Hoechst. Фитохимичният анализ на екстрактите от *Kigelia africana* е направен по метода UHPLC-ESI-MS/MS.

Установен е синергичен ефект между метаноловия екстракт от кората на *Kigelia africana* и хистондеацетилазния инхибитор вориностат. Комбинацията потиска значително клоногенната активност на MJ клетки и индуцира апоптоза. От друга страна, комбинациите между канабидиол и милтефозин дават антагонистичен ефект, вероятно поради конкурентно таргетиране на общ сигнален път – PI3K-Akt. Фитохимичният скрининг на екстрактите от *Kigelia africana* дава информация за съдържанието на разнообразни вторични метаболити, сред които карбоциклични иридоиди и антрахинони.

Установяването на синергичен ефект между изследваните вориностат и екстракти от *Kigelia africana* би могло да проправи път за създаването на антинеопластична терапевтична комбинация, която да бъде по-ефикасна и безопасна от вече наличните алтернативи, особено при лечението на рядко заболяване с непосредствени медицински нужди, каквото е КТКЛ.

Доклад

***IN VITRO* НЕВРОПРОТЕКТИВЕН ЕФЕКТ И ОЦЕНКА НА МАОА/МАОВ ИНХИБИТОРНА АКТИВНОСТ НА ПИРОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ С ГАМА-АМИНОМАСЛЕНАТА КИСЕЛИНА И 5-АМИНОВАЛЕРИАНОВАТА КИСЕЛИНА**

Ралица Бориславова Борисова, фак. № 11 295

Катедра “Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

проф. Мая Георгиева, дф

Научен консултант: маг. фарм. Мартин Шарков

Целта на настоящото проучване е оценка на възможната МАОА/МАОВ инхибиторна активност на две серии пиролови производни (в концентрация 1µМ), класифицирани като производни на пиролкарбоксилните киселини получени при кондензация на 2,5-дикарбонилно съединение с гама-аминомаслената киселина (Серия Р-GABA) и с 5-аминовалериановата киселина (Серия Р-5AVA). Веществата с най-добра МАОА/МАОВ инхибиторна активност са оценени за възможен невропротективен ефект (в концентрация 100 µМ) при модел на 6-хидроксидопамин-индуцирана невротоксичност върху изолирани плъши мозъчни синаптозоми.

От двете серии, единствено едно вещество Р-GABA-3g проявява едновременно изявена МАОА и МАОВ инхибиторна активност – понижава статистически значимо МАОА с 40%, а МАОВ – с 45%, спрямо контролата (чистите ензими). Някои от веществата: Р-GABA-3a, Р-GABA-3d, Р-5AVA-3i и Р-5AVA-3j проявяват само МАОВ инхибиторна активност – като намаляват статистически значимо активността между 50%-60%, спрямо контролата (чист МАОВ). Класическите инхибитори: за МАОА – Chlorgyline и за МАОВ – Selegiline, намаляват съответната ензимна активност с 55%.

Върху изолираните плъши мозъчни синаптозоми, най-активните вещества Р-GABA-3g, GABA-3a, Р-GABA-3d, Р-5AVA-3i и Р-5AVA-3j проявяват и изявен статистически значим невропротективен ефект, като съхраняват синаптозомалната жизненост с 55-70%, а нивото на редуциран глутатион (GSH) – с 50-60%, спрямо токсичния агент.

Веществата са със слаба статистически значима невротоксичност, спрямо контролата (нетретирани синаптозоми), като намаляват синаптозомалната жизненост с 25-30%, а нивото на редуциран глутатион – с 30%, спрямо контролата.

Проявените невропротективни свойства на Р-GABA-3g, GABA-3a, Р-GABA-3d, Р-5AVA-3i и Р-5AVA-3j най-вероятно са свързани със способността им да инхибират основно МАОВ ензима, който катализира разграждането на 6-хидроксидопамина до токсични метаболити и реактивни кислородни форми (ROS).

Форма на представяне: ДОКЛАД

СИНТЕЗ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНА АКТИВНОСТ НА СУЛФОНИЛХИДРАЗОНОВИ ПРОИЗВОДНИ ПРИ РАК НА ГЪРДАТА

Теодора Росенова Татарова, фак. №11310

*Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология”
Фармацевтичен факултет – МУ – София*

Научни ръководители: Гл.ас. Росица Михайлова

Доц. Виолина Стоянова

Въпреки напредъка в диагностиката и лечението на рака на гърдата, проблемите, свързани с лекарствена резистентност и съпътстващата системна токсичност на конвенционалните химиотерапевтични средства, ограничават тяхното приложение. Предвид това, усилията на изследователите са насочени към търсенето на нови подходи за разработване на противотуморни средства с алтернативна структура и оптимизирани химични и биологични свойства, които биха подобрили клиничния отговор към химиотерапията.

Цел: Дизайн и химичен синтез на арилсулфонилхидразоновы съединения на базата на QRSA модели, получени въз основа на литературни данни за предикция на връзка “структура-активност”. Проучване на цитотоксичния потенциал на новосинтезираните съединения при *in vitro* туморни модели на хормоно-зависим (ER/PR+, MCF-7) и тройно-негативен карцином на млечната жлеза (TNBC, MDA-MB-231), спрямо нормални човешки ембрионални бъбречни клетки (HEK-293) с изчисляване на съответните индекси на селективност.

Резултати: Синтезирани са 9 нови сулфонилхидразоновы съединения, охарактеризирани с помощта на IR, MS, ¹H NMR и ¹³C NMR спектри. В цитотоксичното проучване са идентифицирани перспективни лидерни структури с висок антинеопластичен потенциал и туморна селективност. Получените резултатите биха могли да послужат като отправна точка за провеждане на по-задълбочени проучвания в областта на проблемни онкологични заболявания с ограничени възможности за ефективна високодозна химиотерапия.

Начин на представяне - орален доклад

ASSESSMENT OF NEUROPROTECTIVE ACTIVITY OF NEWLY SYNTHESIZED INDOLE DERIVATIVES IN SH-SY5Y NEURONAL CELLS

Maria Evangelou Fac.№ 826

Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology

Scientific supervisors: Prof. Virginia Tzankova, PhD

Assoc. Prof. Denitsa Stefanova, PhD

Scientific consultants: Senior Assist. Prof. Neda Anastasova, PhD

Oxidative stress is an important underlying mechanism in various neurological disorders, including neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's. The relationship between oxidative stress and neurodegeneration opens new avenues for the development of biologically active molecules with potent antioxidant and neuroprotective properties. Therefore, exploring the antioxidant potential of natural or synthetic compounds may serve as a valuable tool for achieving effective neuroprotection.

The present study aimed to evaluate the safety, antioxidant activity, and neuroprotective properties of a series of newly synthesized indole derivatives using a neuronal in vitro model. The antioxidant and neuroprotective effects of these compounds were assessed in human neuronal cells (SH-SY5Y) exposed to hydrogen peroxide-induced oxidative stress. The new compounds were tested at concentrations ranging 1 – 500 μM (24 h incubation period) and the corresponding IC_{50} values were calculated. The determined IC_{50} values of the tested compounds fell within the range of 61.01 – 181.20 μM . The less cytotoxic compounds were **1** (136.1 μM) and **4** (181.2). Only the compound **1** at concentrations of 1, 5 and 25 μM showed statistically significant antioxidant protection increasing the SH-SY5Y cell survival by 23 %, 39 % and 46 %, respectively, compared to H_2O_2 -treated group. All other tested substances showed no protective effects in the H_2O_2 -induced model of oxidative damage.

In conclusion, the newly synthesized indole derivative **1** bearing a 2,3-dihydroxy moiety exhibits a good safety profile and higher antioxidant activity. Therefore, it emerges as the most promising candidate for further studies of its beneficial pharmacological activities.

ORAL PRESENTATION

CYTOTOXICITY AND EFFECTS OF COMMERCIAL OTOTOPICAL QUINOLONES ON HEALTHY TYMPANIC MEMBRANE OF JUVENILE RABBITS

Niki Nicolopulu

Dept. of Pharmacology, Pharmacotherapy & Toxicology

Prof. I. Nikolova, MD, PhD

Commercial ototopical quinolones (levofloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin) were studied for cytotoxicity and effects of intact tympanic membrane in otherwise healthy juvenile rabbits. The cytotoxic activity of studied antibiotics on the mouse fibroblast cell line L929 was studied using a standard MTT-dye reduction assay for cell viability. Levofloxacin was identified as non-cytotoxic [mean reduction of cell viability = $4.5\% \pm 1.4$ (SD)]. Moxifloxacin induced mild cytotoxicity [mean reduction of cell viability = $14.3\% \pm 5.6$ (SD)]. The most cytotoxic potential among tested quinolones was observed in cell lines treated with ciprofloxacin [mean reduction of cell viability = $29.8\% \pm 4.5$ (SD)]. Ciprofloxacin acted cytotoxic against tested cell lines in a dose-dependent manner. The integrity, opacity, and vascularization of tympanic membranes were studied in vivo. Nine Californian white rabbits were randomized to 3 groups (3/group), with one ear receiving otic instillation of antibiotic at standard clinical concentrations and the contralateral ear receiving saline, 4 drops twice daily for 5 days. An otoscopy was performed at the end of the experiment and 48 hours later. No changes in tympanic membrane integrity and vascularization were seen in control ears treated with saline or antibiotic-treated ears. White precipitates were viewed on the surface of the tympanic membranes of antibiotic-treated ears, particularly in those treated with ciprofloxacin. Tympanic membrane irregularities were observed at the end of treatment and two days later.

Oral presentation

SYSTEMIC EFFECTS OF EYE DROPS CONTAINING TIMOLOL

Solon Pavlos Filis

Dept. of Pharmacology, Pharmacotherapy & Toxicology

Prof. I. Nikolova, MD, PhD

Ophthalmic topical medications are highly concentrated and are often inadvertently absorbed systemically due to the passage of medication through the nasolacrimal duct into the highly vascular nasal mucosa. The systemic absorption is rapid and often comparable to parenteral drug administration. Depending on the condition being treated, they may contain steroids, antihistamines, sympathomimetics, beta blockers, cholinergic agents, prostaglandins analogs, carbonic anhydrase inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antibiotics, antifungals, or topical anesthetics. Due to the frequent use of eye drops, it is important to be familiar with these medications' potential systemic side effects. Glaucoma is one of the main causes of blindness. The most significant role in the regulation of function of the ocular vascular system is played by α - and β -adrenergic receptors. Beta-blockers are the medications most frequently used to treat progressive damage to the optic nerve. We studied three commercially available timolol-containing antiglaucoma drugs for cytotoxicity potential and systemic effects on the cardiovascular system in nine 9-month-old Wistar rats. The studied drugs decreased cell survival in a dose-dependent manner. A nonsignificant reduction in blood pressure and heart rate was observed 30 min to 1 h post-instillation.

Oral presentation

TEE TREE OIL-INDUCED CONTACT DERMATITIS IN GUINEA PIG

Hristos Docuzis

Dept. of Pharmacology, Pharmacotherapy & Toxicology

Prof. I. Nikolova, MD, PhD

Contact allergy is an acquired immunological disorder characterized by delayed-type hypersensitivity to environmental, low molecular weight, organic chemicals, or metal ions. Contact allergens are predominantly low molecular weight chemicals and more than 4,900 chemical compounds have been classified as potential contact allergens. Contact dermatitis can be defined as an inflammatory skin condition, usually eczematous in nature, induced by exposure to an external irritant or allergen. Allergic contact dermatitis (ACD) and irritant contact dermatitis (ICD) are distinct entities. Fragrance substances are a frequent cause of contact allergy and more than 120 fragrance substances used in cosmetics have skin sensitizing properties. Among these, 26 fragrance contact allergens are mandatory to label cosmetics within the EU. We studied the cytotoxicity of Melaleuca alternifolia leaf oil and its potential to induce skin irritation or sensitization in Guinea pigs. Melaleuca alternifolia leaf oil has cytotoxic potential and acts as a strong irritant and sensitizer.

Oral presentation

EFFECTS OF DOUBLE LOADED WITH DOXORUBICIN AND CANNABIDIOL POLYMERIC MICELLES ON LYMPHOMA AND CARCINOBLAST CELLS

Nikolaos Kazianis Fac. № 789

Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology

Scientific supervisors: Prof. Virginia Tzankova, PhD

Assoc. Prof. Denitsa Stefanova, PhD

Scientific consultants: Assist. Prof. Lyubomira Radeva

The use of biocompatible and biodegradable drug carriers is a promising approach for safe and efficient drug-delivery applications. Moreover, this is extremely important for certain drugs with severe to moderate myocardial and vascular toxicity, such as chemotherapy agents. Doxorubicin (Dox) is a potent and broad – spectrum anthracycline antibiotic and chemotherapeutic agent, nevertheless its dose dependent myocardial toxicity and the development of multi drug resistance (MDR) severely limits its clinical application. The toxicity of doxorubicin is closely associated with its metabolic transformation and the generation of reactive oxygen species (ROS).

One approach to overcome these issues is the co-loading of Dox and substances from natural origin in drug-delivery systems, aimed to improve its safety profile and increase its efficacy. Cannabidiol (CBD), is the most abundant phyto cannabinoid that's isolated from the Cannabis family plants. CBD possesses diverse pharmacological activities; in this study we will delve into its cardioprotective action. The present study aims to establish the effects of Dox and CBD double loaded in nanoscale micelle drug-delivery system on cardio blast cell line H9c2 and lymphoma cell line L5178Y. Triblock copolymers of poly (ethylene oxide) and poly (propylene oxide) (Pluronic P123 and Pluronic F127) were used as micellar carriers. The micelle's size is below 50 nm, and they have a high degree of Dox and CBD loading. Treatment of cardio blast cells with the micellar system was done for 24 h and it resulted in reduced cardiotoxicity in comparison to reference solutions of the both non loaded drugs at the same concentrations. Additionally, the treatment of L5178Y rat lymphoma cell line was conducted for 72 h and resulted in increased cytotoxic effect of Dox.

Concluding, the experimental data we obtained, indicate that the simultaneous delivery of Dox with CBD through a micellar system enables anthracycline's cytotoxic activity in lymphoma cells while reducing cardiac toxicity of cardio blast cells line.

ORAL PRESENTATION



**КАТЕДРА
„ФАРМАКОГНОЗИЯ”**

ФИТОХИМИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ВИДОВЕ ОТ РОД *CECROPIA*

Аделина Велкова

Катедра по Фармакогнозия

Научни ръководители: Проф. Илиана Йонкова, дфн

Гл. ас. Янчо Зарев, дф

Род *Cecropia* се състои от 61 вида, разпространени в Латинска Америка, най-вече в Бразилия. Този род се състои от бързо растящи дървета, които принадлежат на семейство *Urticaceae*. Обект на настоящото изследване са видовете: *Cecropia insignis*, *Cecropia longipes*, *Cecropia obtusifolia*, *Cecropia peltata*, *Cecropia hispidissima*, *Cecropia heterochroma*.

Видовете от род *Cecropia* са слабо проучени. Някои представители от този род се използват широко в страните от Латинска Америка, като се използва водна запарка (основно от листата на растението), прилагана при диабет, хипертония, респираторни заболявания и възпаления. Фармакологичните изследвания върху видовете от род *Cecropia* са базирани основно на съдържащите се в тях фенолни киселини, флавоноиди и тритерпеноиди, които са проучени в най-слаба степен.

Цел на настоящото проучване е сравнителен LC/MS анализ по отношение на фенолни производни, съдържащи се в листа от *C. insignis*, *C. longipes*, *C. obtusifolia*, *C. peltata*, *C. hispidissima* и *C. heterochroma*.

Метанолови екстракти от листа на горепосочените видове *Cecropia*, са подложени на хроматографско разделяне върху сорбент Diaion® HP-20 и елуиране с 30%, 50% и 90% метанол. Получените фракции от всеки вид са подложени на LC-HRESI-MS анализ.

Доминиращият флавоноид в почти всички видове *Cecropia* е кверцетин, като в *C. longipes*, съдържанието му значително надминава всички други флавоноиди. *C. obtusifolia* и *C. hispidissima* показват най-разнообразен флавоноиден профил, с по-балансирано разпределение, за разлика от други видове, които са склонни към един доминиращ първичен флавоноид.

ДОКЛАД

ФИТОХИМИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА НАДЗЕМНИ ЧАСТИ ОТ *ASTRAGALUS AITOSENSIS* L.

Бетина Годорова

Катедра по Фармакогнозия

Научни ръководители: Проф. Илиана Йонкова, дфн

Гл. ас. Янчо Зарев, дф

A. aitosensis (Fabaceae) е ендемичен вид за България, познат със съдържанието си на флавоноиди, тритерпени и полизахариди, използван в традиционната народна медицина за лечение на бъбречни заболявания, хипертония и като противовъзпалително средство. Редица видове от род *Astragalus* са изследвани, като показват разнообразна фармакологична активност, а именно: антиоксидантна, противовъзпалителна, имуномодулираща, противотуморна, кардиопротективна, антидиабетна и др, дължащи се главно на съдържащите се в тях флавоноиди, сапонини и полизахариди. Видът *A. aitosensis* е слабо проучен, което представлява предпоставка за провеждане на по-задълбочени изследвания.

Цел на настоящото фитохимичното проучване е изолиране на фенолни производни съдържащи се в надземните части на *A. aitosensis*. Тоталният 80% MeOH екстракт бе фракциониран чрез течна/течна екстракция при промяна на рН стойностите. Последваща колонна хроматография върху Polyamide СС6 и разделяне на получените фракции чрез полу-препаративна HPLC хроматография доведе до изолирането на четири съединения. Съединенията са идентифицирани чрез спектрални методи за анализ (едномерни ¹H NMR, двумерни COSY, HSQC, HMBC ЯМР експерименти и мас спектрален анализ HR-ESI-MS) като: метил (2*E*) 3-[2-(4-хидрокси-3-метоксифенил)-3-(хидроксиметил)-2,3-дихидро-1-бензофуран-5-ил]проп-2-еноат, метил (2*E*) 3-((6*aS*,11*aR*)-3-хидрокси-4-метокси-6*a*,11*a*-дихидро-6*H*-бензофуоро[3,2-*c*]хромен-8-ил) проп-2-еноат, спикатолигнан Б и маакианин 3-*O*-β-D-глюкопиранозид. Съединенията се докладват за пръв път от вида.

ДОКЛАД

ФЛАВОНОИДИ В *ASTRAGALUS GLYCYPHYLLOS* L. (FABACEAE)

Автор: Венеция Бадинска

Катедра по Фармакогнозия

Научни ръководители: проф. Илина Кръстева, дфн

Prof. Franz Bucar, PhD

Изследванията върху видове от род *Astragalus* L., разпространени в българската флора, датират от 80-те години на миналия век. Идентифицирани са предимно флавоноиди и пентациклични тритерпенови сапонини. Установено е, че някои от тях проявяват антиоксидантна, противотуморна, хепато- и невропротективна активност. *Astragalus glycyphyllos* (сладколистен клин) е най-широко използваният вид в българската народна медицина като диуретично, противовъзпалително и антихипертензивно средство. В предишни проучвания частично е установен химичният състав на *A. glycyphyllos*, като са идентифицирани флавоноиди и тритерпенови сапонини.

В продължение на фитохимичните изследвания върху надземната част на растението след колонно хроматографско пречистване и разделяне са получени богати на флавоноиди фракции, които са анализирани чрез ВЕТХ/МС и сравняване със стандартни вещества. Доказани са две нови за вида съединения (алангифлавозид и алцесефолизид), както и три известни (мауритианин, хиперозид и рутин). Чрез твърдо-фазова екстракция, колонна хроматография и ВЕТХ е изолиран тетрагликозид на кверцетин, означен като AGO-Q2. Структурата му е определена с помощта на HRESIMS, ¹H, ¹³C-ЯМР, COSY, HSQC и HMBC като кверцетин-3-О-[β-глюкопиранозил-(1→2)-[α-рамнопиранозил-(1→6)]-β-галактопиранозил]-7-О-β-глюкопиранозид. Флавоноидът е ново природно съединение.

Начин на представяне: Доклад

ФИТОХИМИЧНО ПРОФИЛИРАНЕ И БИОЛОГИЧНА АКТИВНОСТ НА *HELICHRYSUM ITALICUM* SSP. *ITALICUM* (ROTH) G. DON (ASTERACEAE)

Десислава Стоянова Кръстева

Катедра Фармакогнозия

Научни ръководители: доц. Димитрина Желева- Димитрова дф
доц. Ренета Гевренова дф

Целта на настоящата работа е да се изследва фитохимичния профил на 80% метанолен екстракт от надземни части на *Helichrysum italicum* ssp. *italicum* (Roth) G. Don (Asteraceae), фокусирайки се върху пренилираните флороглуцинолови α -пирони и кафеилхексаровите киселнини, както и установяване антиоксидантния и ензим инхибиторен потенциал.

Фитохимичният анализ е проведен с ултра високо-ефективна течна хроматография, комбинирана с Орбитрап високоразделителна мас спектрометрия (UHPLC-HRMS). Идентифицирането или определянето на предварителната структура на вторичните метаболити е на базата на точните маси, MS/MS спектрите, относителния интензитет на фрагментните йони, елементния състав и сравнение с референтни стандарти и литературни данни. Антиоксидантната активност на изследвания екстракт 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 към холинестерази, тирозиназа, α -амилаза, α -глюкозидаза и липаза.

Метаболитният профил на изследвания екстракт се характеризира с наличието на 32 флороглуцинолови- α -пирони и 17 производни на кафеилхексаровата киселина. В допълнение са установени и фенолни киселини и флавоноиди. Предложени са механизми за фрагментация на четири подкласа хетеродимерни пирони и кафеилхексарови киселини. Наблюдават се значителни радикал-улавяща способност (110.33 ± 3.47 и 234.70 ± 5.21 mgTE/g за DPPH и ABTS) и редуцираща активност (354.23 ± 17.51 и 210.24 ± 8.68 mg TE/g за CUPRAC и FRAP). Получените резултати показват, че екстрактът има сравнително висока ацетилхолинестеразна (1.64 ± 0.09 mg GALAE/g) и ниска бутирилхолинестеразна (0.11 ± 0.02 mg GALAE/g) инхибиторна активност. Получените резултати демонстрират добра селективност на *H. italicum* спрямо ацетилхолинестеразата.

В заключение, представеното изследване разширява познанията ни за *H. italicum*, подчертавайки вида, като богат източник на пренилираните флороглуцинолови α -пирони и кафеилхексарови киселнини.

Начин на представяне - доклад

ФИТОХИМИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ЛИСТА ОТ *CECROPIA LONGIPES*

Катерина Александрова

Катедра по Фармакогнозия

Научен ръководител: Проф. Илиана Йонкова, дфн

Гл. ас. Янчо Зарев, дф

Cecropia longipes (Urticaceae) е бързо растящо двудомно дърво, широко разпространено в тропическите и субтропичните дъждовни гори от Мексико до Централна и Южна Америка под 2600 м. Видовете от род *Cecropia* са слабо проучени, като фокуса на повечето фитохимични и фармакологични изследвания, докладвани в литературата, е върху фенолни производни от екстракти от листа. Някои видове от този род се използват широко в страните от Латинска Америка, при диабет, хипертония, респираторни заболявания и възпаления. Основно фармакологичните изследвания върху видовете от род *Cecropia* са базирани на съдържащите се в тях фенолни киселини, флавоноиди и тритерпеноиди, които са в най-слаба степен проучени. Обект на настоящото изследване е непроучения вид от род *Cecropia*, *C. longipes* срещащ се предимно в Панама.

Целта на фитохимичното проучване са терпенови производни съдържащи се в лисата от *C. longipes*. От тотален 70% MeOH екстракт използвайки поредица от хроматографски техники за разделяне и пречистване като, колонна хроматография, флаш хроматографско фракциониране (Reveleris® X2) и полупрепаративна HPLC са изолирани два пентациклични тритерпенови сапогенина. Използвайки спектрални методи за анализ (едномерни ¹H NMR, ¹³C NMR, двумерни COSY, HSQC, HMBC ЯМР експерименти и мас спектрален анализ HR-ESI-MS) са идентифицирани следните съединения: 1 α ,3 β ,23-трихидрокси-олеан-12-ен-28-олова киселина и 2 α ,3 β ,19 α ,23-тетрахидрокси-урс-12-ен-28-олова киселина (19- α хидроксиазиатова киселина). Съединенията се докладват за пръв път от вида.

ДОКЛАД

ИЗОЛИРАНЕ НА ЦИКЛОАРТАНОВИ САПОНИНИ ОТ КОРЕН ОТ *ASTRAGALUS AITOSENSIS* L.

Симона Николова

Катедра по Фармакогнозия

Научни ръководители: проф. Илиана Йонкова, дфн
гл. ас. Янчо Зарев, дф

Astragalus aitosensis принадлежи към семейство Fabaceae и е ендемичен вид за България. Известно е още под името "генгер" и е многогодишно тревисто растение. Фитохимичният състав на растението не е напълно проучен. Основни групи вещества характерни за вида са флавоноиди, сапонини и феноли, като корените на вида са основния източник на тритерпенови сапонини производни на циклоастратегенола. От надземните части са изолирани метаболити основно от групата на флавоноидите.

Цел на настоящото изследване е фитохимично проучване и изолиране на **сапогенини** от корените на диворастящ вид *A. aitosensis*.

След хроматографско пречистване чрез флаш хроматография (Reveleris X2) на тотален дихлорметан/метанолов екстракт са получени фракции, подложени на допълнително пречистване, използвайки разнообразни хроматографски методи. След многократно ре-хроматографиране е изолирано чисто вещество.

Данните от LC-HRESI-MS анализа на изолираното съединение показват наличие на протониран молекулен йон с m/z 489.3544 $[M + H]^+$ (изч. 489.3574) и брутна формула $C_{30}H_{49}O_5$. За пълното изясняване структурата на изолираното съединение бяха проведени и едномерни 1H NMR и двумерни COSY, HSQC, HMBC ЯМР експерименти. Анализът на спектралните данни доведе до определяне на структурата като циклоартанов сапогенин - циклопикнантогенин. Съединението се изолира за пръв път от вида.

ДОКЛАД

PRODUCTION OF PHENOLIC COMPOUNDS IN *IN VITRO* SUSPENSION AND CALLUS CULTURES OF *ASTRAGALUS MISSOURIENSIS* (Nutt.)

Evangelia Lekka

Department of pharmacognosy

Scientific Supervisor: Prof. Iliana Ionkova, DSci

Astragalus missouriensis Nutt. is a species of flowering plant in the legume family known by the common name Missouri milkvetch. It is native to central North America, where it is common and widespread. The medicinal use of *Astragalus* species dates back over 1000 years.

The aim of the present study was to establish *in vitro* suspension and callus cultures of *A. missouriensis* and determine the amount of phenols by means of LC-HRESI-MS.

Callus cultures were derived when 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 and were used for induction of suspension cultures when cultivated in liquid medium.

The 80% methanol extracts from both callus and suspension cultures were fractionated by liquid/liquid extraction to obtain the ethyl acetate fractions potentially rich of phenolic compounds.

Each of the fractions obtained from the *in vitro* cultures of *A. missouriensis* were subjected to LC-HRESI-MS analysis. The total amounts of phenol derivatives detected in the samples were calculated based on quercetin calibration model. In addition, during LC-HRESI-MS analysis from the extract of suspension cultures were detected some flavonoids such as naringenin, hesperetin and isoliquiritigenin. The highest amount of phenols was detected within suspension cultures 230.33 µg/g DW, while the amount in the callus was 115.01 µg/g DW.

ORAL PRESENTATION

Induction of flavonoid biosynthesis in *IN VITRO* CULTURES OF *GYPSOPHILA ALTISSIMA* (CARYOPHYLLACEAE)

Evgenia Faitatziadou

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 productions of natural substances. Therefore, cultured cells rather than plants are a possible alternative production method. The aim was to establish of *in vitro* cultures of *Gypsophila altissima*, grown on modified nutrition media, and to quantify total flavonoids and differentiated glycosides content, accumulated in each *in vitro* culture. Seeds of the plant were germinated aseptically and transferred to standard MS culture media to form shoots. Explants from several parts of large intact shoots were used to form callus. Actively growing calli were transferred to liquid medium for establish of suspension cultures. In all *in vitro* cultures the quantity of flavonoids was determined in total extracts by means of optimised HPLC – UV analysis.

Previously established callus and suspension *in vitro* cultures of *Gypsophila altissima* showed that the highest amount of biomass (0.55 ± 0.04) of the plant cells when cultivated on modified MS medium, supplemented with kinetin 2 mg/L, IAA 5mg/L, 2.4-D 5 mg/L and casein 1 g/L (G48). For induction of flavonoid biosynthesis are used two different medium – G48 + Mg²⁺ and G48+ Ca²⁺. Total flavonoids were the highest (3.6504 mg/g DW) for the callus, grown on G48+Mg²⁺, and the lowest (0.5163 mg/g DW) in suspension, grown on G48+Mg²⁺. The highest saponarin content was found in calli developed on G48+Ca²⁺ (0.7392 mg/g DW) and there was no saponarin, accumulated in calli developed on G48+Mg²⁺. Calli developed on G48+Ca²⁺ had the highest amount of rutin (0.0445 mg/g DW), and the lowest was in calli developed on G48+Ca²⁺ (0.0031 mg/g DW). Apigenin and kaempferol derivatives were both the largest amount in calli developed on G48+Mg²⁺ (1.8887 and 1.7201 mg/g DW, resp.). Total flavonoid aglycones were produced in the highest amount in the same culture (3.6088 mg/g DW). Total flavonoid glycosides were the highest in calli developed on G48+Ca²⁺ (0.7423 mg/g DW).

Report: Oral presentation

COMPARATIVE ANALYSIS OF SAPONIN CONTENT IN HAIRY ROOTS AND NATIVE ROOTS OF *ASTRAGALUS* *MEMBRANACEUS* (Fisch.)

Georgios Beletsioti

Department of pharmacognosy

Scientific Supervisors: Prof. Iliana Ionkova, DSci

Astragalus membranaceus (Fisch.) is a endemic plant of the Fabaceae family for East Asia. Astragalus root is a very old and well-known drug in traditional Chinese medicine. It is officially listed in the Chinese Pharmacopoeia and used mainly as a tonic and for treatment of nephritis and diabetes, but it is also used as immune stimulant, antioxidant, anticancer, and expectorant. The interest in this species is due to its high saponin content.

The aim of the present study is to establish *in vitro* hairy roots culture of *A. membranaceus*, determine the amount of saponins astragaloside I, II and IV by means of LC-HRESI-MS and compare it with native roots.

Hairy roots were established after genetic transformation of leaves from *in vitro* shoot cultures of *A. membranaceus* using *Agrobacterium rhizogenes* strain LBA 940. The biomass concentration showed a high final density above 17 g dry roots per liter medium for 35 days of culturing. The total 80% methanol extracts obtained from both *in vitro* and native sources of *A. membranaceus* were fractionated by solid phase extraction with C-18 cartridges to obtain the ethyl acetate and methanol fractions. Each of the fractions were subjected to comparative LC-HRESI-MS analysis. The quantification of saponins in the samples was achieved through the utilization of calibration models, facilitating a comparative analysis between native and *in vitro* cultures. The greatest concentration of astragaloside I (0.79 mg/g DW), astragaloside II (0.90 mg/g DW), and astragaloside IV (0.11 mg/g DW), was observed in the hairy roots culture. In contrast, the native roots of *A. membranaceus* displayed significantly lower levels of astragaloside I (0.09 mg/g DW), astragaloside II (0.05 mg/g DW), and astragaloside IV (0.05 mg/g DW). These findings underscore the potential of *in vitro* hairy roots cultures as viable alternative source for the commercial production of astragalosides while also playing a role contributing to the preservation of biological diversity.

ORAL PRESENTATION

PRODUCTION OF CYCLOARTANE TYPE SAPONINS IN *IN VITRO* SHOOTS OF *ASTRAGALUS PENDULIFLORUS* (Lam.)

Iliana Dimoka

Department of pharmacognosy

Scientific Supervisor: Prof. Iliana Ionkova, DSci

Astragalus penduliflorus, a member of the Fabaceae family, possesses a phytochemical profile characterized by flavonoids (quercetin, kaempferol, isorhamnetin), saponins, polysaccharides, and astragalosides. This species may also contain amino acids, alkaloids, and astragalins. The saponins and polysaccharides in *Astragalus* are associated with immune modulation and anti-inflammatory properties. The presence of astragalosides underscores its potential health benefits, including immune support and anti-inflammatory effects. Cultivating *A. penduliflorus in vitro* could provide controlled growth and production of standardized plant material for research, potentially unlocking its valuable phytochemical properties for medicinal or industrial applications.

The aim of the present study was to establish *in vitro* shoot cultures of *A. penduliflorus* and determine the amount of cycloartane type saponins astragaloside I, II and IV by means of LC-HRESI-MS.

Shoot cultures were derived from sterilized seeds when grown on MS medium and achieve growth index of 0.25 ± 0.03 . The 80% methanol total extract was subjected to LC-HRESI-MS analysis and quantification of saponins in the samples was achieved by building calibration models using astragaloside I, II and IV. Based on calibration equation formula astragaloside I (0.31 mg/g DW) was described as the most dominant cycloartane saponin, followed by astragaloside II with (0.30 mg/g DW) and astragaloside IV (0.17 mg/g DW).

ORAL PRESENTATION



**КАТЕДРА
«ФАРМАЦЕВТИЧНА ХИМИЯ»**

СИНТЕЗ, ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ И ОПРЕДЕЛЯНЕ НА АНТИОКСИДАНТНА И MAO-B ИНХИБИТОРНА АКТИВНОСТИ НА НОВИ ХИДРАЗИД-ХИДРАЗОНОВИ ПРОИЗВОДНИ НА ПИРОЛА

Валентин Евгениев Карачобанов

Катедра Фармацевтична химия

Научни ръководители: Проф. Мая Боянова Георгиева, дф

Ас. Емилио Викторов Матеев

Пиролът е петатомно азотсъдържащо хетероциклено органично съединение с голямо значение за съвременната фармацевтична наука. Едни от най-перспективните пирол-съдържащи молекули, чието значение за науката нараства, са пирол-базираните хидразид-хидразони. Съединения от тази група демонстрират добър антиоксидантен потенциал и инхибиторна активност спрямо ензима моноаминооксидаза тип В (MAO-B).

Ензимът моноаминооксидаза (MAO) участва в метаболитните реакции на окислително дезаминиране на моноаминните невромедиатори в ЦНС. Повишената активност на ензима MAO и конкретно на изоформата MAO-B се свързва с повишен риск от развитието на невродегенеративни заболявания. Във връзка с това, MAO-B инхибиторите представляват добра перспектива в терапията на невродегенеративните заболявания.

Оксидативният стрес е състояние на нарушен баланс между продукцията и обезвреждането на реактивни кислородни форми (ROS). ROS се генерират като резултат от физиологичните аеробни метаболитни процеси, но съществуват редица фактори, които увеличават продукцията им и предизвикват оксидативен стрес. Особено уязвим и чувствителен към оксидативен стрес е главният мозък - органът с най-висока аеробна метаболитна активност в човешкия организъм. Оксидативният стрес в ЦНС и конкретно в главния мозък участва в патогенезата на невродегенеративни заболявания като болест на Алцхаймер (AD), болест на Паркинсон (PD), болест на Хънтингтън (HD) и амиотрофична латерална склероза (ALS).

Изложените факти доведоха до получаването на серия нови пирол-съдържащи хидразид-хидразони, тяхното охарактеризиране и определяне на антиоксидантната и MAO-B инхибиторната им активност. В допълнение бе извършена виртуална оценка на фармакокинетичните им свойства с помощта на програмата QikProp.

хидразид-хидразона. Новосинтезираните съединения са напълно охарактеризирани и е извършено виртуално прогнозиране на фармакокинетичните им параметри

Резултатите от проведеното *in vitro* изпитване за MAO-B инхибиторна активност показват, че хидразидът VН0 и хидразид-хидразонът VН1 притежават статистически значим MAO-B инхибиторен потенциал. В проведените *in vitro* тестове за радикал-свързваща активност чрез ABTS и DPPH, съединението, показващо най-голям радикал-свързващ потенциал, е хидразидът VН0, с радикал-свързваща активност сравнима с тази на използвания като стандарт Trolox.

ВИСОКОЕФЕКТИВНО ТЕЧНО ХРОМАТОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ НА АЛФА-ЛИПОВА КИСЕЛИНА В НОВИ НАНОРАЗМЕРНИ СИСТЕМИ

Диляна Иванова Славчева, фак. № 11287

Катедра „Фармацевтична химия“

Научни ръководители: Доц. Иванка Пенчева, дф

Проф. Красимира Йончева, дфн

Алфа-липоевата киселина е активно вещество с доказани антиоксидантни свойства. Освен това, алфа-липоевата киселина е свързана с клетъчното усвояване на глюкоза, поради което се прилага при лечение на симптомите на периферна диабетна полиневропатия. Независимо от изброените фармакологични ефекти, липоевата киселина се характеризира с ниска химична стабилност, което налага внимателен подбор на типа на изготвяните лекарствени форми и условията по време на приготвяне и съхранение. Един от съвременните подходи за подобряване на лекарствената стабилност е включването на нестабилни вещества в наноразмерни системи.

В настоящата дипломна работа е разработен високоефективно течно хроматографски тест за идентифициране и количествено определяне на алфа-липоева киселина – чиста субстанция и включена в наноразмерни системи. За целите на проучването алфа-липоевата киселина е енкапсулирана в съполимерни мицели, изградени от триблокови съполимери на поли(етиленов оксид) и поли(пропиленов оксид). Подбрани са подходящи хроматографски условия – колона, температура, скорост и състав на подвижната фаза. Аналитичната процедура е валидирана чрез определяне на аналитични и хроматографски параметри – специфичност, прецизност, линейност, точност, предел на откриваемост, предел на количествено определяне, както и тест за надеждност на системата. Разработеният метод е приложен за изследване на химичната стабилност на неенкапсулирана и енкапсулирана в съполимерни мицели алфа-липоева киселина. Установено е, че при съхранение при 4°C в продължение на 7 дена, концентрацията на неенкапсулираното вещество във воден разтвор намалява под предела на количественото определяне, докато концентрацията на включеното в мицелите вещество остава непроменена при същите условия (98.35 %). При провеждане на стрес тест посредством светлинно въздействие включването на веществото в полимерните наноразмерни мицели също води до стабилизиране - регистрираната концентрация на алфа-липоевата киселина е 73 %, докато неенкапсулираното вещество се разгражда напълно.

Начин на представяне: ДОКЛАД

РАЗРАБОТВАНЕ С ПОСЛЕДВАЩО ВАЛИДИРАНЕ НА HPLC МЕТОД ЗА ИДЕНТИФИЦИРАНЕ И КОЛИЧЕСТВЕНО ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ХОЛИН В ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ

Ребека Венцеславова Русева ф. № 11197

Катедра: „Фармацевтична химия“

Научни ръководители: Проф. Лили Пейкова, дф

Ас. Александрина Матеева

Черният дроб е най-големият орган в човешкия организъм с тегло около 1500гр (2% от телесното тегло). Той има стратегическо място в съдовата система и получава венозна кръв от вратната вена, която дренира стомаха, панкреаса, слезката, тънкото и дебелото черво. С тази си позиция черния дроб играе ключова роля в усвояването на хранителните вещества, резорбирани от лумена на тънкото черво, в складирането на витамини и желязо, в “изчистването” на кръвта от вредни субстанции, бактерии и паразити, попаднали от храносмилателния тракт, както и в извършването на много други функции, свързани с хомеостазата на вътрешната среда на организма.

Холинът е необходим за добрата нервна проводимост в ЦНС (централната нервна система), тъй като е предшественик на ацетилхолина (ACh). Холинът също е необходим за регулиране на жлъчния мехур, функцията на черния дроб и образуването на лецитин (ключов липид). Това съединение също така подпомага метаболизма на мазнините и холестерола и предотвратява прекомерното натрупване на мазнини в черния дроб. Холинът се използва за смекчаване на ефектите от паркинсонизъм и тардивна дискинезия. Недостигът на холин може да доведе до прекомерно натрупване на мазнини в черния дроб, високо кръвно налягане, стомашни язви, бъбречна и чернодробна дисфункция и забавен растеж.

ДОКЛАД

РАЗРАБОТВАНЕ НА RP-HPLC МЕТОД ЗА АНАЛИЗ НА PARACETAMOL, LEVOFLOXACIN И BROMHEXINE САМОСТОЯТЕЛНО, В СМЕС И В ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Цветелина Иванова Василева фак. № 11298

Катедра: „Фармацевтична химия“

**Научни ръководители: Проф. Лили Пейкова, дф
Ас. Александрина Матеева**

Вирусите са малки инфекциозни частици. Изградени са от нуклеинова киселина – ДНК или РНК и протеинова обвивка, наречена капсид. Те не могат да се размножават сами - възпроизвеждат се, като инфектират клетки гостоприемници, които използват за създаването на нови вируси. Причиняват заболявания при хора, животни и дори растения. Вирусните инфекции се разпространяват по въздушно-капков път, парентерално или чрез храната бързо, което води до възникването на епидемии. Антибиотиците нямат ефект срещу вирусите. Това са лекарства, които намаляват способността на грипните вируси да се възпроизвеждат. Целта на съвременните антивирусни лекарства е да се идентифицират вирусни протеини или части от тях, които могат да бъдат деактивирани. Ваксините, които създават доживотен имунитет, също могат да предотвратят някои вирусни инфекции.

Терапията на вирусните инфекции много често е симптоматична и включва лекарствени вещества за повлияване на повишена телесна температура и кашлица, като участват съответно антипиретици (Paracetamol, Acetylsalicylic acid, Ibuprofen, Metamizole) и муколитици (Bromhexine, Ambroxol, Guiafenesin). Вирусните инфекции могат да доведат до бактериални усложнения - възникналите вторичните бактериални инфекции обикновено се свързват с предишни или съпътстващи респираторни вирусни инфекции. Те увреждат респираторните дихателни пътища, както и вродения и придобития имунен отговор. Това осигурява благоприятна среда за бактериален растеж, прилепване и улеснява инвазията в здрави места на респираторния тракт, което налага включването на антибиотик в терапията.

ДОКЛАД



КАТЕДРА
“ТЕХНОЛОГИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ СРЕДСТВА С
БИОФАРМАЦИЯ”

ДИЗАЙН И ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА ОРОДИСПЕРГИРАЩИ СЕ ПОЛИМЕРНИ ФИЛМИ ЗА ДОСТАВЯНЕ НА ГАЛАНТАМИН

Ивана Валериева Богданова

Катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“

Научни ръководители: проф. Бистра Костова, дф

гл.ас. Диляна Георгиева, дф

Научен консултант: проф. Даринка Христова

Болестта на Алцхаймер е най-разпространеното невродегенеративно заболяване в света. Водеща роля в патогенезата има аномалното натрупване на протеини в мозъка (амилоиден протеин и тау протеин), което води до загиване на мозъчните клетки. Това заболяване е най-честата причина за деменция. Състоянието на пациентите постепенно се влошава и те са възпрепятствани да извършват основни дейности като движение и дори преглъщане.

В терапията на болестта на Алцхаймер едно от най-широко прилаганите лекарства е галантаминът. Той представлява алкалоид от природен произход, който действа като селективен, обратим, компетитивен ацетилхолинестеразен инхибитор, а още и като алостеричен модулатор на никотиновите рецептори за ацетилхолин. Според системата за биофармацевтична класификация (BCS) галантаминът принадлежи към лекарства от клас I, които се характеризират с висока разтворимост и висок пермеабилитет. Това го прави особено подходящ за включване в ородиспергиращи се филми (ОДФ). ОДФ са иновативна лекарствена форма, добиваща все по-голяма популярност през последните години поради редицата предимства, които предоставят, най-вече в областта на прецизната медицина. Те са особено подходящи при пациенти с трудности в преглъщането, което ги превръща в благоприятна алтернатива при болните от Алцхаймер.

Настоящото изследване описва разработването на ородиспергиращи се полимерни филми за доставяне на галантамин на базата на поли-2-етил-2-оксазолин и на частично хидролизиран поли-2-етил-2-оксазолин. Ородиспергиращите се филми са получени по метода solvent casting. Получените системи са охарактеризирани чрез използване на инфрачервена спектроскопия с Фурие трансформация (FTIR), термогравиметричен анализ (TGA) и определяне на твърдостта им по Шор. Проведени са и биофармацевтични изследвания с цел определяне на потенциала на получените филми като лекарство-доставящи системи.

Доклад

РАЗРАБОТВАНЕ И ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА СТЕРИЧНО СТАБИЛИЗИРАНИ НИЗОМИ КАТО НАНОСИСТЕМИ ЗА ДОСТАВЯНЕ НА КАНАБИДИОЛ

Катерина Йорданова Ахчийска

Катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“

Научен ръководител: Проф. Деница Момекова, дф

I. Цел на изследването

Целта на настоящото изследване е разработването и детайлното физикохимично, технологично и фармакологично охарактеризиране на дългоциркулиращи ниозомни системи за системно доставяне на канабидиол. Дългоциркулиращите ниозомни системи са везикуларни наноносители, изградени от нейногенни повърхостно активни вещества (ПАВ) и холестерол, чиито мембрани са модифицирани с подходящи полимери, което възпрепятства секвестрирането им от мононуклеарната фагоцитираща система. Във водна среда ниозомите се самоасоциират в двуслойни мембрани, заграждащи централна кухина, пълна с водна фаза. Тази специфична структура ги определя като перспективни наносистеми за доставяне както на хидрофобни, така и на хидрофилни лекарствени вещества. Канабидиолът (CBD) представлява хидрофобен канабиноид от *Cannabis Sativa* с плейотропен фармакологичен потенциал, но с ниска бионаличност при перорално приложение. В тази връзка, натоварването на канабидиол в дългоциркулиращи ниозомни системи е удачен технологичен подход за оптимизиране неблагоприятния му фармакокинетичен профил.

II. Материали и методи

Натоварени с канабидиол ниозомни системи, съставени от Твин 60, Спан 60 и холестерол, и модифицирани с новосинтезирани блокови съполимери с линейна или звездовидна архитектура, на основата на поликапролактон и полиглицидол, са приготвени чрез филм хидратиращия метод. Получените везикули са охарактеризирани чрез лазерно светлоразсейване, крио-трансмисионна електронна микроскопия и спектрофлуориметрия. Ефективност на натоварване и *in vitro* профил на освобождаване на канабидиол са изследвани чрез UV-Vis спектрометрия и мембранна диализа респективно. Цитотоксичността на ниозомален спрямо свободен канабидиол е изследвана върху панел от човешки туморни клетъчни линии, използвайки МТТ-тест.

III. Резултати

Пригответените ниозомни системи са с малки размери (280-350 nm), отрицателен ζ -потенциал (-20 ± 2.4 mV), висока ефективност на натоварване (85-90%), забавено освобождаване на канабидиол и висока стабилност при симулирани физиологични условия. Включеният в ниозомите канабидиол проявява сравнима със свободния агент антипролиферативна активност.

IV. Заключение

На основа на представените резултати може да се заключи, че разработените дългоциркулиращи полимер-модифицирани ниозомни системи са перспективни наноплатформи за системно доставяне на канабидиол.

Благодарности: Изследванията са финансирани от ФНИ по договор КП-06-Н43/3 от 2020г.

ДОКЛАД



КАТЕДРА
„ОРГАНИЗАЦИЯ И ИКОНОМИКА НА ФАРМАЦИЯТА”

АНАЛИЗ НА НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, ДОКЛАДВАНИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Анита Иванова Димова

Катедра „Организация и икономика на фармацията“

Научни ръководители: доц. Зорница Миткова, дф

проф. Мария Димитрова, дф

Заболяванията на сърдечно-съдовата система (ССС) заемат първо място по заболеваемост и по смъртност не само у нас, но и в световен мащаб. По тази причина оптимизирането на лекарствените терапии чрез проследяване профила на безопасност, анализиране на новопоявили се нежелани лекарствени реакции (НЛР), а оттам и постигането на добро придържане към терапията, са изключително важни.

Целта на настоящото проучване е да се анализират честота, тип, сериозност, тежест на НЛР, докладвани в ИАЛ. Разгледани са всички съобщения от пациенти и медицински специалисти, изявени при приема на АСЕ-инхибитори, сартани, антихиперлипидемични продукти и някои ФДК. Извършен е ретроспективен преглед на докладваните събития за периода 2017 – 2021 година.

Резултатите показват, че най-голям съобщения са подадени при употреба на Rosuvastatin (25 броя), Valsartan (28 броя) и Evolocumab (18 броя). Най-голям брой сериозни НЛР са изявени след приема на Rosuvastatin (16 броя) и Valsartan (23 броя). Анализът на данните показва, че значителна част от съобщените НЛР се проявяват при повече от един пациент. Също така има голям брой съобщения за нежелани събития, които се проявяват при повече от един пациент и причинно-следствената връзка е посочена като „възможна“ (при лечение с Valsartan). Прегледът на съобщенията, докладвани при повече от един пациент показва наличие на докладвани събития, които все още не са включени в КХП на продуктите. Това потвърждава необходимостта от популяризирането на възможностите за докладване сред медицинските специалисти и пациентите и предоставяне на информация за всички настъпили нежелани реакции сред населението.

Доклад

РЕГУЛАТОРЕН И ФИНАНСОВ ДОСТЪП ДО ДИГИТАЛНИ ТЕРАПИИ (DTX) В БЪЛГАРИЯ – АНАЛИЗ НА ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВАТА, НАГЛАСИТЕ И ВЪЗМОЖНОСТИТЕ

Габриела Панчева

Катедра “Организация и икономика на фармацията”

Научни ръководители:

Проф. Мария Димитрова, дф

доц. Константин Ташков, дф

Цел: Целта на настоящата дипломна работа е да се проведе сравнителен анализ на регулаторния и финансов достъп на дигитални терапии (DTx) на международно и национално ниво. Да се идентифицират бариерите, нагласите и възможностите за осигуряване на пазарен достъп до DTx в България.

Задачи: Литературен преглед по ключови думи в научните бази данни Pubmed, Google Scopus и Google Scholar на публикуваните международни и национални препоръки и нормативни актове, свързани с регулаторния и финансов достъп на дигитални терапии; Проучване на нагласите на потребителите/пациентите относно приложението на дигитални технологии и терапии в здравеопазването; SWOT анализ на инфраструктурата на дигитални терапии в България; Изграждане на списък с препоръки за подпомагане достъпа на дигитални терапии в рамките на Национална здравна стратегия 2030 – Дигитално здравеопазване.

Резултати: Резултатите от десктоп анализа показват, че понастоящем в ЕС не съществува специфична правна уредба на DTx. В Германия, Великобритания и Франция съществуват ясни критерии за оценка на дигиталните терапии, като в Германия и Франция са въведени и ускорени процедури за достъп до пазара. България има потенциал за внедряване на DTx на пазара, но определени фактори като липсата на регулаторна рамка, високата средна възраст на лекарите, риска от злоупотреба с лични данни и др. пречат това да стане. На базата на проведеното анкетно проучване стана ясно, че дигиталните терапии биха имали добра приемственост сред българските пациенти, като 94 % от анкетиранияте отговориха, че биха използвали дигитална терапия.

Заключение: Дигиталните терапии предлагат нов подход към лечението и управлението на заболяванията и могат да донесат много ползи за участниците в системата на здравеопазването. DTx вече са въведени в много страни, но все още съществуват пречки и несигурност относно регулаторния и финансов достъп.

Начин на представяне: доклад

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ДЕЙНОСТИТЕ И РЕЗУЛТАТИТЕ ПРИ ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ МЕЖДУ БЪЛГАРИЯ И СЪРБИЯ

Автор: Данийела Митов

Катедра "Организация и икономика на фармацията"

Научен ръководител: Проф. Илко Гетов, дф

Въведение: Системата на здравеопазването е многоаспектна и се състои от много структури и звена. Фармацевтичната система е част от здравеопазването и цели равномерно разпределение на лекарствата. Пациента има право да получи правилно, качествено и ефективно лечение, а важна роля в този процес играе лекарствената безопасност – област на фармацевтичната регулация, която се занимава с мониторинга на НЛР, предлага риск-минимизиращи мерки с цел предотвратяване на проблеми с безопасността и оценка на лекарство-свързаните взаимодействия.

Пациентът вече е активен, а не пасивен участник в системата на лечение; той има право да докладва НЛР, да получава информация и съвети от медицинските специалисти за неясноти, въпроси или притеснения, свързани с употребата на лекарствата.

Методи и материали: Проведени са следните проучвания: сравнителен анализ на законодателната рамка в ЕС, България и Сърбия; сравнителен анализ на учебните програми по лекарствена безопасност в медицинските университети в двете страни; анкетно проучване, което протече паралелно за периода 01.05. - 30.06.2023 г. в двете държави сред маг.-фармацевти, работещи в аптека и болнична аптека.

Резултати: От направените изследвания и анализи стана ясно, че законодателната рамка по отношение на лекарствената безопасност е съществено подобна в двете държави - дефинира се на ниво закон, като разликите са само в наименованието и мястото на главите, в които е описана ЛБ.

По отношение на обучението на студентите, лекарствената безопасност се изучава главно като лекция или поредица от лекции и семинари по Социална фармация и фармацевтично законодателство; много от университетите започват да въвеждат в учебните си планове самостоятелни дисциплини с фокус върху лекарствената безопасност.

Данните от анкетното проучване сред магистър-фармацевти показват, че пациентите са все още слабо информирани по отношение на НЛР. Препоръките, които дават колегите в последния отворен въпрос на анкетната карта са осигуряване наличието на учебни материали в аптеките, по-добро консултиране, развиване на мобилни приложения, в които пациента директно може да подаде сигнал за НЛР, учебни материали за фармацевтите, особено за новоразрешените за употреба ЛП.

Заключение: Сравнителният анализ на състоянието на ЛБ в двете държави показва съпоставимост, изтъкна важността до колко пациентите са информирани за НЛР и насоките за бъдещо развитие, с които да се минимизира риска и гарантира безопасна лекарствена употреба.

АНАЛИЗ НА ДОСТЪПА ДО ЛЕКАРСТВА ЗА РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В СТРАНИ ОТ БАЛКАНСКИЯ ПОЛУОСТРОВ

Ива Красиминова Хайгърва

Катедра „Организация и икономика на фармацията“

**Научни ръководители: Проф. Мария Камушева, дф
Проф. Александра Савова, дф**

Цел: Целта на настоящата разработка е да се направи анализ на достъпа до лекарства за редки болести (РБ) в България, Румъния и Гърция.

Материали и методи: Проведен е сравнителен анализ на законодателството в областта на РБ в България, Румъния и Гърция за периода 2012-2022 г. Прегледани са реимбурсните листи на трите държави от Балканския полуостров, както и списъка с лекарствени продукти (ЛП) за лечение на РБ, разрешени за употреба (РУ) в Европейския съюз (ЕС). За оценка на достъпа до терапия са изчислени индикаторите W.A.I.T. (Waiting to Access Innovative Therapies) и availability index (AI). За лекарствата сираци с РУ, и с актуално обозначение за сирак е изчислена средната продължителност на статут на сирак. Определен е средният брой дни от обозначаването на ЛП като сирак до получаването на разрешение за употреба в ЕС.

Резултати: През 2012 г. е най-малък броят реимбурсирани лекарства сираци в България спрямо Гърция (24 vs. 45 ($p=0.0003$), и спрямо Румъния (24 vs. 36 ($p=0.0389$)), като не се отчита разлика между Гърция и Румъния ($p=0.73$). През 2022 г. най-голям е броят на реимбурсирани лекарства сираци в Гърция (111 vs. 48 vs. 61, $p<0.0001$), докато в България и Румъния броят им е съпоставим (48 спрямо 61). Общият брой на лекарствата сираци към декември 2022 г., които са придобили обозначение като сираци и са разрешени за употреба, но впоследствие са загубили статут на сирак, е 103. Към октомври 2012 г. този брой възлиза на 75 ЛП. През 2012 г., броят на реимбурсирани лекарства за РБ в България е по-малък спрямо Гърция (40 vs. 52 ($p=0.0449$), но съпоставим спрямо Румъния (40 vs. 44 ($p=0.51$)), като не се отчита разлика между Гърция и Румъния ($p=0.1749$). През 2022 г. обаче броят на реимбурсирани лекарства за РБ се увеличава в Гърция и България с еднакъв темп (86 vs. 89, $p=0.5602$), докато в Румъния е най-малък [спрямо Гърция (39 vs. 86 ($p<0.0001$)) и спрямо България (39 vs. 89 ($p<0.0001$))]. Изчисленият W.A.I.T индикатор показва, че пациентите в Румъния чакат с 447 дни повече спрямо пациентите в България за достъп до лекарства сираци с предварително обозначение за сирак (1 639 vs 1 192), с 928 дни повече за ЛП с изтекъл статут на сирак (2 832 vs. 1 904), и с 82 дни повече за лекарства за редки заболявания, които никога не са имали статут на сирак (2 078 vs. 1 996). Средната продължителност на статут на лекарство сирак в ЕС се равнява на 5 701 дни, като средният брой дни от тяхното обозначаване като сирак до РУ в ЕС е 2 032 дни.

Заключение: Внедряването на нови политики и целенасочените действия на законодателя по отношение на РБ през последните 10 години води до подобряване на достъпа на пациентите до лечение в анализирани държави. Въпреки това се наблюдават разлики в достъпа в рамките на разгледаните държави, което най-вероятно се дължи на специфики в националните характеристики.

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА УПОТРЕБАТА НА ЛЕКАРСТВА OFF-LABEL В ПЕДИАТРИЧНАТА ПОПУЛАЦИЯ –БЪЛГАРИЯ И ЧЕХИЯ

Автор: Кристина Косанова

Катедра: „Организация и икономика на фармацията“

Научен ръководител: проф. Валентина Петкова, дфн

Предписването и отпускането на лекарства при деца остава сериозен проблем за педиатрите и здравните специалисти, тъй като за много от необходимите лекарствени продукти липсва подробна информация за употребата им при определени възрастови групи (най-вече новородени и кърмачета) в кратката характеристика на продуктите, подходяща лекарствена форма, както и данни за безопасността и ефективността им. Това обуславя доста широкото предписване на лекарства off-label в педиатричната популация, както в болнична обстановка, така и при домашно лечение.

Цел на дипломната работа е да се установи каква е ситуацията в България и в Чехия и да се проведе сравнителен анализ между тях. Изготвена и е проведена анкета в случайно избрани аптеки в двете страни, за да се установи нивото на познаване на фармацевтите с off-label предписването на лекарства, тяхното мнение за честотата на този вид предписания и как биха допринесли за подобряването на ситуацията. Проведен е ретроспективен анализ на данни от две аптеки съответно в Чехия и България, като се анализирани лекарствата, отпуснати в рамките на един месец 1.04.2023 – 30.04.2023г. като са класифицирани в следните групи: off-label, on-label, потенциално off-label и нелицензирани (лекарства, които се приготвят в аптеката), за да се определи честотата на изписване и отпускане на лекарства off-label в двете държави.

Начин на представяне: Доклад

АНАЛИЗ НА ЛЕКАРСТВО-СВЪРЗАНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ СЪС СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Пресияна Маринова Стефанова

Катедра „Организация и икономика на фармацията“

**Научни ръководители: гл.ас. Петя Милушева, дф
проф. Генка Петрова, дфн**

Удължената продължителност на живота във всички европейски държави увеличава делът на възрастното население. Поради наличие на повече от едно заболявания, често се предписват повече лекарства. Полифармацията и предписването на потенциално неподходящи лекарства (PIM) са ключови елементи на неподходяща употреба на лекарства при по-възрастни мултиморбидни пациенти. България се нарежда на челно място в Европа и трето в света по смъртност от сърдечно-съдови заболявания. Честотата на ССЗ е по-висока при хората над 65 години. С цел намаляване на риска при предписване и употреба на лекарства са разработени методики за оценка на лекарство-свързани проблеми при гериатрични пациенти над 65 години. Анализът на използването им в здравните системи в Европа показва, че най-широко приложение намират методиките, базирани на критерии.

Настоящата работа има за цел да анализира потенциално лекарство-свързаните проблеми (ЛСП) при възрастни пациенти над 65 години със сърдечно-съдови заболявания.

За оценка на ЛСП използвахме една от най-широко застъпените консенсусни методики – EU(7)-PIM List. Приложихме амбиспективен анализ на изпълнените рецепти на пациенти над 65 години, заплащани по Приложение 1 на ПЛС. Периодът на анализ е 6-месечен, като месечната терапията на всеки пациент е систематизирана по международни непатентни наименования (INN) и са изчислени PIM. Използвани са АТС класификация, и МКБ код на заболяванията. Общият брой на гериатричните пациенти включени в извдката е 1155, като 53% са на възраст между 70 и 79 години. Анализирани са 9267 лекарствени предписания. Броят на констатираните PIM е 685 при 544 пациенти, което означава, че 47% от пациентите имат PIM и 26% приемат повече от едно неподходящо лекарство. Най-много PIM са идентифицирани при терапията на ССЗ (n=444), като МКБ кодове I48 (n=150) и I11.9 (n=136) са с най-голям дял на потенциално неподходящи предписания. INNs с най-много PIMs са moxonidine (n=85), doxazosin (n=82) и apixaban (n=61).

Това проучване демонстрира значителен брой PIM сред пациенти със ССЗ и потвърждава приложимостта и полезността на EU(7)-PIM List при възрастни пациенти. В България няма официална методология за оценка на PIMs и нашият анализ подчертава необходимостта от консенсус между медицинските специалисти за прилагане на инструмент за оценка на предписанията в тази популация на национално ниво. Това е особено важно предвид продължаващата демографска тенденция на застаряване на населението.

Доклад

АНАЛИЗ НА ПРИЛОЖИМОСТТА НА EU (7)-PIM LIST СРЕД ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАБОЛЯВАНИЯ НА КРЪВОТВОРНАТА СИСТЕМАТА

Стилияна Благовестова Благова

Катедра „Организация и икономика на фармацията“

Научни ръководители: гл. ас. Петя Милушева, дф

доц. Константин Ташков, дф

Пероралните антикоагуланти се предписват широко в общата практика и кардиологията с основни показания предсърдно мъждене и венозна тромбоемболична болест. Макар доказаната им ефективност, тези лекарства са свързани с повишен риск от кървене. В амбулаторната помощ антикоагулантите участват в 12 % от предполагаемите нежелани лекарствени реакции и са водеща причина за прием в спешно отделение поради кървене. Потенциалните взаимодействия между лекарствата се увеличават с повишаване на броя лекарства. Полифармацията (приемането на 5 или повече лекарства) се явява основен фактор за поява на НЛР. Това е проблем при гериатрични пациенти, при които често се налага лечение на повече от едно заболяване. За да се избегнат нежелани странични ефекти от терапията се нуждаем от надеждни инструментариуми за оценка на грешките при предписване.

EU-7 PIM list е една от най-широко застъпените консенсусни методики за оценка на лекарство-свързани проблеми при гериатрични пациенти над 65 години, който предоставя информация за възможните взаимодействия сред предписанието на пациентите.. За целите на нашият анализ използвахме списъкът, за да извършим оценка на потенциално неправилните лекарства при възрастни пациенти над 65 години със заболявания на кръвоносната система, които представляват общо 47 на брой според МКБ. Обхваната е пациентска популация от амбулаторната практика за период от 6-месеца, като е записана месечната терапия на всички пациенти според международно непатентно наименование (INN) и АТС класификация. Предписанията на всички пациенти бяха сравнени спрямо EU-7 PIM list, за да се оцени степента на разпространение на нерационална терапия.

Общият брой на пациентите, включени в извадката е 129, от които 34 са полипрагматици, Броят на идентифицираните потенциално неправилни предписания е 91. Най-многобройни са пациентите във възрастови категории 65-69 години (n=38, или 29,45%), и 70-74 години (n=31, или 24%). Установихме статистически значима корелация между броят на приеманите лекарства и броят на потенциално неправилните предписания. 25 пациенти (19,4%) приемат 5-6 лекарства, като при тях се наблюдават 43,95% от всички потенциално неправилни предписания (n=40). Колективно при 9 пациенти, които приемат 7 или повече лекарства, се наблюдават 18 потенциално неправилни предписания (19,8%), докато при пациентите, които приемат 3-4 лекарства (n=37 души), се наблюдават 26 PIM (28.5% от всички). Най-многобройни са PIM в МКБ I11.9 (хипертонична сърдечна недостатъчност) – общо 16 на брой, следвани от I48 (предсърдно мъждене) – 13, и I20.8(ангина пекторис) – 12.

Това проучване демонстрира значим брой потенциално неправилни предписания за най-често изписваните кодове на заболявания и установява корелация между броя на предписаните лекарства и броят на потенциалните грешки. В България няма официално въведена методика за качествена и количествена оценка на тези грешки. Прилагането на EU-7 PIM list представлява възможност да се внедри такъв инструмент в амбулаторната практика.



ПОСТЕРИ

