МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ

СБОРНИК

Резюмета на изследователски проекти

2022-2023

Бюджетно финансирани проекти на медицински научни изследвания

Медицински университет – София

НАУЧНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТИ

ФИНАНСИРАНИ ОТ МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

Наредба за условията и реда за оценката, планирането, разпределението и разходването на средствата от държавния бюджет за финансиране на присъщата на държавните висши училища научна или художественотворческа дейност

Издадена от Министерство на образованието и науката (в сила от 01.01.2017 г.)

Данните, представени от изследователските екипи, към датата на отчитане на договора, се публикуват редактирани.
Технически редактори: Юлия Атанасова, Михаил Николов отдел „Наука и акредитация“ на МУ-София.

СЪСТАВ НА СЪВЕТА ПО МЕДИЦИНСКА НАУКА В МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

с мандат 01 септември 2020 до 01 септември 2024 г.:

Председател:

1. Проф. Валентина Боянова Петкова-Димитрова, дфн, Зам.-ректор по научната дейност на МУ-София

Секретар с право на глас:

2. Проф. Ирина Николова Николова, дм

Членове:

3. Проф. Пламен Тодоров Пейков, дф
4. Проф. Сабина Захариева Захариева, дмн
5. Проф. Боряна Петрова Делийска, дмн
6. Проф. Емил Влайков Воденичаров, дм
7. Доц. Валентин Стойчев Лозанов, дб
8. Проф. Захарина Ангелова Савова, дм
9. Проф. Анжелика Спасова Велкова-Монова, дмн
10. Доц. Елица Георгиева Деливерска-Александрова, дм
11. Доц. Илиана Павлова Йончева-Недкова, дм
12. Акад. Радомир Георгиев Радомиров, дмн
13. Проф. Албена Борисова Момчилова, дбн
14. Проф. Мариела Константинова Оджакова-Байтошева, дб
15. Проф. Златко Николов Кълвачев, дмн
16. Доц. Димо Илиев Димов, дм
17. Павел Веселинов Видев, докторант

СЪСТАВ НА КОМИСИЯТА ПО ЕТИКА НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ В МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ (КЕНИМУС)

с мандат 12 август 2020 – 01 септември 2024 г.:

Председател:

1. Доц. Александрина Воденичарова, дм

Членове:

2. Проф. Ралица Златанова Златанова-Великова, дм
3. Проф. Румяна Събчева Търновска-Къдрева, дм
4. Проф. Красимира Янева-Рибагина, дм
5. Проф. Снежина Георгиева Василева, дм
6. Доц. Весела Стоянова Стоянова, дм
7. Проф. Илиана Илиева Йонкова, дфн
8. Проф. Радка Петрова Кънева, дб
9. Ас. Кремена Иванова, докторант
10. Гл. ас. Ани Митева, доктор по право

Секретар:

Натали Димитрова

СЪДЪРЖАНИЕ

КОНКУРС „ГРАНТ‘ 2022“

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ

Договор № Д-128/14.06.2022 г. Генетични анализи на панел от гени свързани със заболяването Комплекс туберозна склероза (TSC) при български пациенти 15

Договор № Д-129/14.06.2022 г. Географско картиране на Helicobacter pylori инфекцията, смесените инфекции и антибиотичната резистентност 17

Договор № Д-130/14.06.2022 Изясняване на молекулно-генетичните основи, патогенеза и прогресия на свързната с възрастта дегенерация на макулата чрез новогенерационно секвениране на пълен екзом 19

Договор № Д-131/14.06.2022 г. Роля на пренатален мелатонинов дефицит у плъхове върху полово-зависимите промени в поведенчески реакции и активност на оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза на поколението: ефект на пренатално третиране с мелатонин при плъхове 23

Договор № Д-132/14.06.2022 г. Новогенерационно екзомно секвениране при български пациенти с вроден хипосоматотропизъм 24

Договор № Д-133/14.06.2022 г. Идентифициране на генни мутации, водещи до моногенен диабет при български пациенти, чрез цялостно-екзомно ново-генерационно секвениране 26

Договор № Д-134/14.06.2022 г. Основни генотипни и фенотипни характеристики на вирулентността на клинични изолати Stenotrophomonas maltophilia от български университетски болници (2011-2021 г.) 28

Договор № Д-135/14.06.2022 г. Генотипни и фенотипни характеристики на щамове Haemophilus influenzae изолирани от деца с остър среден 31

Договор № Д-136/14.06.2022 г. Проучване на факторите на вирулентност и разпространението на клинични изолати Clostridioides difficile 32

Договор № Д-137/14.06.2022 г. Влияние на външни въздействия, засягащи клетъчната мембрана, върху апоптозата на еякулатни сперматозоиди 34

Договор № Д-138/14.06.2022 г. Изследване на връзката между ендотелиновата, ренин-анготензиновата системи и тежестта на протичане на заболяването Covid 19 при пациенти с хипертония 38

Договор № Д-139/14.06.2022 г. Проучване ефекта на алфа-липоева киселина върху експериментален модел на плъхове с алкохол-индуцирани невродегенеративни мозъчни нарушения 40

Договор № Д-140/14.06.2022 г. Денатурационен профил на плазмения протеом при левкемии в детско-юношеска възраст. Изменение на термодинамичните показатели на кръвна плазма и на цереброспиналната течност в хода на приложената химиотерапия 42

Договор № Д-141/14.06.2022 г. Подбор на фармакогенетични маркери за персонализирано медикаментозно лечение при пациенти със захарен диабет тип 2 и затлъстяване 48

Договор № Д-150/14.06.2022 г. Оценка на корено-каналната адаптация на биокерамични и епоксидни силъри и на качеството на отстраняването им при последващо разпълване на кореновите канали - in vitro микрокомпютърно изследване 50

Договор № Д-153/14.06.2022 г. Фактори за оптимално качество и количество на етеричното масло от лавандула – репродуктивни системи, опрашване и опрашители 52

Договор № Д-154/14.06.2022 г. Разработване на RP-HPLC методи за анализ на Dexamethasone и негови естери самостоятелно и в комбинации с някои лекарствени продукти използвани при терапията на Covid 19 54

Договор № Д-155/14.06.2022 г. Биотехнологичен потенциал на балканския ендемит Astragalus thracicus (Griseb) за добиване на редки циклоартанови сапонини 56

Договор № Д-156/14.06.2022 г. Таксономично проучване на Gypsophila perfoliata L. sensu lato 58

Договор № Д-157/14.06.2022 г. Количествено определяне на перорални антидиабетни лекарствени продукти в комбинация с противовирусни средства и кортикостероиди в биологична среда 60

Договор № Д-158/14.06.2022 г. Проучване на Phlomis tuberosa за съдържание на биологичноактивни вещества 62

Договор № Д-159/14.06.2022 г. Оптимизиране на процедури за аналитичен контрол на качеството на антихипертензивни лекарствени комбинации 63

Договор № Д-160/14.06.2022 г. Структурно-базирано виртуално репрофилиране на FDA-одобрени лекарствени вещества като потенциални агенти за лечение на болестта на Алцхаймер 65

Договор № Д-161/14.06.2022 г. Разработване с последващо валидиране на обратно фазов HPLC метод за разделяне и идентифициране на водоразтворими витамини в хранителни добавки 67

Договор № Д-162/14.06.2022 г. Гроздови семена (Vitis vinifera L.), източник за получаване на масло и изследване на фармакологичната му активност 68

Договор № Д-176/14.06.2022 г. Статистическо популационно ДНК изследване на българското население и създаване на електронен информационен масив за оптимизиране на идентификацията на личността в съдебномедицинската практика 70

Договор № Д-180/14.06.2022 г. Значение на целоекзомното секвениране за предиагностициране на хронични бъбречни заболявания 72

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ

Договор № Д-127/14.06.2022 г. Влияние на наднорменото тегло върху оралното здраве при лица от 18 до 60 години 76

Договор № Д-142/14.06.2022 г. Сравнително изследване адхезивната връзка на два вида керамика за изцяло керамични конструкции в зависимост от вида на циментиращото средство (in vitro изследване) 79

Договор № Д-143/14.06.2022 г Пилотно проучване нивата на патогени от имплантатни надстройки с различна характеристика на повърхността, при пациенти лекувани с дентални имплантати 80

Договор № Д-144/14.06.2022 г. Триизмерно принтирани ретенционни ортодонтски апарати – експериментално и клинично изследване 83

Договор № Д-145/14.06.2022. Сравняване качеството на гипсовите и дигиталните модели, при изследване промени в зъбната дъга 86

Договор № Д-146/14.06.2022 г. Сравнително изследване ефективността на различни техники за отстраняване на интраканални медикаменти от зъби с криви коренови канали (ин витро изследване) 87

Договор № Д-147/14.06.2022 г. Микрорентгенографско изследване на морфологичните и физиологични характеристики на фисурите на временни и постоянни зъби и тяхното клинично значение 91

Договор № Д-148/14.06.2022 г. Сравнение на ефективността на коронарно депласирано ламбо самостоятелно и в комбинация с мембрана от богат на тромбоцити фибрин за лечение на гингивални рецесии 93

Договор № Д-149/14.06.2022 г. Изследване на пародонтопатогени Porphyromonas gingivalis Fusobacterium nucleatum и Prevotella intermedia в тъкани от орален плоскоклетъчен карцином 95

Договор № Д-170/14.06.2022 Генетични основи на първичните имунни дефицити при децата в България 97

Договор № Д-171/14.06.2022 г. Изучаване ролята на нов радиофармацевтик (68 Ga PSMA) за позитронно емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при първоначално стадиране на пациенти с рак на простатната жлеза 100

Договор № Д-172/14.06.2022 г. Генетични аспекти на дилататившата кардиомиопатия при български пациенти 103

Договор № Д-173/14.06.2022 г. Серумно ниво на sRAGE (Soluble Receptor for Advanced End Products) при деца с бронхообструктивни прояви - бронхиолит и астма 106

Договор № Д-174/14.06.2022 г. Асоциация между модулатори на действието на IL-18 и метаболитни и инфламаторни маркери при пациенти с предиабет, захарен диабет тип 2 и захарен диабет тип LADA 107

Договор № Д-175/14.06.2022 г. Проучване върху използването на интраоперативна микроангиография с индоцианин грийн за превенция на анастомозна инсуфициенция при лапароскопска хирургия на колоректален карцином 109

Договор № Д-177/14.06.2022 Клинични, имунологични и генотипни аспекти на хроничната имунна тромбоцитопения в континуума на вродени имунни дефицити в детска възраст 112

Договор № Д-178/14.06.2022 г ИЗСЛЕДВАНЕ НА МАРКЕРИ ЗА ГЕНЕТИЧНО ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНИЕ КЪМ СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС 115

Договор № Д–179/14.06.2022 г Изследване на маркери за болестна активност при клиничната оценка на системен лупус еритематодес 118

Договор № Д-181/14.06.2022 г. Оценка на риска за усложнения по време на бременност и раждане при жени с наднормено тегло и затлъстяване. МиРНК-и – потенциален биомаркер за усложнения по време на бременност 120

Договор № Д-182/14.06.2022 г. Клинико-лабораторни и прогностични маркери за бъбречна увреда при пациенти с Covid-19 123

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ

Договор № Д-151/14.06.2022. Бърнаут синдром и ковид-19 – крос-секционно проучване на нивата на бърнаут сред лекарите по дентална медицина в България в условията на пандемия 125

Договор № Д-152/14.06.2022г. Сравнителни проучвания на лекарствени продукти с прогестерон в превенцията на предтерминно раждане 126

Договор № Д-163/14.06.2022 г. Етични и правни измерения на професионалния дълг на специалисти по здравни грижи 128

Договор № Д-164/14.06.2022 г. Управление на здравния риск от развитие на мускулно скелетни заболявания при съвременни форми на труд 132

Договор № Д-165/14.06.2022 г. Изследване на информираността и нагласите на студентите на МУ-София и обществеността по отношение на донорството и трансплантацията на органи 134

Договор № Д-166/14.06.2022 г. Насоки за подобряване на контрола по изпълнението на договорите за оказване на първична извънболнична медицинска помощ 137

Договор № Д-167/14.06.2022 г. Анализ и оценка на качеството на хибридното обучение, провеждано в Катедра „Икономика на здравеопазването“ 140

Договор № Д-168/14.06.2022 г. Повишаване на уменията и компетенциите на студентите от специалностите „медицинска сестра“, „акушерка“ и „лекарски асистент“ за извършване на интензивни грижи 144

Договор № Д-169/14.06.2022 г. Оценка на честотата от изява на контактна свръхчувствителност към ингредиенти на козметични продукти и управление на здравния риск 147

КОНКУРС „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ“ 2022

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ

Договор № Д-184/14.06.2022 г. Генотип-фенотипни корелации при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия в България 152

Договор № Д-186/14.06.2022 г. Генетично охарактеризиране на MAPT H1, H2 хаплотипове и подтипове при пациенти с невродегенеративни заболявания в българската популация 152

Договор № Д-187/14.06.2022 г. Присъствие и биологична роля на CMV, HSV1/2, HHV6 и HHV 8 вируси в туморни блокчета от български пациенти с простатен карцином 156

Договор № Д-192/14.06.2022 г. Изолиране и структурно охарактеризиране на фенолни съединения от Аухерова звъника Hypericum aucheri Jaub et. Spach (сем. Hypericaceae) 158

Договор № Д-193/14.06.2022 г. Оценка възможната МАОВ инхибиторна активност на новосинтезирани хидразони, съдържащи пиролов цикъл в карбоксилния фрагмент на структурата 158

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ

Договор № Д-183/14.06.2022 г. Проследяване на очно засягане (неинфекциозен увеит) при деца с Ювенилен идиопатичен артрит в България 162

Договор № Д-185/14.06.2022 г. Молекулярно-генетичен анализ на панел от гени, свързани със заболяването Амиотрофична латерална склероза (АЛС) при български пациенти 164

Договор № Д-188/2022 г. Изследване на цистатин С и фетуин А при състояния на предиабет 166

Договор № Д-189/14.06.2022 г. Оценка на връзката на серумните нива на биомаркера спексин с метаболитите промени и ефекта от бариатрична/метаболитна хирургия 168

Договор № Д-191/14.06.2022г. Хипердонтия – 3D диагностика и клинични решения 169

КОНКУРС „СТИМУЛИРАНЕ НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ОБЛАСТИ С ПОСТИГНАТИ ВИСОКИ ПОСТИЖЕНИЯ „2022“

Договор № Д-320/19.12.2022 г. Ефективност на ортоградното прелекуване на коренови канали с ротационни никел-титанови системи 173

Договор № Д-321/19.12.2022 г. Нутрицевтичен потенциал на калоферче (Tanacetum balsamita L.) и алпийски млечник (Cicerbita alpina (L.) Wallr.) за повлияване на метаболитен синдром: in vitro и in vivo проучвания 175

Договор № Д-322/19.12.2022 г. „Мускулна слабост при пациенти с критични заболявания, придобита в хода на Интензивното лечение-оценка на тежестта на заболяването и методите на превенция” 178

Договор № Д-323/19.12.2022 г. Изследване на вероятни генетични основи за развитието на мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C), асоцииран с COVID-19 180

Договор № Д-324/2022 г. Нови епигенетични маркери и инструментални параметри за диагностика на диабетна невропатия 181

Договор № Д-325/19.12.2022 г. Молекулярно-генетични характеристики на кардиомиопатиите при пациенти от България 184

Договор № Д-326/19.12.2022 г. Ендоваскуларна ендолуминална биопсия за молекулярно профилиране на кървели мозъчни аневризми 185

Договор № Д-327/19.12.2022 г. Роля на ниско, средно и високорискови типове човешки папиломни вируси и Епщайн-Бар вирус при пациенти с диагноза доброкачествена простатна хиперплазия и/или простатен карцином в тъкани, включени в парафинови блокчета 187

КОНКУРС „ИЗГРАЖДАНЕ НА ИНФРАСТРУКТУРА ЗА НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В МУ – СОФИЯ „2022”

Договор № Д-328/2022 г. Изграждане на център за мултидисциплинарни образни изследвания на малки опитни животни - лаборатория за ултразвукови изследвания 191

Договор № Д-329/19.12.2022 г. Неврофармакологични ефекти при отглеждане на мишки със стрептозотоцинов модел на диабетна невропатия в условията на обогатена среда, в сравнение със стандартни лабораторни условия 192

КОНКУРС „ГРАНТ“ 2023

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ

Договор № Д-158/03.08.2023 г. Вторични метаболити в Astragalus glycyphyllos 195

Договор № Д-159/03.08.2023 г. Използване на въглеродни наночастици като лекарстводоставящи системи за бикалутамид 196

Договор № Д-164/03.08.2023 г. Сравнение на ефективността на три препарационни техники и обема на оставащия перицервикален дентин при консервативен и конвенционален ендодонски достъп при премолари - in vitro микрокомпютърно томографско изследване и фотодигитален анализ 199

Договор № Д-171/03.08.2023 г. Морфологични и неврохимични особености на пубертетното развитие на bed nucleus of stria terminalis при плъхове от породите wistar и brattleboro 201

Договор № Д-172/03.08.2023 г. Ефекти на [Pyr1]-Apelin-13 върху телесната температура, хранителния прием и телесната маса у плъхове: роля на азотен оксид синтазата и цистатионин гама-лиазата 203

Договор № Д-173/03.08.2023 г. Сравнително проучване на антибактериалното действие на неантибиотични суплементи в търсене на възможни адюванти за терапия или профилактика на Helicobacter pylori инфекцията 208

Договор № Д-174/03.08.2023 г. Онтогенетично проучване на ролята на мелатониновата система върху поведенчески реакции и ниво на оксидативен стрес при мъжки и женски поколения плъхове с пренатален мелатонинов дефицит 210

Договор № Д-175/03.08.2023 г.Генетично и биохимично профилиране при български пациенти с болест на Канаван 208

Договор № Д-176/03.08.2023 г. Може ли техниката за in vitro зреене на овоцити да преодолее мейотичните дефекти на овогенезата, свързани със системен лупус – изследване на проблема върху миши модел 212

Договор № Д-177/03.08.2023 г. Хистопатологични промени в ентералната нервна система на колоректалната област при пациенти с конгенитални чревни малформации 214

Договор № Д-178/03.08.2023 г. Роля на апелиновия рецептор и прогениторните олигодендроцити в процесите на демиелинизация и ремиелинизация при купризонов модел на множествена склероза 216

Договор № Д-179/03.08.2023 г Определяне на нивата и механизмите на резистентност към антимикробни средства при Streptococcus agalactiae с фенотипни и генетични методи 219

Договор № Д-180/3.08.2023 г. Микробиологични и молекулярно-генетични проучвания върху щамове Moraxella catarrhalis изолирани от деца с респираторни инфекции 221

Договор № Д-181/03.08.2023 г. Изследване влиянието на магнитни наночастици обвити с протеини върху функционалните характеристики на човешки неутрофили и хемореологични показатели на кръв 223

Договор № № Д-182/03.08.2023г. Персонализиран подход във фармакотерапията на затлъстяването 225

Договор № Д-187/03.08.2023 г. Взаимовръзка между IL-6, TNF- α, С реактивен протеин, Д-димер, разтворим CD14 и преждевременното страреене при пациенти, живеещи с ХИВ в ерата на високоактивната комбинирана антиретровирусна терапия (АРТ) 227

Договор № Д-188/03.08.2023 г. Циментиращи средства и връзката им с дентина и материалите за индиректни естетични възстановявания – лабораторни изследвания 229

Договор № Д-190/03.08.2023 г. МикроРНК биомаркери при ранния карцином на ларинкса 231

Договор № Д-202/03.08.2023 г. Сравнителен LC/MS анализ на фенолни метаболити в представители от род Cecropia 233

Договор № Д-203/03.08.2023 г. Ин витро платформа за устойчиво продуциране на природни фармакалогично активни молекули с терапевтичен потенциал в клетъчни системи от Astracantha aitosensis (arnacantha) 234

Договор № Д-204/03.08.2023 г. Разработване на RP-HPLC методи за анализ на Melatonin самостоятелно и в комбинации в някой хранителни добавки подобряващи съня 236

Договор № Д-205/03.08.2023 г. PLGA наночастици като лекарство доставяща система за куркумин - получаване, охарактеризиране и изследване на антиоксидантния им ефект 238

Договор № Д-206/03.08.2023 г. In silico и in vitro изследване на антихолинестеразната активност на ксантинови производни с доказана MAOB инхибиторна активност и потенциал за мултитаргетност 240

Договор № Д-207/03.08.2023 г. Разработване на процедура за аналитичен контрол на хранителни добавки, съдържащи Cannabidiol23 242

Договор № Д-209/03.08.2023г. Сравнителни проучвания върху динамиката на разпространение на SARS-CoV-2 при човека и котките в България за периода 2021-2023 год. и определяне ролята на двата гостоприемника в епидемиологията на вируса 244

Договор № Д-210/03.08.2023 г. Проучване на продуциращи широкоспектърни бета-лактамази и карбапенемази изолати от разред Enterobacterales и асоциация на гените, кодиращи тези ензими с мобилни генетични елементи - интегрони, транспозони и плазмиди 247

Договор № Д-211/03.08.2023 г. Изследване на химичното взаимодействие на функционални мономери, влизащи в състава на съвременни адхезивни системи с частици хидроксилапатит 249

Договор № Д-212/03.08.2023 г. ПОДОБРЯВАНЕ НА РАЗТВОРИМОСТТА НА ХИДРОФОБНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ВЕЩЕСТВА ЧРЕЗ КОМПЛЕКСООБРАЗУВАНЕ С ХИДРОКСИПРОПИЛ-БЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИН 251

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ

Договор № Д-162/03.08.2023 г. Проучване влиянието на психо-емоционалния стрес върху тежестта на пародонтита 254

Договор № Д-163/03.08.2023 г. Армиране на материали за предварителни конструкции – експериментално проучване 256

Договор № Д-165/03.08.2023 г. Сравнителен анализ на механичните качества на два вида керамични материали за обвивни корони, съобразно използвания дизайн на препарация при зъби и имплантатни надстройки по изцяло дигитален протокол 258

Договор № Д-167/03.08.2023 г. Количествено и видово диференциране на Candida spp. при пациенти лекувани с протези "Термосенс" (in vivo изследване) 261

Договор № Д-168/03.08.2023 г. Специализирана програма за пародонтална профилактика при деца с постоянно съзъбие – ефективност на съвременни средства за индивидуална орална хигиена 263

Договор № Д-170/03.08.2023 г. Определяне на DPYD генетични полиморфизми при пациенти с фенотипно доказан дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа 265

Договор № Д-183/03.08.2023 г. Експресионен анализ на микрорибонуклеинови киселини в серум и определяне на диагностичната и прогностичната им стойност при пациенти с псориатичен артрит 267

Договор № Д-184/03.08.2023 г. Триизмерно изследване на морфологичните характеристики на короните на временните зъби и тяхното клинично значение 269

Договор № Д-185/03.08.2023 г.Влияние на пробиотици, прополис и ксилитол върху киселинността на денталния биофилм и кариесогенни микроорганизми 271

Договор № Д-186/03.08.2023 г. In Vivo изследване на колонизацията на Candida spp. при пациенти с 3D принтирани снемаеми протези 274

Договор № Д-189/03.08.2023 г. Бруксизъм и зъбно изтриване в училищна възраст – епидемиология, рискови фактори, съвременна диагностика, клинични характеристики и лечение 275

Договор № Д-191/03.08.2023 г. Метаболитни маркери за оценка на пренаталния и постнатален растеж при предтерминно родени деца 277

Договор № Д-192/03.08. 2023 г. Фенотипизиране и рехабилитация при пациенти с пост COVD -19 ролята на кардио-пулмоналното тестуване 280

Договор № Д-193/03.08.2023 г. Биотехнологични продукти от автоложен серум и мезенхимни стволови клетки при лечението на заболявания на очната повърхност 282

Договор № Д-194/03.08.2023 Роля на молекулярната диагностика за установяване на Хеликобактер пилори инфекция и Кларитромицинова резистентност в терапията 284

Договор № Д-195/03.08.2023 г. Роля на МиРНК-и за диагностика на чернодробното възпаление и фиброза при хроничен вирусен хепатит В 286

Договор № Д-196/03.08.2023 г. Зависимост на сърдечно-съдовата автономна инервация (сърдечен ритъм и сърдечно-съдови рефлекси) от глюкозната вариабилност, контролирана с нови технологии за мониторинг и лечение на захарния диабет при деца 288

Договор № Д-197/03.08.2023 г. Роля на някои генетични варианти, обуславящи дисфункция на кортизоловата секреция или действие, при жени със синдром на поликистозните яйчници 290

Договор № Д-198/03.08.2023 г. Значение на генетичните изследвания за фамилно консултиране, клиничен подход и оценка на инхибиторния риск при пациенти и семейства на пациенти с хемофилия А и В 292

Договор № Д-199/03.08.2023 г. Диабетна нефропатия – нови, специфични ренални маркери за ранна диагностика 295

Договор № Д-200/03.08.2023 г. Приложение на 3D-принтирането в предоперативното планиране при хирургия в лумбосакралния отдел на гръбнака 297

Договор № Д-201/03.08.2023 г. Оценка на серумния маркер специфичен IgE при бременни пациентки с алергични заболявания и техните деца за ранна детекция на атопия 299

Договор № Д-208/03.08.2023 г. Генетично профилиране за оценка на предразположеност към заболяване от туберкулоза 303

Договор № Д-213/03.08.2023 г. Подготовка на лингвалната повърхност на фронтални зъби за по-добра адхезия на ортодонтски ритейнъри 305

Договор № Д-214/03.08.2023 г Честота на цитомегаловирусната серопреваленция при бременните жени в българия и значението и за бъдещото развитие на бременността 307

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ

Договор № Д-160/03.08.2023 г. Очаквания и визия на медицинските и здравни специалисти за приложение на 3D принтирани фармацевтични форми в терапията 310

Договор № Д-161/03.08.2023 г. Проучване на честотата на постуралните нарушения при студенти от Медицински колеж „Й. Филаретова“ - София и на възможностите за прилагане на мултидисциплинарен превантивен и терапевтичен подход 312

Договор № Д-166/03.08.2023 г. Нагласа на пациентите и лекарите по дентална медицина относно влиянието на музиката върху поведението им в процеса на клинична работа / лечение в денталната практика 315

Договор № Д-169/03.08.2023 г. Анализ на рентабилността и ефективността на скринингова програма за диабетна ретинопатия 317

Договор № Д-215/03.08.2023 г. Повишаване качеството на практическото обучение на студенти от специалност „Акушерка“, чрез създаване на оптимална учебна среда 320

КОНКУРС „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ‘ 2023“

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ

Договор № Д-147/2023 г. Повлияване на канабиноидната система при модел на атопичен дерматит на плъхове 323

Договор № Д-148/03.08.2023 г. Генетично охарактеризиране на варианти, определящи възраст на начало на заболяването при пациенти от спектъра заболявания амиотрофична латерална склероза и фронтотемпорална деменция 325

Договор № Д-149/03.08.2023 г. Присъствие и роля на Human papilloma virus (HPV) и Epstein-Barr virus (EBV) вируси в патогенезата на простатен карцином 327

Договор № Д-152/03.08.2023 г. In vitro оценка на моноаминооксидазна (MAO-B) и ацетилхолинестеразна (AChE) инхибиторни активности и ab initio изчисления на новосинтезирани пирол-базирани хидразид-хидразони 329

Договор № Д-153/03.08.2023 г. Оптимизиране и валидиране на високоефективна течно хроматографска техника за разделяне и определяне на метаболитни продукти на пирол-съдържащи хидразони в биологична среда 331

Договор № Д-154/03.08.2023 г. Разработване на полимерни стимул-чувствителни системи за доставяне на 5-флуороурацил 332

Договор № Д-155/03.08.2023 г. Фитохимично проучване и изолиране на биологично активни вещества от листа на CECROPIA LONGIPES 334

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ

Договор № Д-141/03.08.2023 г. Молекулярно-генетичен анализ на епидемиологично чести за българската популация гени, свързани със заболяването Амиотрофична латерална склероза (АЛС) 337

Договор № Д-142/03.08.2023 г. Оценка на значението на Semaphorin 4C като диагностичен и прогностичен биомаркер при карцином на гърдата 338

Договор № Д-143/03.08.2023г. Оценка на ролята на рецепторите на жлъчни киселини, предимно FXR рецептор при пациенти с IBD. Доказването на връзка между намалената им експресия и тежестта на възпалението, прогресията на болестта и отговора към биологична терапия 340

Договор № Д-144/03.08.2023 г. Пиковият стрейн на ляво предсърдие като предиктор за предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност при пациентите с предсърдна кардиомиопатия 343

Договор № Д-145/03.08.2023 г. Възпалителни и невротрофни маркери в еволюцията на диабетната полиневропатия 345

Договор № Д-146/03.08.2023 г. Връзка между промените в спектъра на TCX-рецепторните антитела и клиничния ход на автоимунния хипертиреоидизъм в ранните етапи на лечение 347

Договор № Д-150/2023г. Откриване на първичен алдостеронова и друга стероидна свръхпродукция сред пациенти с надбъбречни инциденталоми 349

Договор № Д-151/03.08.2023 г. Промени в чревния микробиом при хронични инфекции с хепатит В и хепатит С 350

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ

Договор № Д-156/03.08.2023 г. Холистичните грижи като фактор за подобряване на качеството на живот пациентите на диализно лечение 353

Договор № Д-157/03.08.2023 г. Проучване нагласите на лекари и лекари по дентална медицина към промяна в комуникационния модел с пациентите 355

КОНКУРС „СТИМУЛИРАНЕ НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ОБЛАСТИ С ПОСТИГНАТИ ВИСОКИ ПОСТИЖЕНИЯ „2023“

Договор № Д-298/18.12.2023г Молекулярно серотипиране и определяне епидемиологичния профил на български клинични изолати Streptococcus agalactiae 358

Договор № Д-299/18.12.2023 г. Експресионни нива на IL1β, IL10, IL18, TNF-α, TLR4, GATA3, CD68 в туморни блокчета на български пациенти с простатен карцином, позитивни за вируси от сем. Herpesviridae 360

Договор № Д-300/18.12.2023 г. Ролята на чревния микробиом в развитието на метаболитни нарушения 363

Договор № Д-301/18.12.2023 г. Продължително глюкозно мониториране в диагностичния алгоритъм на ранните етапи на нарушения в глюкозната хомеостаза 364

Договор № Д-302/18.12.2023г Профилиране на микроРНК-и при ранния карцином на ларинкса 366

Договор № Д-303/18.12.2023 г. Ефективност на допълнителната обработка на овални коренови канали след ендодонтско прелекуване с ротационни никел-титанови системи 368

Договор № Д-304/18.12.2023 г. Ефективност на хиалуроновата киселина (HYADENT BG® гел) в сравнение с емайлови матриксни протеини (Emdogain®) при лечение на ангуларни костни дефекти в комбинация с ксенографт (Bio-Oss Collagen®) 370

Договор № Д-305/18.12.2023 г. Комплексна оценка на резултатите от минимално инвазивна регенеративна пародонтална терапия с емайлови матриксни протеини и костен графт при лечението на ангуларни костни дефекти 374

Договор № Д-307/18.12.2023 г. Изследване на NLRP3 инфламазома и IL-1β в серум и слюнка на пациенти с хипертония, пародонтит и с двете заболявания 376

НАУЧНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТИ, ФИНАНСИРАНИ ОТ МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ ПО НАРЕДБА ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ОЦЕНКАТА, ПЛАНИРАНЕТО, РАЗПРЕДЕЛЕНИЕТО И РАЗХОДВАНЕТО НА СРЕДСТВАТА ОТ ДЪРЖАВНИЯ БЮДЖЕТ ЗА ФИНАНСИРАНЕ НА ПРИСЪЩАТА НА ДЪРЖАВНИТЕ ВИСШИ УЧИЛИЩА НАУЧНА ИЛИ ХУДОЖЕСТВЕНОТВОРЧЕСКА ДЕЙНОСТ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ' 2022"

Научно направление: Молекулярна биология и генетика; Рак: биология, епидемиология, терапия

Договор № Д-128/14.06.2022 г. Генетични анализи на панел от гени свързани със заболяването Комплекс туберозна склероза (TSC) при български пациенти

Водещ изследовател: Гл.ас. Биляна Георгиева Георгиева, дб

Членове на изследователския екип:

- Проф. Албена Първанова Тодорова- Георгиева, дб, дбн - МФ, Катедра по Медицинска химия и биохимия
- Янка Костадинова Дангулова, биолог – МФ, Катедра по Медицинска химия и биохимия
- Тихомир Първанов Тодоров, дб - Молекулярен биолог, ГМДЛ „Геника", гр. София

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по Медицинска химия и биохимия, Секция Биохимия

Адрес за контакти: ул. Здраве 2, 1431 София, тел: +359 2 9172684

РЕЗУЛТАТИ:

Цел на настоящата работа бе да изследваме гени свързани с автозомно доминантното мултисистемно заболяване Комплекс туберозна склероза (TSC1 MIM#191100 и TSC2 MIM#191092) при български пациенти. Обощихме данните от 60 пациента/семейства с предполагаема клинична диагноза TSC- 18 изследвани в настоящия проект и 42 от предходна дейност.

За анализ на *TSC1* и *TSC2* гените използвахме PCR, директно секвениране, MLPA.

При 53 семейства (88.3%) потвърдихме клиничната диагноза- 21 семейства с TSC1 (35%), 32 семейства с TSC2 (53.3%). При 7 семейства (11.7%) не открихме патологична мутация.

При 21 семейства с TSC1 открихме 20 различни *TSC1*мутации, от които 6 (30%) са нови. „Горещи" за мутации са екзони 9, 15, 17, 18, 21, в които попадат 75% от *TSC1* мутациите.

При 32 семейства с TSC2 открихме 31 различни *TSC2* мутации, от които 13 (42%) са нови. „Горещи" за мутации са екзони 13, 16, 34, 37, 38, в които попадат 39% от *TSC2* мутациите.

При пациентите с TSC1 по-чести са хипопигментните петна, кортикалните тубери/дисплазия, субепендимните нодули и епилепсията, докато при пациентите с TSC2 по-чести са лицевите ангиофиброми, унгвалните фиброми, субепендимен гигантоклетъчен

астроцитом (СЕГА), генерализираните тонични клонични пристъпи (ГТКП), умственото изоставане, сърдечните рабдомиоми и бъбречните ангиомиолипоми. При пациентите с TSC1 и TSC2 с почти еднаква честота се срещат Шагренови петна и субкортикални тубери.

При frameshift и nonsense *TSC1* и *TSC2* мутации по-чести са хипопигментните петна, кортикалните тубери/дисплазия, субкортикалните тубери, епилепсията и тежките ГТКП. При големи генни делеции по-чести са бъбречните ангиомиолипоми и кисти. Лицевите ангиофиброми и умственото изоставане са по-чести при frameshift, nonsense и missense мутации. При frameshift, nonsense и missense мутации с еднаква честота са Шагреновите петна и умственото изоставане. При мутации засягащи сплайсинга не се откриват СЕГА и интелектуален дефицит.

Разработеният системен аналитичен подход, осигурява възможности за поставяне на точна молекулно-генетична диагноза, провеждането на адекватна генетична консултация, профилактика и лечение на заболяването при засегнатите семейства.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics; Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy
Contract Nr. D-128/14.06.2022 GENETIC ANALYSIS OF A PANEL OF GENES RELATED TO THE DISEASE TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX (TSC) IN BULGARIAN PATIENTS
Leading researcher: Assist. Prof. Bilyana Georgieva Georgieva, PhD
Research team:

- Professor Albena Parvanova Todorova-Georgieva, PhD, Dsc - Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Yanka Kostadinova Dangulova, biologist - Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Tihomir Parvanov Todorov, PhD, Molecular biologist - Genetic Medico-Diagnostic Laboratory "Genica", Sofia

Organization unit: MU - MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Biochemistry, 2 Zdrave Srt., 1431 Sofia
RESULTS:

Aim of our work was to analyze genes related to the autosomal dominant disorder Tuberous Sclerosis Complex (TSC1, MIM#191100 and TSC2, MIM#191092) in Bulgarian patients. We summarized data of 60 patients/families with probable clinical diagnosis TSC- 18 tested in the current project and 42 previously tested.

For *TSC1/TSC2* analysis we used PCR, direct sequencing, MLPA.

In 53 families (88.3%) we confirmed the clinical diagnosis- 21 (35%) with TSC1 and 32 (53.3%) with TSC2. In 7 families (11.7%) the mutation was not found.

In the 21 TSC1 families we found 20 different *TSC1* mutations, 6 (30%) of which are novel. Mutation "hotspots" are exons 9, 15, 17, 18, 21, where fall 75% of the *TSC1* mutations.

In the 32 TSC2 families we found 31 different *TSC2* mutations, 13 (42%) of which are novel. Mutation "hotspots" are exons 13, 16, 34, 37, 38, where fall 39% of the *TSC2* mutations.

In the TSC1 patients more often hypomelanotic macules, cortical tubers/dysplasia, subependymal nodules and epilepsy of a different type were found, while in the TSC2 patients facial angiofibromas, ungual fibromas, subependymal giant cell astrocytoma (SEGA), generalized tonic-clonic sizures (GTCS), intellectual disability, cardiac rhabdomyomas and renal angiomyolipomas prevailed. Both TSC1 and TSC2 patients equally present Shagreen patches and subcortical tubers.

Frameshift and nonsense *TSC1* and *TSC2* mutations were presented commonly with hypomelanotic macules, cortical tubers/dysplasia, subcortical tubers, epilepsy, GTCS. Renal angiomyolipomas and cysts were found mainly in patients with large deletions. Facial angiofibromas and intellectual disability were more frequent in frameshift, nonsense and missense

mutations. Shagreen patches and intellectual disability were found in equal degree in frameshift, nonsense and missense mutations. Splice site mutations do not present with SEGA and intellectual disability.

Our diagnostic algorithm gives opportunity for proper molecular-genetic diagnostics, adequate genetic counseling, prophylaxis and treatment of the disorder in the affected families.

Научно направление: Инфекции. Микробиология; Гастро-интестинален тракт

Договор № Д-129/14.06.2022 г. Географско картиране на Helicobacter pylori инфекцията, смесените инфекции и антибиотичната резистентност
Водещ изследовател: Проф. д-р Людмила Боянова Георгиева, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Людмила Боянова Георгиева, дмн, МФ, Катедра по медицинска микробиология
- Д-р Галина Мильова Гергова, МФ, Катедра по медицинска микробиология
- Лекар-специализант д-р Лилия Йорданова Боянова, МФ, Катедра по медицинска микробиология
- Гл. ас. д-р Даниел Валентинов Йорданов, дм, МФ, Катедра по медицинска микробиология
- Гл. ас. д-р Петьо Георгиев Хаджийски, дм, МФ, МФ, Университетска детска болница, Катедра по детска гастроентерология и хепатология,
- Проф. д-р Румяна Донкова Марковска-Давидкова, дм, МФ, Катедра по медицинска микробиология

Базова организация: Медицински факултет на МУ-София; Катедра по медицинска микробиология
Адрес за контакти: Катедра медицинска микробиология, МФ, Медицински университет–София (МУ-София); ул. Здраве № 2, 1431 София.
телефон - служебен, мобилен, домашен: +359 2 9172730 (служ.); +359 887739086 (дом.); GSM +359 878388789; e-mail: l.boyanova@hotmail.com

РЕЗУЛТАТИ:

Анализирахме антибиотичната резистентност (АБР) на *Helicobacter pylori* в 14 държави. Amoxicillin резистентността беше нарастнала в България, Иран и Виетнам. Резистентността към metronidazole показа различни тенденции, а тази към clarithromycin беше увеличена в Австралия, Белгия, България, Италия, Иран и Тайван, но стабилна във Франция, Испания, Русия, Китай, Чили и Колумбия. Tetracycline резистентността беше рядка. Резистентността към levofloxacin показа повишение в 4 европейски и 6 други страни. Във Франция и Испания АБР беше стабилна, докато в България, Белгия, Иран и Тайван имаше резистентност към ≥3 агента. Между причините са неспазването на терапевтичните препоръки, националната антибиотична консумация, миграцията и свръхупотребата на azithromycin в някои държави. Сравнихме АБР на *H. pylori* на 50 пациента живеещи извън столицата (ИСЖ) спрямо тази на 50 столични жители (СЖ). АБР в двете групи бяха сравними за amoxicillin, metronidazole, clarithromycin и tetracycline.

Резистентността към levofloxacin беше по-висока (38.0%) в столицата спрямо 20.0% в провинцията. Съотношението на шансовете за levofloxacin резистентността между СЖ и ИСЖ беше 2.45, а относителният риск беше 1.90 за СЖ спрямо ИСЖ. Резистентността към levofloxacin и clarithromycin беше висока, най-вероятно поради високата консумация на хинолони (2.86 DDD/ден през 2017 г.) и макролиди, особено през COVID-19 пандемията. Антибиотичната консумация следва да бъде контролирана, особено в големите градове. Изследвахме честотата на множествените (смесени) *H. pylori* инфекции при 155 симптоматични пациенти. Честотата на множествените инфекции беше 36.1% (56/155 инфекции). Те бяха по-често откривани през 2020-2022 г. (51.7%), отколкото през 2015-2019 г. (26.3%). Най-често срещаните множествени подтипове (48.2%) бяха *vacA* s1as2 и *vacA* s1cs2. Инфекции с три *H. pylori* щама бяха открити при двама възрастни пациенти с хроничен гастрит. Еволюцията и клиничното значение на инфекциите с повече от един щам *H. pylori* заслужават обширни проучвания.

Научни публикации и прояви:

- Boyanova L, Gergova G, Kandilarov N, Boyanova L, Yordanov D, Gergova R, Markovska R. Geographic distribution of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: A study in Bulgaria. Acta Microbiol Immunol Hung. 2023 Jan 13;70(1):79-83. doi: 10.1556/030.2023.01940.
  (IF_{2021} 2.298)
- Boyanova L, Hadzhiyski P, Gergova R, Markovska R. Evolution of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: A topic of increasing concern. Antibiotics 2023; 12, 332. https://doi.org/10.3390/antibiotics12020332, https://www.mdpi.com/2079-6382/12/2/332.
  (IF_{2022}: 5.222)

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Infections. Microbiology; Gastrointestinal tract

Contract Nr. D-129/14.06.2022 Geographical mapping of *Helicobacter pylori* infection, mixed infections and antibiotic resistance

Leading researcher Prof. Dr. Lyudmila Boyanova Georgieva, DMSc

Research team:

- Prof. Dr. Lyudmila Boyanova Georgieva, DMSc., Medical Faculty (MF), Dept. of Medical Microbiology
- Dr Galina Milyova Gergova, MF, Dept. of Medical Microbiology
- Specializing Dr Liliya Yordanova Boyanova, MF, Dept. of Medical Microbiology
- Assist. Prof. Dr. Daniel Valentinov Yordanov, PhD, MF, Dept. of Medical Microbiology
- Assist. Prof. Dr. Petyo Georgiev Hadzhiyski, PhD, MF, University Children's Hospital, Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology,
- Prof. Dr. Rumyana Donkova Markovska-Davidkova, PhD, MF, Dept. of Medical Microbiology

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of Medical Microbiology, Zdrave str. 2, 1431 Sofia, Bulgaria

RESULTS:

We analyzed antibiotic resistance (ABR) of *Helicobacter pylori* in 14 countries. Amoxicillin resistance increased in Bulgaria, Iran and Vietnam. Metronidazole resistance showed different trends, and that to clarithromycin increased in Australia, Belgium, Bulgaria, Italy, Iran and Taiwan, but remained stable in France, Spain, Russia, China, Chile

and Colombia. Tetracycline resistance was rare. Levofloxacin resistance increased in 4 European and 6 other countries. In France and Spain, ABR was stable, whereas in Bulgaria, Belgium, Iran and Taiwan, resistance to ≥3 agents was observed. Reasons include nonadherence to therapeutic recommendations, national antibiotic consumption, migration, and azithromycin overuse in some countries. We compared *H. pylori* ABR of 50 patients living outside the capital (OCPs) versus that in 50 capital residents (CPs). The ADB in both groups were comparable for amoxicillin, metronidazole, clarithromycin, and tetracycline. Levofloxacin resistance was higher (38.0%) in the CPs versus 20.0% in the OCPs. Odds ratio for levofloxacin resistance between CPs and OCPs was 2.45, and the relative risk was 1.90 for CPs versus OCPs. Resistance to levofloxacin and clarithromycin was high, most likely due to high quinolone (2.86 DDD/day in 2017) and macrolide consumption, especially during the COVID-19 pandemic. Antibiotic consumption should be controlled, especially in large cities. We studied mixed (multiple) infection rates in 155 symptomatic patients. Prevalence of multiple-strain infections was 36.1% (56/155 infections). They were more often detected in 2020-2022 (51.7%) than in 2015-2019 (26.3%). The most common multiple subtypes (48.2%) were *vacA* s1as2 and *vacA* s1cs2. Triple-strain infections were found in two adult patients with chronic gastritis. The evolution and clinical significance of infections with more than one *H. pylori* strain deserve extensive studies.

Scientific publications and presentations:

- Boyanova L, Gergova G, Kandilarov N, Boyanova L, Yordanov D, Gergova R, Markovska R. Geographic distribution of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: A study in Bulgaria. Acta Microbiol Immunol Hung. 2023 Jan 13;70(1):79-83. doi: 10.1556/030.2023.01940.
  (IF_{2021} 2.298)
- Boyanova L, Hadzhiyski P, Gergova R, Markovska R. Evolution of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: A topic of increasing concern. Antibiotics 2023; 12, 332. https://doi.org/10.3390/antibiotics12020332, https://www.mdpi.com/2079-6382/12/2/332.
  (IF_{2022}: 5.222)

Научно направление: Зрение

Договор № Д-130/14.06.2022 Изясняване на молекулно-генетичните основи, патогенеза и прогресия на свързната с възрастта дегенерация на макулата чрез новогенерационно секвениране на пълен екзом

Водещ изследовател: Проф. Александър Хуго Оскар, доктор

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Невяна Валентинова Велева – Кръстева, дм – Катедра по Офталмология, МФ, МУ-София. Очна клиника, УМБАЛ „Александровска", ЕАД
- Гл. асистент д-р Васил Маркович Хайкин, дм – Катедра по Офталмология, МФ, МУ-София. Очна клиника, УМБАЛ „Александровска", ЕАД
- Асистент д-р Галатея Тошкова Цветкова, дм – Катедра по Офталмология, МФ, МУ-София. Очна клиника, УМБАЛ „Александровска", ЕАД
- Светослав Данчев Славчев – Катедра по Офталмология, МФ, МУ- София. Очна клиника, УМБАЛ „Александровска", ЕАД

- Кунка Николова Каменарова, дб - Катедра “Медицинска Химия и Биохимия”, МФ, МУ-София; Център по молекулна медицина
- Стиляна Пламенова Панова - Катедра “Медицинска Химия и Биохимия”, МФ, МУ-София; Център по молекулна медицина
- Мартин Маринов Георгиев - Катедра “Медицинска Химия и Биохимия”, МФ, МУ-София; Център по молекулна медицина.

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по Офталмология, Очна клиника, УМБАЛ „Александровска”, ЕАД
Адрес за контакти: ул. Здраве 2, гр. София 1431, +359 887805413, д-р Кунка Каменарова, Център по молекулна медицина

РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Свързаната с възрастта дегенерация на макулата (AMD) е една от водещите причини за тежко зрително увреждане сред възрастните хора по света. Въпреки че AMD засяга главно възрастните хора (≥65 г.), някои засегнати развиват симптоми на AMD, включително друзи, в много по-ранна възраст. Макулопатията с ранно начало (EOMD, ≤65y) може да доведе до напреднала дегенерация на макулата по-късно в живота. Целта на това проучване беше да се определи приносът на често срещаните варианти при пациенти с AMD и EOMD и да се установят потенциално патогенни редки варианти при пациенти с EOMD.

Методи: Пълно екзомно секвениране (WES) беше проведено при 10 пациенти с ADM и 8 EOMD. Честите генетични варианти бяха анализирани чрез панел от 124 гена, свързани с AMD. След това потърсихме редки варианти в гени, отговорни за наследствени дегенерации на ретината (IRD), които наподобяват AMD, за да установим генетичните варианти, които биха могли да доведат до развитието на EOMD.

Резултати: Общо 8 често срещани рискови алела в 7 гена, свързани с AMD, *C2, C3, CFH, CFB, TLR3, ARMS2* и *CX3CR1,* бяха открити в двете фенотипни групи. Четири SNP, *CFH*-rs1061170, *ARMS2*-rs10490924, *C3*-rs1047286 и *TLR3*-rs3775291, преобладаваха в групата на пациентите с AMD. Прилагайки системен ход за филтриране на генетични варианти, установихме 24 редки варианта в 11 AMD-гени, *CFHR4, CFB, ABCG1, HMCN1, APOB, CFI, CSMD2, CD36, SLC16A8, ABCA1* и *VLDR*, при пациенти с EOMD. В резултата от анализа на IRD гените, при тези пациенти бяха установени 9 редки патогенни или вероятно патогенни варианта, 3 от които в гените *PROM1, SEMA4* и *COL2A1*.

Заключение: В резултат от това проучване беше установено, че често срещаните варианти, свързани с AMD, допринасят за AMD и EOMD и в нашата група изследвани пациенти. Ранното начало на EOMD при пациентите предполага възможна роля на генетичните, а не на факторите на околната среда в патогенезата на ранната макулопатия.

Научни публикации и прояви:

- Georgiev M, Kamenarova K, Veleva N, Mihova K, et al., Identification of common and rare genetic variants reveals a possible role in early-onset maculopathy, ESHG, 10-13 юни 2023 г., Глазгоу, Шотландия, електронен постер

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Vision

Contract Nr. D-130/14.06.2022 IDENTIFICATION OF MOLECULAR-GENETIC BASE, PATHOGENESIS AND PROGRESSION OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION BY WHOLE EXOME SEQUENCING

Leading researcher Prof. Alexander Hugo Oscar, MD, PhD – Department of Ophthalmology, MF, MU-Sofia; Eye Clinic, University "Alexandrovska" Hospital

Research team:

- Assoc. Prof. Nevyana Valentinova Veleva – Krasteva, MD, PhD – Department of Ophthalmology, MF, MU-Sofia; Eye Clinic, University "Alexandrovska" Hospital
- Senior Assist. Prof. Vasil Markovich Haykin, MD, PhD - Department of Ophthalmology, MF, MU-Sofia; Eye Clinic, University "Alexandrovska" Hospital
- Assist. Galateya Toshkova Tsvetkova, MD, PhD - Department of Ophthalmology, MF, MU-Sofia; Eye Clinic, University "Alexandrovska" Hospital
- Stanislav Danchev Slavchev - Department of Ophthalmology, MF, MU-Sofia; Eye Clinic, University "Alexandrovska" Hospital
- Kunka Nikolova Kamenarova, PhD – Department of Medical Chemistry and Biochemistry, MF, MU – Sofia; Molecular Medicine Center
- Stilyana Plamenova Panova – Department of Medical Chemistry and Biochemistry, MF, MU – Sofia; Molecular Medicine Center
- Martin Marinov Georgiev - Department of Medical Chemistry and Biochemistry, MF, MU – Sofia; Molecular Medicine Center

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology; University "Alexandrovska" Hospital, Eye Clinic, 1 "St. George Sofiyski" Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Background/Objectives: Age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading causes of severe visual impairment among elderly worldwide. Although AMD mainly affects the elderly (≥65y), some individuals develop AMD characteristics, including drusen at a much younger age. Early-onset maculopathy (EOMD, ≤65y) can lead to advanced macular degeneration later in life. The aim of this study was to determine the contribution of common AMD-associated variants in patients with AMD and EOMD, and to identify potential disease-causing rare variants in patients with EOMD.

Methods: We performed whole genome sequencing (WES) in 10 ADM and 8 EOMD patients. Common genetic variants were analysed based on 124 AMD-associated genes. We searched for rare variants in genes causing inherited retinal degenerations (IRD) that resemble AMD to identify potential deleterious variants that might contribute to EOMD development.

Results: A total of 8 common genetic risk alleles in 7 AMD-associated genes, *C2, C3, CFH, CFB, TLR3, ARMS2*, and *CX3CR1* were present in the two phenotype groups. Four SNPs, *CFH*-rs1061170, *ARMS2*-rs10490924, *C3*-rs1047286, and *TLR3*-rs3775291, showed prevalence on AMD development in patients. Applying multiple-filtering pipeline we identified 24 rare variants in 11 AMD-genes, *CFHR4, CFB, ABCG1, HMCN1, APOB, CFI, CSMD2, CD36, SLC16A8, ABCA1*, and *VLDR,* in EOMD probands. Evaluation of IRD genes in these patients revealed 9 rare variants 3 of which, located in *PROM1, SEMA4*, and *COL2A1*, were predicted to be potentially deleterious based on variant type and in silico tools.

Conclusion: Common AMD-associated variants contribute to AMD and EOMD. The early-onset nature of EOMD and our results suggest a possible role for genetic rather than environmental factors.

Scientific publications and presentations:

- Georgiev M, Kamenarova K, Veleva N, Mihova K, et al., Identification of common and rare genetic variants reveals a possible role in early-onset maculopathy, ESHG, 10-13 June, 2023, Glasgow, Scotland, e-poster

Научно направление: ЦНС. Невронауки и поведение

Договор № Д-131/14.06.2022 г. Роля на пренатален мелатонинов дефицит у плъхове върху полово-зависимите промени в поведенчески реакции и активност на оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза на поколението: ефект на пренатално третиране с мелатонин при плъхове
Водещ изследовател: Доц. д-р Христина Христова Ночева-Димитрова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Яна Димитрова Чекаларова, дм – БАН, И-т по невробиология;
- Проф. д-р Роман Емилов Ташев, дм - МФ на МУ-София, катедра по Физиология и Патофизиология;
- Проф. д-р Радка Кирилова Тафраджийска, дм - МФ на МУ-София, Катедра по Физиология и Патофизиология;
- Проф. д-р Румен Павлов Николов, дм - МФ на МУ-София, Катедра по Фармакология и токсикология;
- Гл. асистент д-р Николай Александров Стойнев, дм - МФ на МУ-София, Катедра по Физиология и Патофизиология;
- Гл. асистент д-р Георги Асенов Богданов, дм - МФ на МУ-София, Катедра по Фармакология и токсикология;
- Гл. асистент д-р Цвета Димитрова Стоянова, дм – БАН, И-т по невробиология;
- Асистент д-р Константинос Емануил Пападакис, задочен докторант - МФ на МУ-София, Катедра по Физиология и Патофизиология.

Базова организация: МУ - София, МФ, катедра по Физиология и Патофизиология
Адрес за контакти: ул. „Здраве“2, София 1431, +359 898 994 357
РЕЗУЛТАТИ:

Депресията е световно значимо заболяване, характеризиращо се с продължително депресивно настроение, анхедония, безсъние, кошмари, халюцинации и суицидни тенденции.

По време на вътреутробното развитие епифизната жлеза на плода не синтезира мелатонин и необходимото количество се набавя от организма на майката. Дефицитът на мелатонин в майчиния организъм, причинен от излагане на продължително осветяване, води до нарушаване на циркадната ритмичност на редица физиологични и биохимични параметри. Предвид връзката между депресията и мелатонина, пренаталното значение на хормона, както и половите разлики в ефектите му, ние си поставихме ***за цел*** да изследваме пренаталното нарушение в циркадния ритъм на секрецията на мелатонин при бременни плъхове, изложени на постоянен светлинен режим през целия период на бременността, и последващите ефекти върху поколението, както и ефекта на третирането с мелатонин по време на цялата бременност.

Тестовете, които използвахме за оценка на депресивен тип поведение и тревожност, бяха:

- Тест на открито (OF),
- Тест повдигнат кръстосан лабиринт (EPM),
- Тест за предпочитане към сладки разтвори (SPT).

Въз основа на проведените опити беше установено, че:

- Хроничното излагане на постоянна светлина провокира анхедония и повишава безпокойството в поколение мъжки и женски плъхове Wistar с мелатонинов дефицит. Експериментална постановка с постоянно излагане на светлина на бременни майки през целия период на бременност доведе до дефицит на мелатонин, причинен от

потискане на хормоналната секреция през тъмния период на денонощието. В настоящото проучване ние докладваме, че пренаталното лечение с мелатонин отслабва анхедонията и при двата пола поколение с дефицит на мелатонин.

- Излагането на постоянна светлина за дълго време води до повишаване на тревожността и при двата пола. Пренаталнато третиране с мелатонин коригира поведенческите дефицити, свързани с емоционални смущения.

Въз основа на получените резултати можем да заключим, че пренаталното третиране с мелатонин има положителен ефект за възстановяване на поведенческото увреждане на мъжкото и женското потомство в модел на пренатален мелатонинов дефицит.

Научни публикации и прояви:

- Stoyanova T, Nocheva H, Tchekalarova J. Melatonin corrects depressive-like behaviour and anxiety in male and female offspring rats in a model of prenatal melatonin deficit. – **статията е приета за печат** в списание „Доклади на БАН“ – 2023 г. (ПРОТОКОЛ № 5/30.05.2023 г.) – прилага се копие от бележката;
- Stoyanova T, Nocheva H, Tchekalarova J. Sex-different behavioural changes in adult rat offspring with prenatal melatonin deficiency. Национална конференция по случай „70 години Институт по Невробиология“, БАН, 15-16 декември, 2022.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: CNS. Neurosciences and Behavior

Contract Nr. D-131/14.06.2022 ROLE OF PRENATAL MELATONIN DEFICIENCY IN RATS ON SEX-DEPENDENT CHANGES IN BEHAVIORAL RESPONSES AND HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS ACTIVITY OF THE OFFSPRING: EFFECT OF PRENATAL MELATONIN TREATMENT IN RATS

Leading researcher Assoc. Prof. Hristina Hristova Nocheva-Dimitrova, MD, PhD - Dept. of Physiology and Pathophysiology

Research team:

- Prof. Jana Dimitrova Tchekalarova, MD, PhD – Bulgarian Academy of Sciences, Instittute of Neurobiology;
- Prof. Roman Emilov Tashev, MD, PhD - Dept. of Physiology and Pathophysiology;
- Prof. Radka Kirilova Tafradjiyska, MD, PhD - Dept. of Physiology and Pathophysiology;
- Prof. Rumen Pavlov Nikolov, MD, PhD - Dept. of Pharmacology and Toxicology;
- Assist. Prof. Nikolay Alexandrov Stoynev, MD, PhD - Dept. of Physiology and Pathophysiology;
- Assist. Prof. Georgy Assenov Bogdanov, MD, PhD - Dept. of Pharmacology and Toxicology;
- Assist. Prof. Tsveta Dimitrova Stoyanova, PhD – Bulgarian Academy of Sciences, Instittute of Neurobiology;
- Assist. Prof. Konstantinos Emanuil Papadakis, MD, PhD student - Dept. of Physiology and Pathophysiology.

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Physiology and Pathophysiology

RESULTS:

Depression is a globally significant illness characterized by persistent depressed mood, anhedonia, insomnia, nightmares, hallucinations, and suicidal tendencies.

During intrauterine development, the pineal gland of the fetus does not synthesize melatonin, and the necessary amount is obtained from the mother's body. Melatonin deficiency caused by a prolonged light regime leads to disruption of the circadian rhythmicity of a number of physiological and biochemical parameters. Given the relationship between depression and melatonin, the prenatal

importance of the hormone, as well as gender differences in its effects, we set out to investigate the prenatal disruption of the circadian rhythm of melatonin secretion in pregnant rats exposed to a constant light regime throughout pregnancy and subsequent effects on the offspring, and the effect of melatonin treatment throughout pregnancy.

The tests we used to assess depressive type behavior and anxiety were:

- Open field (OF) test,
- Elevated plus maze (EPM) test,
- Sucrose Preference Test.

The experiments showed that:

- chronic exposure to constant light provoked anhedonia and increased anxiety in a generation of melatonin-deficient male and female Wistar rats. An experimental setup with constant light exposure of pregnant mothers throughout pregnancy resulted in melatonin deficiency caused by suppression of hormone secretion during the dark period of the day. In the present study, we report that prenatal melatonin treatment attenuates anhedonia in both sexes of melatonin-deficient offspring.
- Exposure to constant light for a long time leads to increased anxiety in both sexes. Prenatal melatonin treatment prevented behavioral deficits associated with emotional disturbances.

Based on the obtained results, we can conclude that prenatal melatonin treatment has a positive effect in preventing behavioral impairment of male and female offspring in a model of prenatal melatonin deficiency.

Scientific publications and presentations:

- Stoyanova T, Nocheva H, Tchekalarova J. Melatonin corrects depressive-like behaviour and anxiety in male and female offspring rats in a model of prenatal melatonin deficit. – the article has been accepted for publication in the Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences - 2023 (PROTOCOL No. 5/30.05.2023) - a copy of the note is attached;
- Stoyanova T, Nocheva H, Tchekalarova J. Sex-different behavioural changes in adult rat offspring with prenatal melatonin deficiency. National conference on the occasion of "70 years of the Institute of Neurobiology", BAS, December 15-16, 2022.

Научно направление: Ендокринни жлези; Молекулярна биология и генетика; Детски болести

Договор № Д-132/14.06.2022 г. Новогенерационно екзомно секвениране при български пациенти с вроден хипосоматотропизъм

Водещ изследовател: Проф. Радка Петрова Кънева, дб

Членове на изследователския екип:

- Калина Йонкова Михова, магистър, Медицински университет - София, Медицински факултет, Катедра по медицинска химия и биохимия, Център по молекулна медицина
- Кунка Николова Каменарова, дб, Медицински университет - София, Медицински факултет, Катедра по медицинска химия и биохимия, Център по молекулна медицина
- Проф. д-р Ива Христова Стоева, дм, Медицински университет - София, Медицински факултет, Катедра Педиатрия, СБАЛДБ „проф. Иван Митев“ ЕАД, Лаборатория „Скрининг и функционална ендокринна диагностика“

- Силва Гаро Кюркчиян, дб, Медицински университет - София, Медицински факултет, Катедра по медицинска химия и биохимия, Център по молекулна медицина

Базова организация: МУ - София, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия, ЦММ
Адрес за контакти: ул. Здраве 2, София 1431, тел. +359 886008988
РЕЗУЛТАТИ:

Вродените хипопитуитаризъм (ВХ) е ендокринно заболяване, свързано с намалено или напълно липсващо отделяне на един или няколко хормона от хипофизната жлеза и се характеризира със силно променлив фенотип, включително нисък ръст, развиващ се хормонален дефицит, различна степен от различните линии на хипофизните клетки. Особено при някои от тях със сложен фенотип нито клиничният фенотип, нито отговорът на лечението могат да бъдат обяснени. Разкриването на генетичната етиология на заболяването е важно за навременната диагностика при децата, тяхното лечение и подход. Петнадесет деца, неблизкородствени, с кардинален симптом нисък ръст бяха диагностицирани с ВХ чрез ауксология, функционални хормонални динамични тестове, ЯМР на хипоталамо-хипофизарната единица и т.н. Изолирана беше ДНК от кръвни проби и беше извършено секвениране на целия екзом (WES) чрез Novaseq 6000 платформата на Illumina. Предходните молекулярни изследвания не доведоха до откриване на патогенни генетични варианти при повечето от тях (чрез кандидат-генен подход). Разкрити са различни мутации в гените *SEMA3A, IGFALS, GLI3, TXNRD2, TSC2, ASXL1, PAPPA2, NF1, COL9A3, GHR, SCN5A и MACF1*. При 3/15 (20%) пациенти се откриват патогенни или вероятно патогенни генетични варианти със значителен диагностичен принос. При трима от пациентите се откриват нови редки варианти, които не са открити в публичните бази данни. При четирима пациенти се откриват едновременно по две мутации в комбинация от гени (*TXNRD2* и *TSC2*; *PAPPA2* и *SETD2*; *NF1* и *HBB*; *COL9A3* и *TSHR*), обясняващи по-сложните фенотипове. (до 300 думи)

Научни публикации и прояви:

- Kalina Mihova, Kunka Kamenarova, Iva Stoeva, Martin Georgiev, Darina Kachakova-Yordanova, Daniela Pencheva, Radka Kaneva. “Congenital Hypopituitarism mutation spectrum revealed by whole exome sequencing” P04.032.D, ESHG 2023, Glasgow, Scotland, UK, 10-13 June 2023 (poster presentation)
- Стоева Ива, Генетична и фенотипна характеристика на пациенти с комплексна хипофизарна и тиреоидна патология, презентация, Втора научна конференция „Генетика в клиничната практика“, 2- 5 юни, 2022 г. к.к. Дюни,
- Кънева Р. Диагностика на редки генетични заболявания в България. Възможности и предизвикателства в ерата на геномната медицина.Трета научна конференция „Генетика в клиничната практика“, 25–28 май 2023 г., к.к. Дюни.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Endocrine Glands, Molecular Biology and Genetics, Diseases of Chidhood
<u>Contract Nr. D-132/14.06.2022</u> Next-generation exome sequencing in Bulgarian patients with congenital hyposomatotropism
Leading researcher Assoc. Prof. Radka Petrova Kaneva, PhD - Faculty of Medicine, Dept „Medical chemistry and biochemistry”, Molecular Medicine Center
Research team:

- Kalina Yonkova Mihova, MSc, MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center
- Kunka Nikolova Kamenarova, PhD, MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center

- Prof. Dr. Iva Hristova Stoeva, PhD, MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, SBAL Children's Hospital „Prof. Dr. Ivan Mitev“, Screening and Functional Endocrine Diagnostics Laboratory.
- Silva Garo Kyurkchyan, PhD, MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Congenital hypopituitarism (CH) refers to deficiency of one or more hormones produced by the pituitary and is characterized with highly variable phenotype, including shorth stature, evolving hormone deficiency, various degree from the different pituitary cell lineages. Especially in some of them with complex phenotype neither the clinical phenotype nor the treatment response could be explained. Unravelling the genetic etiology of the disease is important for the timely diagnosis in children, their treatment and outcome. 15 unrelated children with cardinal symptom short stature were diagnosed with CH by auxology, functional hormonal dynamic tests, MRI of the hypothalamic-hypophyseal unit etc. DNA from blood samples was isolated and whole exome sequencing (WES) was performed on Novaseq 6000, Illumina platform. Former molecular studies were negative in most of them (candidate gene approach). A variety of mutations in genes *SEMA3A, IGFALS, GLI3, TXNRD2, TSC2, ASXL1, PAPPA2, NF1, COL9A3, GHR, SCN5A* and *MACF1* were revealed. In 3/15 (20%) patients pathogenic or likely pathogenic genetic variants were found with substantial diagnostic contribution. In 3 patients new rare variants were described, not found in public databases. In four patients two mutations simultaneously were found in combination (*TXNRD2* and *TSC2*; *PAPPA2* and *SETD2*; *NF1* and *HBB*; *COL9A3* and *TSHR*), explaining more complex phenotypes. (300 words)

Scientific publications and presentations:

- Kalina Mihova, Kunka Kamenarova, Iva Stoeva, Martin Georgiev, Darina Kachakova-Yordanova, Daniela Pencheva, Radka Kaneva. “Congenital Hypopituitarism mutation spectrum revealed by whole exome sequencing” P04.032.D, ESHG 2023, Glasgow, Scotland, UK, 10-13 June 2023 (poster presentation)
- Genetic and phenotypic characterization of patients with complex pituitary and thyroid pathology, presentation, Second Scientific Conference "Genetics in Clinical Practice", June 2-5, 2022. dunes,
- Kaneva R. Diagnosis of rare genetic diseases in Bulgaria. Opportunities and challenges in the era of genomic medicine. Third Scientific Conference "Genetics in Clinical Practice", May 25-28, 2023, k.c. Dunes

Научно направление: Молекулярна биология и генетика; Ендокринни жлези

Договор № Д-133/14.06.2022 г. Идентифициране на генни мутации, водещи до моногенен диабет при български пациенти, чрез цялостно-екзомно ново-генерационно секвениране

Водещ изследовател: Проф. Иванка Исталианова Димова, „Доктор“

Членове на изследователския екип:

- Доцент д-р Радка Савова Христова, доктор, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, Клиника по Ендокринология, диабет и генетика

- Асистент Дарина Людмилова Качакова-Йорданова, доктор, Център по Молекулна медицина, Катедра по Медицинска химия и биохимия, Медицински Факултет – МУ София
- Асистент Силва Гаро Кюркчиян, доктор, Център по Молекулна медицина, Катедра по Медицинска химия и биохимия, Медицински Факултет – МУ София
- Доцент д-р Маргарита Алексиева Аршинкова, доктор, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, Клиника по Ендокринология, диабет и генетика
- Асистент Наташа Янкова Янева-Дончева, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, Клиника по Ендокринология, диабет и генетика

Базова организация: МУ - София, Катедра по Медицинска генетика, Медицински Факуртет - Деканат

Адрес за контакти: ул. Здраве 2, София 1431, СБАЛАГ „Майчин дом“, 6-ти етаж, Катедра по Медицнска генетика, , тел. +359 2 9172 268

РЕЗУЛТАТИ:

Моногенният диабет (МД) представлява форма на захарния диабет (ЗД), като се предполага, че достига 7% от общата диабетна популация. Сред българските деца и юноши със ЗД предполагаме около 2-3% честота на МД, които в момента се класифицират като ЗД Тип 1 и се третират като такива. В това проучване имахме за цел да установим точна молекулярна диагноза на това състояние, което ще доведе до подобряване на грижите за пациентите и прилагане на алгоритъм за ДНК анализ при нашите пациенти. Материали и методи: Приложено е секвениране на целия екзом (WES) за молекулярна диагностика на моногенен диабет при 16 деца, суспектни за МД - отрицателни за T1DM антитела и/или представени със синдромни прояви. Резултати: При 4 деца (25%) са открити мутации в *GCK* (диабет MODY2) (c.238G>T, c.821A>G, c.863+1G>A и c.1092C>A). В 2 случая са установени *ABCC8* мутации (отговорни за хиперинсулинемичната хипогликемия) (c.275G>A и c.4661G>T). При 3 роднини *AGPAT2* хомозиготна мутация c.268delC постави диагнозата Berardineli липодистрофия, съответстваща на клиничния фенотип. При други 3 пациенти открихме мутации в три други гена: *PPARG* мутация (c.491G>A), *ARID1B* мутация c.2025C>G (за синдрома на Coffin-Siris) и нова хомозиготна мутация в *PRIM1* (c.638+36C>G), отговорен за синдрома на нанизъм-имунодефицит-липодистрофия. Обсъждане: Точната диагноза на МД е необходима за изясняване на етиологията и обяснение на други съпътстващи признаци, насочване на най-подходящото лечение, прогнозиране на клиничното протичане, фамилни генетични изследвания и пренатална диагностика. Заключение: Нашето изследване е първото в България, разкриващо молекулярния спектър на МД. Открихме патогенни мутации и поставихме генетична диагноза в 75% от нашата кохорта.

Научни публикации и прояви:

- Ivanka Dimova, Margarita Archinkova, Darina Kachakova-Yordanova, Kunka Kamenarova, Kalina Mihova, Radka Kaneva, Radka Savova. Whole exome sequencing revealed the genetic spectrum of monogenic diabetes mellitus in affected Bulgarian children. European conference of human genetics, Glasgow 2023 (control number: 1018)
- Kalina Belemezova, Ivamina Baltova, Dzhaner Bashchobanov, Margarita Archinkova, Radka Savova, Ivanka Dimova. A novel pathogenic mutation in ARID1B gene in a child with syndromic diabetes mellitus - presentation of Coffin-Siris syndrome. European conference of human genetics, Glasgow 2023 (control number: 2220)

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular biology and genetics; Endocrine glands

<u>Contract Nr. D-133/14.06.2022</u> IDENTIFICATION OF GENE MUTATIONS LEADING TO MONOGENIC DIABETES IN BULGARIAN PATIENTS BY WHOLE-EXOME NEXT-GENERATION SEQUENCING

Leading researcher Prof. Ivanka Istalianova Dimova, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Radka Savova Hristova, PhD, SBALDB „Prof. Ivan Mitev“, Clinics of Endocrinilogy, diabetes and genetics
- Assistant Darina Lyudmilova Kachakova Jordanova, PhD, Molecular Medicine Center, Department of Medical chemistry and biochemistry, Medical Faculty, Medical University Sofia
- Assistant Silva Garo Kyurkchian, PhD, Molecular Medicine Center, Department of Medical chemistry and biochemistry, Medical Faculty, Medical University Sofia
- Assoc. Prof. Margarita Aleksieva Arshinkova, PhD, SBALDB „Prof. Ivan Mitev“, Clinics of Endocrinilogy, diabetes and genetics
- Assistant Natasha Yankova Yaneva Doncheva, SBALDB „Prof. Ivan Mitev“, Clinics of Endocrinilogy, diabetes and genetics

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine

RESULTS:

Background: Monogenic diabetes (MD) comprises an increasing part of diabetes mellitus (DM), hypothesized to reach 7% of the total diabetic population. Among Bulgarian children and adolescents with DM, we assume about 2-3% frequency of MD, which are currently classified as Type 1 DM and are treated as such. In this study, we aimed to establish an accurate molecular diagnosis of this condition, which will lead to improved patient care and implementing the algorithm for DNA analysis in our patients. Materials and methods: Whole Exome sequencing (WES) was applied for molecular diagnosis of monogenic diabetes in 16 children suspicious for MD - negative for T1DM antibodies and/or presented with syndromic manifestations. Results: In 4 children (25%) mutations in GCK (MODY2 diabetes) were discovered (c.238G>T, c.821A>G, c.863+1G>A and c.1092C>A). In 2 cases ABCC8 mutations (responsible for Hyperinsulinemic hypoglycemia) were established (c.275G>A and c.4661G>T). In 3 relatives AGPAT2 homozygote mutation c.268delC put the diagnosis Berardineli lipodystrophy, corresponding to the clinical phenotype. In other 3 patients we found mutations in three other genes: PPARG mutation (c.491G>A), ARID1B mutation c.2025C>G (for Coffin-Siris syndrome) and new homozygote mutation in PRIM1 (c.638+36C>G), responsible for dwarfism-immunodeficiency-lipodystrophy syndrome. Discussion: The accurate diagnosis of MD is necessary to clarify the etiology and explain other accompanying signs, guide the most appropriate treatment, predict the clinical course, family genetic studies and prenatal diagnosis. Conclusion: Our study is the first one in Bulgaria, revealing the molecular spectrum of MD. We detected pathogenic mutations and put genetic diagnosis in 75% of our cohort.

Scientific publications and presentations:

- Ivanka Dimova, Margarita Archinkova, Darina Kachakova-Yordanova, Kunka Kamenarova, Kalina Mihova, Radka Kaneva, Radka Savova. Whole exome sequencing revealed the genetic spectrum of monogenic diabetes mellitus in affected Bulgarian children. European conference of human genetics, Glasgow 2023 (control number: 1018)
- Kalina Belemezova, Ivamina Baltova, Dzhaner Bashchobanov, Margarita Archinkova, Radka Savova, Ivanka Dimova. A novel pathogenic mutation in ARID1B gene in a child with syndromic diabetes mellitus - presentation of Coffin-Siris syndrome. European conference of human genetics, Glasgow 2023 (control number: 2220)

Научно направление: Молекулярна биология и генетика; Инфекции. Микробиология.

Договор № Д-134/14.06.2022 г. Основни генотипни и фенотипни характеристики на вирулентността на клинични изолати Stenotrophomonas maltophilia от български университетски болници (2011-2021 г.)

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

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Лена Петрова Сечанова, дм – МФ, Катедра по медицинска микробиология
- Биолог Светлана Тодорова Жотева-Атанасова – МФ, Катедра по медицинска микробиология
- Ас. д-р Александър Василев Стратев, дм – УМБАЛ „Св. Иван Рилски“; МФ, Катедра по анестезиология и интензивно лечение
- Гл. ас. Славил Звезделинов Пейков, дб – СУ „Св. Климент Охридски“, Биологически факултет, Катедра „Генетика“; София Тех Парк, Лаборатория БиоИнфоТех

Базова организация: МУ – София, МФ, Катедра по медицинска микробиология
Адрес за контакти: ул. „Здраве”, № 2, София 1431, +359 2 9172750

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото проучване е да се изследват основните генотипни и фенотипни характеристики на вирулентността при 221 български нозокомиални изолати *Stenotrophomonas maltophilia* (2011–2022) чрез скрининг за наличие на гени на вирулентност, определяне на тяхната мутационна вариабилност и съответната ензимна активност.

Методологията включваше амплификация чрез полимеразна верижна реакция (PCR), тестове за ензимна активност, целогеномно секвениране (WGS) и определяне на количеството образуван биофилм върху полистиренова плака.

Честотата на детерминантите на вирулентност беше както следва: *stmPr1* (кодиращ голямата извънклетъчна протеаза StmPr1) 87.3%, *stmPr2* (малка извънклетъчна протеаза StmPr2) 99.1%, Smlt3773 локус (външномембранна естераза) 98.2%, *plcN1* (нехемолитична фосфолипаза C) 99.1% и *smf-1* (SMF тип 1 фимбрии, биофилм-асоцииран ген) 96.4%. Дългият алелен вариант (1621-bp) на *stmPr1* беше най-разпространеният (61.1%), следван от комбинираният алелен вариант (17.6%), *stmPr1*-отрицателният генотип (12.7%) и късият (868-bp) алел (8.6%). Протеазна, естеразна и лецитиназна активност беше наблюдавана съответно в 95%, 98.2% и 17.2% от изолатите. Най-честият генотип сред изолатите *S. maltophilia* с протеазна активност беше “*stmPr1* (l621-bp) + *stmPr2*”, докато преобладаващият брой протеазни непродуценти притежаваше единствено *stmPr2*. По отношение на естеразата, беше установено пълно съответствие мужду генотип и фенотип. Генът *plcN1* беше доказан в почти всички изолати (99.1%), независимо от фенотипната експресия на лецитиназна активност. Изолатите, подложени на WGS (n = 9) образуваха две групи. Пет изолата притежаваха единствено 1621-bp варианта на *stmPr1*, по-висока биофилм-образуваща способност (Оптична плътност при λ=550 nm (OD_{550}): 1.253–1.789), както и малък брой мутации в протеазните гени и *smf-1*. Три други изолата имаха само къс алелен вариант (868-bp), по-слаба продукция на биофилм (OD_{550}: 0.788–1.108) и по-голям брой мутации в тези гени. Единственият слаб продуцент на биофилм в проучването (OD_{550}=0.177) нямаше *stmPr1* алели.

В заключение, сходните PCR-определени честоти на детерминанти на вирулентността не позволява диференциране на изолатите. За разлика от тях, WGS осигурява диференциране, базирано на *stmPr1* алелите. Според авторите, това е първото българско проучване, представящо генотипни и фенотини прозрения върху факторите на вирулентност на изолати *S. maltophilia*, което също така идентифицира три нови секвенционни типа (ST819, ST820 и ST826).

Научни публикации и прояви:

- Strateva T, Trifonova A, Sirakov I, et al. Analysis of biofilm formation in nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* isolates collected in Bulgaria: An 11-year study. Acta Microbiol Immunol Hung. 2023;70(1):11-21. **(IF_{2021} – 2.298)**
- Peykov S, Strateva T. Whole-Genome Sequencing-Based Resistome Analysis of Nosocomial Multidrug-Resistant Non-Fermenting Gram-Negative Pathogens from the Balkans. Microorganisms. 2023;11(3):651. **(IF_{2021} – 4.926)**
- Strateva T, Trifonova A, Stratev A, et al. Genotypic and phenotypic insights into virulence factors of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* isolates collected in Bulgaria (2011–2022). Acta Microbiol Immunol Hung. 2023;70: Accepted for publication. **(IF_{2021} – 2.298)**

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics; Infections. Microbiology
Contract Nr. D-134/14.06.2022 Main genotypic and phenotypic virulence characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates from Bulgarian university hospitals (2011-2021)
Leading researcher: Prof. Tanya Vasileva Strateva, MD, PhD
Research team:

- Prof. Lena Petrova Setchanova, MD, PhD – Faculty of Medicine, Dept. of Medical Microbiology
- Biologist Svetlana Todorova Joteva-Atanasova – Faculty of Medicine, Dept. of Medical Microbiology
- Assist. Prof. Alexander Vasilev Stratev, MD, PhD – University Hospital "St. Ivan Rilski"; Faculty of Medicine, Dept. of Anesthesiology and Intensive Care
- Senior Assist. Prof. Slavil Zvezdelinov Peykov, PhD – Sofia University "St. Kliment Ohridski", Faculty of Biology, Dept. of Genetics; Sofia Tech Park, BioInfoTech Laboratory

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Microbiology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia
RESULTS:

The present study aimed to explore the main genotypic and phenotypic virulence characteristics in 221 Bulgarian nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* isolates (2011–2022) via screening for the presence of virulence genes, their mutational variability, and the corresponding enzyme activity.

Methodology included polymerase chain reaction (PCR) amplification, enzymatic assays, whole-genome sequencing (WGS), and biofilm quantification on a polystyrene plate.

The incidence of virulence determinants was as follows: *stmPr1* (encoding for the major extracellular protease StmPr1) 87.3%, *stmPr2* (minor extracellular protease StmPr2) 99.1%, Smlt3773 locus (outer membrane esterase) 98.2%, *plcN1* (non-hemolytic phospholipase C) 99.1%, and *smf-1* (SMF type 1 fimbriae, biofilm-related gene) 96.4%. The 1621-bp allele of *stmPr1* was most frequently found (61.1%), followed by the combined allelic variant (17.6%), *stmPr1*-negative genotype (12.7%), and the 868-bp allele (8.6%). Protease, esterase, and lecithinase activity was observed in 95%, 98.2%, and 17.2% of the isolates, respectively. The most common genotype among *S. maltophilia* isolates with protease activity was "*stmPr1* (l621-bp) + *stmPr2*", while the dominant number of protease non-producers possessed only *stmPr2*. A complete correspondence between genotype and phenotype was established regarding esterase. The *plcN1* gene was detected in almost all isolates (99.1%), regardless of the phenotypic expression of lecithinase activity. The WGS-subjected isolates ($n = 9$) formed two groups. Five isolates possessed only the 1621-bp variant of *stmPr1*, higher biofilm formation ability (Optical Density at λ=550 nm (OD_{550}): 1.253–1.789),

as well as a low number of mutations in the protease genes and *smf-1*. Three other isolates had only the 868-bp allelic variant, weaker biofilm production (OD_{550}: 0.788–1.108), and higher number of mutations within these genes. The only weak biofilm producer (OD_{550}=0.177) had no *stmPr1* alleles.

In conclusion, the similar PCR-based rates of virulence determinants did not allow differentiation of the isolates. In contrast, WGS permitted *stmPr1* alleles-based differentiation. To the best of the authors' knowledge, this is the first Bulgarian study presenting genotypic and phenotypic insights into virulence factors of *S. maltophilia* isolates, which also identified three novel sequence types (ST819, ST820, and ST826).

Scientific publications and presentations:

- Strateva T, Trifonova A, Sirakov I, et al. Analysis of biofilm formation in nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* isolates collected in Bulgaria: An 11-year study. Acta Microbiol Immunol Hung. 2023;70(1):11-21. **(IF_{2021} – 2.298)**
- Peykov S, Strateva T. Whole-Genome Sequencing-Based Resistome Analysis of Nosocomial Multidrug-Resistant Non-Fermenting Gram-Negative Pathogens from the Balkans. Microorganisms. 2023;11(3):651. **(IF_{2021} – 4.926)**
- Strateva T, Trifonova A, Stratev A, et al. Genotypic and phenotypic insights into virulence factors of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* isolates collected in Bulgaria (2011–2022). Acta Microbiol Immunol Hung. 2023;70: Accepted for publication. **(IF_{2021} – 2.298)**

Научно направление: Инфекции. Микробиология

Договор № Д-135/14.06.2022 г. Генотипни и фенотипни характеристики на щамове Haemophilus influenzae изолирани от деца с остър среден отит

Водещ изследовател: Гл.асистент Александра Сашова Александрова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. асистент д-р Иво Николаев Сираков, дм, МФ, Катедра по Медицинска микробиология
- Проф. д-р Райна Цветанова Гергова, дм, МФ, Катедра по Медицинска микробиология
- Д-р Лена Петрова Сечанова, дм, МФ, Катедра по Медицинска микробиология
- Биолог-генетик Даниела Росенова Пенчева, дб, МФ, Катедра по Медицинска химия и Биохимия

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по Медицинска микробиология

Адрес за контакти: ул. Здраве 2, гр. София - 1431. Тел: 359 2 91 72 719; GSM: +359 882023209

РЕЗУЛТАТИ:

Цел.

Отитът на средното ухо (ОМ) е често срещано заболяване сред децата. Това проучване има за цел да определи капсулните и безкапсулни варианти (NTHi), биотипове, чувствителност към антибиотици и молекулярна епидемиология на щамове *H. influenzae*, изолирани от деца с ОМ.

Материали и методи.

Откриването на капсула се извърши чрез PCR за *bexA* ген, липсващ в NTHi. Всички капсулни щамове бяха подложени на PCR серотипиране. МИК-тестът за чувствителност бе извършен съгласно критериите на EUCAST. PCR бяха извършени за β-лактамаза-кодиращи гени в BLPAR изолати и *ftsI* ген в BLNAR щамове. MLST беше проведено за всички 71 ОМ изолата.

Резултати.

H.influenzae бяха идентифицирани от (n=23) секрета от средно ухо и (n=48) назофарингеални проби, предимно от пациенти на възраст под 5 години (77,5%). Биотип I бе

най-преобладаващ (42,3%). NTHi доминираше в нашето проучване (90,1%). PCR серотипирането разкри типове "a" (n=3), "f" (n=3) и "c" (n=1). Установена бе резистентност към β-лактами при 35,2%. Сред тях щамовете BLPAR бяха 52,0% само с TEM-1 β-лактамаза, *ftsI* амплификацията потвърди 36,0% BLNAR щамове и три BLPACR щама. MLST разкри 18 клонални комплекса, като най-широко представени са: ST-3, ST-57, ST-105 и ST-1426. 42,3% от STs показват връзка с международни клонове в различни географски области. В нашата страна преобладава международен тип 2 (11,3%).

Заключение.

Изследваната популационна структура беше хетерогенна, но представи успешно циркулиращите клонове в нашия географски район, повечето от които са нетипабилни BLPAR щамове от биотип 1.

Научни публикации и прояви:

- Alexandrova A, Preslava H, Hitkova H, Gergova R. A significant role of Non-typeable *H.influenzae* in Acute otitis media in Bulgarian children. Journal of Pediatric Infectious Diseases, 2023, doi: https://doi.org/10.1055/s-0043-1764213.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Infections. Microbiology

Contract Nr. D-135/14.06.2022 Genotypic and phenotypic characteristics of *Haemophilus influenzae* strains recovered from children with acute otitis media

Leading researcher: Senior Assist. Prof. Alexandra Sashova Alexandrova, PhD

Research team:

- Senior Assist. Prof. Ivo Nikolaev Sirakov, PhD, MF, Department of Medical microbiology
- Prof. Raina Tsvetanova Gergova, MD, PhD, MF, Department of Medical microbiology
- Microbiologist Lena Petrova Setchanova, MD, PhD, MF, Department of Medical microbiology
- Biologist-geneticist Daniela Rosenova Pencheva, PhD, MF, Department of Medical chemistry and biochemistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical microbiology

RESULTS:

Aim.

Otitis media (OM) is a common disease among children. This study aimed to estimate the encapsulated and non-capsulated variants (NTHi), biotypes, antibiotic susceptibility, and molecular epidemiology of *H. influenzae* isolates recovered from children with OM.

Materials and methods.

Capsule detection was done by PCR for *bexA* gene, absent in NTHi. All encapsulated strains were subjected to PCR serotyping. MIC susceptibility testing was performed according to the criteria of EUCAST. PCRs were performed for β-lactamase–encoding genes in BLPAR isolates and *ftsI* gene in BLNAR strains. MLST was conducted for all 71 OM isolates.

Results.

H.influenzae were recovered from (n=23) middle ear fluids and (n=48) nasopharyngeal specimens, mostly from patients younger than 5 years of age (77.5%). Biotype I was the most predominant (42.3%). NTHi prevailed in our study (90.1%). PCR serotyping disclosed types “a” (n=3), “f” (n=3), and “c” (n=1). A β-lactam resistance was found at 35.2%. Among them, the BLPAR strains were 52.0% only with TEM-1 β-lactamase, *ftsI* amplification verified 36.0% BLNAR strains and three strains were BLPACR. MLST disclosed 18 clonal complexes, the most represented were: ST-3, ST-57, ST-105, and ST-1426. 42.3% of STs showed relatedness to

international clones in different geographic areas. International type 2 (11.3%) was predominant in our country.

Conclusion.

The studied population structure was heterogenic, but represented the successfully circulated clones in our geographic area, most of them non-typeable BLPAR strains from biotype 1.

Scientific publications and presentations:

- Alexandrova A, Preslava H, Hitkova H, Gergova R. A significant role of Non-typeable *H.influenzae* in Acute otitis media in Bulgarian children. Journal of Pediatric Infectious Diseases, 2023, doi: https://doi.org/10.1055/s-0043-1764213.

Научно направление: Инфекции. Микробиология

Договор № Д-136/14.06.2022 г. Проучване на факторите на вирулентност и разпространението на клинични изолати Clostridioides difficile

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

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Людмила Боянова Георгиева, дмн, МУ, МФ-София, Катедра медицинска микробиология
- Калина Йонкова Михова, Биолог-генетик, МУ-София, Център по молекулна медицина, Катедра медицинска химия и биохимия
- Гл ас д-р Юлия Стоянова Мартева-Проевска, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, МУ, МФ-София, Катедра медицинска микробиология
- Гл ас д-р Даниел Валентинов Йорданов - МУ, МФ-София, Катедра медицинска микробиология

Базова организация: МУ - София, МФ-София, Катедра медицинска микробиология, ул Г. Софийски 1

Адрес за контакти: Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет при МУ-София, бул. Г. Софийски 1, София- 1431

телефон - *служебен, мобилен, домашен, електронна поща*: *служебен +359 2* 9172523, *мобилен* +359 887851711, e-mail: markovska73@abv.bg

РЕЗУЛТАТИ:

Във връзка с повишената, често и неправилна употреба на антибиотици, в последните години се наблюдава сериозно увеличаване на случаите на антибиотик-асоциирана диария, причинена от *Clostridioides difficile* Целта на настоящата работа беше да се изолират *Clostridioides difficile* от хоспитализирани пациенти, да се проучи тяхната чувствителност, разпространение и факторите на вирулентност.

В настоящето проучване бяха изолирани 54 изолата *C difficile* от симптоматични болни, хоспитализирани в пет болници в София, амбулаторни симптоматични болни за периода 01.2020-02.2023.Към тях бяха добавени 24 изолата, колекционирани за периода 2012-2019г. Всички изолати бяха определени като *C difficile от* MALDI TOFF MS и в последствие всички изолати бяха положителни за гена, кодиращ ензима глутамат дехидрогеназа. **Петдесет и осем от изолатите бяха токсигенни** – положителни за гените, кодиращи продукцията на *tcd*A и *tcd*B. В настоящето проучване всички изолати имаха генотипа *tcd*A+/*tcd*B+, като само един от изолатите беше *tcd*A+/*tcd*B-. Броят на *положителни изолати за бинарният токсин беше 20 като 2 бяха изолирани за периода 2012-2019 и 18 за периода 2020-2022. Данните показат чувствително увеличаване на броя на*

хипервирулентните изолати за периода 2020-2022г. Всички изолати, показали наличие на гена за бинарения токсин имаха и делеция на tcdC гена.

Чувствителността беше определена само за metronidazole и vancomicin, всички изолати показаха чувствителност. По отношение на MLST доказахме 17 MLST типа. Пет бяха основни – ST1 установихме при 30% от токсигенните изолатите, ST2 – при четири изолата, ST3 – при девет изолата, ST49 – при пет изолата и ST92 – при четири изолата.

Научни публикации и прояви:

- Markovska R, Dimitrov G, Gergova R, Boyanova L. *Clostridioides difficile*, a New "Superbug". *Microorganisms*. 2023;11(4):845. **(IF$_{2021}$ 4.9)**
- Boyanova L, Dimitrov G, Gergova R, Hadzhiyski P, Markovska R. *Clostridioides difficile* resistance to antibiotics, including post-COVID-19 data. Expert Rev Clin Pharmacol. 2023 Aug 29:1-14. doi: 10.1080/17512433.2023.2252331. **(IF$_{2022}$: 4.4)**
- Димитров Г, Боянова Л, Йорданов Д, Гергова Р, Марковска Р Фактори на вирулентност и хипервирулентност при български изолати *Clostridioides difficile* 20 конгрес на БАМ. Пловдив , 16-18 септември 2022г, Постер 35

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Infections. Microbiology

Contract Nr. D-136/14.06.2022 Investigation of virulence factors and distribution of *Clostridioides difficile* clinical isolates

Leading researcher Prof Rumyana Donkova Markovska, MD, PhD

Research team:

- Prof. Dr. Lyudmila Boyanova Georgieva, MD, MU, MF-Sofia, Department of Medical Microbiology
- Kalina Yonkova Mihova, Biologist-genetic, Sofia University, Center for Molecular Medicine, Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Assist. Prof Dr. Yulia Stoyanova Marteva-Proevska, Alexandrovska Hospital, MU, MF-Sofia, Department of Medical Microbiology
- Assist. Prof Dr. Daniel Valentinov Yordanov - MU, MF-Sofia, Department of Medical Microbiology

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of medical microbiology G Sofiiski 1 str, Sofia 1431; *tel* 9172523, *mobile* +359 887851711, e-mail: markovska73@abv.bg

RESULTS:

In association with the increased, frequent and incorrect use of antibiotics, in recent years there has been a serious increase in the cases of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridioides difficile* The aim of the present work was to isolate *C difficile* from hospitalized patients, to study their susceptibility, prevalence and virulence factors. In the present study, 54 isolates of *C difficile* were isolated from symptomatic patients hospitalized in five hospitals in Sofia and symptomatic outpatient patients for the period 01.2020-02.2023. To them were added 24 isolates collected for the period 2012-2019. All isolates were determined to be *C difficile* by MALDI TOFF MS and subsequently all isolates were positive for the gene encoding the enzyme glutamate dehydrogenase. Fifty-eight of the isolates were toxigenic—positive for the genes encoding *tcdA* and *tcdB* production. In the present study, all isolates had the *tcdA*+/*tcdB*+ genotype, with only one isolate being *tcdA*+/*tcdB*-. The number of positive isolates for the binary toxin was 20 with 2 isolated for the period 2012-2019 and 18 for the period 2020-2022. The data showed a significant increase in the number of hypervirulent isolates for the period 2020-2022. All isolates that showed the presence of the gene for the binary toxin also had a deletion of the *tcdC* gene. Susceptibility was determined only for metronidazole and vancomycin, all isolates showed susceptibility. Regarding

MLST, we have proven 17 MLST types. Five were major - we found ST1 in 30% of the toxigenic isolates, ST2 - in four isolates, ST3 - in nine isolates, ST49 - in five isolates and ST92 - in four isolates.

Scientific publications and presentations:

- Markovska R, Dimitrov G, Gergova R, Boyanova L. *Clostridioides difficile*, a New "Superbug". *Microorganisms*. 2023;11(4):845. **(IF_{2021} 4.9)**
- Boyanova L, Dimitrov G, Gergova R, Hadzhiyski P, Markovska R. *Clostridioides difficile* resistance to antibiotics, including post-COVID-19 data. Expert Rev Clin Pharmacol. 2023 Aug 29:1-14. doi: **(IF_{2022}: 4.4)**
- Dimitrov G, Boyanova L, Yordanov D, Gergova R, Markovska R Factors of virulence and hypervirulence in Bulgarian Clostridioides difficile isolates 20th BAM congress. Plovdiv, September 16-18, 2022, Poster 35

Научно направление: Тъкани и клетки; Стерилитет. Контрацепция. Аборт; Имунна система

Договор № Д-137/14.06.2022 г. Влияние на външни въздействия, засягащи клетъчната мембрана, върху апоптозата на еякулатни сперматозоиди

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

Членове на изследователския екип:

- Проф. Стефка Методиева Делимитрева, дб, МФ, МУ-София, Катедра по биология
- Доц. Майя Дянкова Маркова, Доктор, дб, МФ, МУ-София, Катедра по биология
- Доц. Ралица Стефанова Живкова, дб, МФ, МУ-София, Катедра по биология
- Гл. ас. Венера Панталеева Николова, дб, МФ, МУ-София, Катедра по биология
- Гл. ас. Владислав Владимиров Лазаров, дб, МФ, МУ-София, Катедра по биология
- Гл. ас. Ирина Вълчева Чакърова, дб, МФ, МУ-София, Катедра по биология
- Гл. ас. Валентина Проданова Хаджинешева, дб, МФ, МУ-София, Катедра по биология
- Гл. ас. Никола Йорданов Младенов, дб, МФ, МУ-София, Катедра по биология
- Ас. Катерина Каменова Кавалджиева, МФ, МУ-София, Катедра по биология
- Ас. Антон Иванов Коларов, МФ, МУ-София, Катедра по биология
- Гл. ас. Кирилка Стефанова Младенова, дб, СУ, Биологически факултет, Катедра по биохимия

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по биология
Адрес за контакти: ул. Здраве 2, София 1431 , тел. +359 29172556, GSM: +359 887623676

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на изследването бе да се изследва влиянието на външни въздействия, засягащи мембраните, върху апоптозата на еякулатни сперматозоиди. Проучихме ефектите на повишено количество на холестерол върху морфологията на еякулирани човешки сперматозоиди чрез манипулиране на холестеролната концентрация в средата. Резултатите демонстрират завишаване на процента на сперматозоиди с отклонения и са сходни с резултатите, получени в следствие обработка с водороден пероксид – агент, предизвикващ увреди на оксидативна основа. Най-високи нива на отклонения в морфологията бяха демонстрирани при използване на комбинация от водороден пероксид и холестерол, което предполага, че холестеролът е неспособен да защити сперматозоидите от увреждащото действие на пероксида, като потенциално води до неговото засилване. Научният ни колектив

изказва предположението, че увеличението на ригидността на сперматозоидната мембрана над определено ниво не води до запазване на мембранен интегритет, а излага сперматозоидите на допълнителен риск от увреди. При увеличено количество холестерол се наблюдава увеличение на процента декапитирани сперматозоиди. Вероятна причина е комбинацията от увеличена мембранна ригидност и увеличената подвижност на сперматозоидите, което води до катастрофално нарушение в сперматозоидната структура. Проучена беше фрагментацията на ДНК при третиране с холестерол, водороден пероксид и в комбинация чрез кометен анализ, както и оценка на виталността и типа изменения – апоптични или некротични, използвайки анексинов тест (Annexin V). Двата теста демонстрират изменение във виталността на сперматозоидите и интегритета на ДНК при наличие на третиране. Може да се предположи допълнително ниво на взаимодействие на оксидатиращия агент с обогатени с холестерол мембрани на подвижни сперматозоиди, което оказва пряко влияние върху поведението на клетките, способността им за оцеляване и запазване на интегритета на ДНК. Може да се предположи, че оксидативният стрес оказва особено неблагоприятно влияние върху некапацитираните сперматозоиди поради завишеното количество холестерол в тяхната мембрана. Изследвано е влиянието на спермоцитотоксични и спермоиболизиращи антитела, от инфертилни пациенти върху репродуктивния им статус, жизнеността на контролни спематозоиди и корелацията между резултатите от прилаганите методи.

Научни публикации и прояви:

- Anton Kolarov, Katerina Kavaldzhieva, Kalina Belemezova et al., Influence of cholesterol and hydrogen peroxide, alone and in combination, on sperm morphology, Acta Morphologica et Anthropologica, 30 (1-2) Sofia ● 2023*
- Katerina Kavaldzhieva, Dimitrina Dimitrova-Dikanarova, Vladislav Lazarov et al., Correlation between presence of agglutinating and immobilizing anti-sperm antibodies in sera of infertile patients, Scientific conference “Kliment’s days” 4th november 2022, Sofia, 116
- Dimitrina Dimitrova-Dikanarova, Magdalena Pencheva-Demireva, Katerina Kavaldzhieva et al., ASSOCIATION BETWEEN ANTISPERM ANTIBODIES AND SECRETION OF IL-10 AND IL-12 IN INFERTILE PATIENTS, XIV NATIONAL CONFERENCE ON MEDICAL BIOLOGY Varna, Bulgaria June 2–4, 2023, Scripta Scientifica Pharmaceutica vol 10, 2023 supl. 1, 31
- Nikola Mladenov, Jordan Doumanov, Kirilka Mladenova - DOES QUININE AFFECT THE CELL CYCLE OF RENAL AND HEPATIC CELLS, TREATED WITH METFORMIN? XIV NATIONAL CONFERENCE ON MEDICAL BIOLOGY Varna, Bulgaria June 2–4, 2023, Scripta Scientifica Pharmaceutica vol 10, 2023 supl. 1, 36
- Anton Kolarov, Irina Chakarova, Valentina Hadzhinesheva et al., MEIOTIC SPINDLE AND ACTIN CAP PECULIARITIES IN OOCYTES FROM MOUSE MODEL OF OSTEOARTHRITIS AFTER FSH TREATMENT, XIV NATIONAL CONFERENCE ON MEDICAL BIOLOGY Varna, Bulgaria June 2–4, 2023, Scripta Scientifica Pharmaceutica vol 10, 2023 supl. 1, 39
- Maya Markova, Katerina Kavaldzhieva, Nickola Mladenov et al. ANTI-SPERM ANTIBODIES: REACTING WITH THE SURFACE VS. REACTING WITH THE DEPTH, XIV NATIONAL CONFERENCE ON MEDICAL BIOLOGY Varna, Bulgaria June 2–4, 2023,, Scripta Scientifica Pharmaceutica vol 10, 2023 supl. 1 33
- K. K. Kavaldzhieva, D. K. Dimitrova-Dikanarova, K. S. Mladenova et al., The death of sperm cells, ACTA MEDICA BULGARICA – under revision

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Tissues and Cells; Sterility. Contraception. Abortion; Immune System
Contract Nr. D-137/14.06.2022 Effect of external influences affecting the cell membrane on apoptosis of ejaculated spermatozoa
Leading researcher Prof. d-r Dimitrina Kirilova Dimitrova-Dikanarova, MD, PhD
Research team:

- Prof. Stefka Metodieva Delimitreva, PhD, Dep. of Biology
- Assoc. Prof. Maya Dqnkova Markova, PhD, Dep. of Biology
- Assoc. Prof. Ralitsa Stefanova Zhivkova, PhD, Dep. of Biology
- Head Assist. Prof Venera Panteleeva Nikolova, PhD, Dep. of Biology
- Head Assist. Prof Vladislav Vladimirov Lazarov, PhD, Dep. of Biology
- Head Assist. Prof Irina Vulcheva Chakarova, PhD, Dep. of Biology
- Head Assist. Prof Valentina Prodanova Hadjinesheva, PhD, Dep. of Biology
- Head Assist. Prof Nikola Jordanov Mladenov, PhD, Dep. of Biology
- Assist. Prof. Katerina Kamenova Kavaldzhieva, Dep. of Biology
- Assist. Prof. Anton Ivanov Kolarov, Dep. of Biology
- Head Assist. Prof. Kirilka Stefanova Mladenova, PhD, Sofia University "St. Kliment Ohridski", Dep. of Biochemistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine
RESULTS:

The aim of the study was to determine the effect of external factors which influence the cell membrane on the apoptosis rate, and the morphology of human ejaculated spermatozoa. The morphology of ejaculated human spermatozoa was evaluated by manipulating cholesterol content of the medium. The results, showed an increase in abnormalities similar to that caused by hydrogen peroxide, a known source of oxidative damage. The highest rate was observed in samples exposed to both substances, showing that cholesterol did not protect spermatozoa from the damaging action of H_2O_2, and maybe even exacerbated it. We could hypothesize that conferring excessive rigidity to sperm cell membrane by cholesterol beyond a certain point is no longer beneficial to membrane integrity, and may actually predispose to new types of damage. The observed increased rate of sperm decapitation could indicate that the reduced fluidity of cell membrane, combined with active motility of ejaculate spermatozoa, could lead to breakage in the neck region as a focal point of mechanical strain. We studied DNA-fragmentation rate in cells treated with cholesterol, hydrogen peroxide and combination of both using Comet assay. Vitality, and type of changes – necrotic or apoptotic were determined using Annexin V test. Both tests demonstrated differences in cell vitality and DNA-fragmentation rate in treated cells when compared to the control group. We could hypothesize that there is an additional level of interaction between the oxidative agent and the cholesterol enriched membranes which has a direct effect on the sperm cell function, survival rate, and DNA fragmentation. The results suggest that oxidative stress has greater influence on non-capacitated spermatozoa due to the high quantity of cholesterol in their membranes. Effects of spermotoxic and spermimmobilizing antibodies from infertile patients on the reproductive status and vitality of control group spermatozoa, and correlation between the methods used was evaluated.

Scientific publications and presentations:

- Anton Kolarov, Katerina Kavaldzhieva, Kalina Belemezova et al., Influence of cholesterol and hydrogen peroxide, alone and in combination, on sperm morphology, Acta Morphologica et Anthropologica, 30 (1-2) Sofia ● 2023
- Katerina Kavaldzhieva, Dimitrina Dimitrova-Dikanarova, Vladislav Lazarov et al., Correlation between presence of agglutinating and immobilizing anti-sperm antibodies in sera of infertile patients, Scientific conference "Kliment's days" 4th november 2022, Sofia, 116
- Dimitrina Dimitrova-Dikanarova, Magdalena Pencheva-Demireva, Katerina Kavaldzhieva et al., ASSOCIATION BETWEEN ANTISPERM ANTIBODIES AND SECRETION OF

IL-10 AND IL-12 IN INFERTILE PATIENTS, XIV NATIONAL CONFERENCE ON MEDICAL BIOLOGY Varna, Bulgaria June 2–4, 2023, Scripta Scientifica Pharmaceutica vol 10, 2023 supl. 1, 31

- Nikola Mladenov, Jordan Doumanov, Kirilka Mladenova - DOES QUININE AFFECT THE CELL CYCLE OF RENAL AND HEPATIC CELLS, TREATED WITH METFORMIN? XIV NATIONAL CONFERENCE ON MEDICAL BIOLOGY Varna, Bulgaria June 2–4, 2023, Scripta Scientifica Pharmaceutica vol 10, 2023 supl. 1, 36
- Anton Kolarov, Irina Chakarova, Valentina Hadzhinesheva et al., MEIOTIC SPINDLE AND ACTIN CAP PECULIARITIES IN OOCYTES FROM MOUSE MODEL OF OSTEOARTHRITIS AFTER FSH TREATMENT, XIV NATIONAL CONFERENCE ON MEDICAL BIOLOGY Varna, Bulgaria June 2–4, 2023, Scripta Scientifica Pharmaceutica vol 10, 2023 supl. 1, 39
- Maya Markova, Katerina Kavaldzhieva, Nickola Mladenov et al. ANTI-SPERM ANTIBODIES: REACTING WITH THE SURFACE VS. REACTING WITH THE DEPTH, XIV NATIONAL CONFERENCE ON MEDICAL BIOLOGY Varna, Bulgaria June 2–4, 2023,, Scripta Scientifica Pharmaceutica vol 10, 2023 supl. 1 33
- K. K. Kavaldzhieva, D. K. Dimitrova-Dikanarova, K. S. Mladenova et al., The death of sperm cells, ACTA MEDICA BULGARICA – under revision

Научно направление: Сърдечно-съдова система

Договор № Д-138/14.06.2022 г. Изследване на връзката между ендотелиновата, ренин-анготензиновата системи и тежестта на протичане на заболяването Covid 19 при пациенти с хипертония

Водещ изследовател: Професор д-р Лазар Желев Славов, ОНС „Доктор“

Членове на изследователския екип:

- Доцент Радостина Влаева Чернева, ОНС „Доктор“ – МФ, МБАЛББ „Света София“, Клиника по интензивно лечение, Катедра по белодробни болести
- Асистент Таня Кирилова Кадийска, ОНС „Доктор“ - МФ, Катедра по физиология и патофизиология
- Главен асистент Евгени Евгениев Гъбев, ОНС „Доктор“ - МФ, Катедра по физиология и патофизиология
- Асистент Калина Венелинова Каменова-Петрова, ОНС „Доктор“ - МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия
- Доцент Петя Павлова Маркова, ОНС „Доктор“ - ЮЗУ „Неофит Рилски“, гр. Благоевград, биолог, МФ, Катедра по физиология и патофизиология
- Николета Петрова Вулова - студент - МФ на МУ - София

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по анатомия, хистология и ембриология
Адрес за контакти: ул. Здраве № 2, София 1431, +359 2 9172601
РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото изследване беше проучване на участието на авто-антителата срещу ангиотензиновите рецептори от клас 1 (AT1A) и срещу Ендотелин А (ETAA) рецепторния субклас в медиирането на тежестта на протичане на заболяването Covid-19 при пациенти с хипертония. Изследвани бяха 75 пациента на възраст 68.55±13.47, разпределени в 4 групи: 1. Контролна група - с нормално по критериите на СЗО артериално налягане; 2. с трайно установена хипертония; 3. със SARS-CoV-2 вирусна инфекция; 4. с трайно установена хипертония и със SARS-CoV-2 вирусна инфекция. Пациентите с Covid-19 са с тежка степен на заболяване, приети за лечение в Клиника по интензивно лечение.

Плазмените нива на IL-6 бяха в границите на нормата: 0.007-18 ng/ml във всички изследвани групи.

Ендотелин А рецепторните автоимунни антитела бяха завишени при пациенти с установена хипертония и при наличие на SARS-CoV-2 вирусна инфекция и хипертония съответно: от 11.55±1.45 на 16.24±1.71 и от 10.69±1.11 на 14.90±1.11 U/ml, $p<0.05$. Наличието на SARS-CoV-2 вирусна инфекция не повлия повишението на ETAA при пациенти с хипертония, което показва, че хипертонията е определящия фактор за повишените нива на ETAA. Получените в настоящото изследване резултати дават основание да допуснем, ETAA е възможен фактор, въвлечен в механизми свързани с тежкото протичане на SARS-CoV-2 вирусната инфекция.

Ние установихме повишаване на плазмените нива на ангиотензин рецептор – 1 агонистичните автоантитела само при пациенти с установена хипертония в отсъствие на вирусна инфекция: от 8.33±0.87 на 11.20±1.28 U/ml, $p<0.05$.

Получените резултати ни дават основание да допуснем, че плазменото ниво на IL-6 не може да бъде надежден диагностичен маркер за наличие на възпалителен процес при тежко протичане на заболяването Covid-19. Ние считаме, че изследването на ETA и AT-1 рецепторните автоимунни антитела може да бъде използвано като надежден маркер за хипертония, както и за въвеждането на специфични терапевтични подходи с използване на селективни блокери на Ендотелин А и Ангиотензин II рецепторния субклас AT-1 за овладяване на хипертонията.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Cardiovascular System

Contract Nr. D-138/14.06.2022 INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE ENDOTHELIN, RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEMS AND THE SEVERITY OF THE COURSE OF THE DISEASE COVID 19 IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

Leading researcher: Prof. Lasar Jelev Slavov, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Radostina Vlaeva Cherneva, MD, PhD" - MF, MBALBB "Sveta Sofia", Intensive Care Clinic, Department of Pulmonary Diseases
- Assist. Prof. Tanya Kirilova Kadiyska, ONS "Doctor" - MF, Department of Physiology and Pathophysiology
- Assit. Prof. Evgeni Evgeniev Gabev, ONS "Doctor" - MF, Department of Physiology and Pathophysiology
- Assist. Prof. Kalina Venelinova Kamenova-Petrova, ONS "Doctor" - MF, Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Assoc. Prof. Petya Pavlova Markova, PhD" - SWU "Neofit Rilski", Blagoevgrad; biologist, MF, Department of Physiology and Pathophysiology
- Nicoleta Petrova Vulova - student at Faculty of Medicine

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

The aim of the present study was to investigate the involvement of autoantibodies against the angiotensin receptor class 1 (AT1A) and against the Endothelin A (ETAA) receptor subclass in mediating the severity of the course of the Covid-19 disease in hypertensive patients. 75 patients aged 68.55±13.47 years were examined. Patients were divided into 4 groups: 1. Control group - with normal blood pressure; 2. with permanently established hypertension; 3. with SARS-CoV-2 virus infection; 4. with permanently established hypertension and with SARS-CoV-2 virus infection.

Plasma levels of IL-6 were within the normal range: 0.007-18 ng/ml in all studied groups.

Endothelin A receptor autoimmune antibodies were increased in patients with established hypertension and in the presence of SARS-CoV-2 virus infection and hypertension, respectively: from 11.55±1.45 to 16.24±1.71 and from 10.69±1.11 to 14.90±1.11 U/ml, p< 0.05. The presence of SARS-CoV-2 viral infection did not affect the elevation of ETAA in hypertensive patients, indicating that hypertension is the determining factor for elevated ETAA levels. The obtained results give reason to assume that ETAA is a possible factor involved in mechanisms related to the severe course of SARS-CoV-2 virus infection.

We found an increase in plasma levels of angiotensin receptor-1 agonist autoantibodies only in patients with established hypertension in the absence of viral infection: from 8.33±0.87 to 11.20±1.28 U/ml, p<0.05.

The obtained results give us reason to assume that the plasma level of IL-6 cannot be a reliable diagnostic marker for the presence of an inflammatory process in the severe course of the Covid-19 disease. We believe that the study of ETA and AT-1 receptor autoimmune antibodies can be used as a reliable marker for hypertension, as well as for the introduction of specific therapeutic approaches using selective blockers of Endothelin A and Angiotensin II receptor subclass AT-1 to control of hypertension.

Научно направление: Фармакология и токсикология, БАВ и лекарства

Договор № Д-139/14.06.2022 г. Проучване ефекта на алфа-липоева киселина върху експериментален модел на плъхове с алкохол-индуцирани невродегенеративни мозъчни нарушения

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

Членове на изследователския екип:

- Проф. Любка Павлова Танчева, дм, Институт по невробиология при БАН
- Доц. д-р Христина Ночева-Димитрова, дм, Медицински факултет, Медико-Биологичен комплекс, Катедра по патофизиология
- Гл. ас. д-р Калина Николаева Колева, дм, Медицински факултет, Медико-Биологичен комплекс, Катедра по фармакология и токсикология
- Гл. ас. д-р Андрей Димитров Петров, дм, Медицински факултет, Медико-Биологичен комплекс, Катедра по фармакология и токсикология комплекс
- Ас. д-р Христиан Жан Стайков, Медицински факултет, Медико-Биологичен комплекс, Катедра по фармакология и токсикология

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Медико-Биологичен комплекс, Катедра по фармакология и токсикология

Адрес за контакти: ул. „Здраве“ № 2, София 1431, +359 2 9172 539, GSM +359 888 333 264

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящото изследване ние проучихме ефекта на алфа-липоева киселина (ALA) върху алкохол-индуцирани невродегенеративни мозъчни изменения при експериментален модел на плъхове.

Алфа-липоевата киселина проявява антиоксидантен, невропротективен и противовъзпалителен ефект, което я прави потенциален фармакотерапевтичен агент в лечението на невродегенеративни мозъчни изменения. Ефектът на алфа-липоева киселина беше допълнително оценен чрез сравнителен анализ с rivastigmine и memantine – лекарства използвани за лечение на алкохол-индуцирани невродегенеративни мозъчни изменения.

В проучването използвахме следните експериментални методи: модел на алкохол-индуцирани невродегенеративни мозъчни изменения, поведенчески методи за изследване на

процесите на памет и обучение, колориметричен метод за определяне на холинестеразната инхибираща активност и статистически методи.

Прилагането на алфа-липоева киселина на плъхове с алкохолен модел на деменция, подобрява значимо паметта (както краткосрочната, така и дългосрочната) и моторната координация. Възстановяващите паметта ефекти на алфа-липоевата киселина при алкохолните животни са сходни по сила с тези на референтите мемантин и ривастигмин.

При здравите животни ефектът на липоевата киселина е подобен на този на референтите- и дори е по-добър от този на мемантина и малко по-слаб от този на ривастигмина. Възстановяващите паметта ефекти на липоевата киселина и на референтите са по-силно изразени при плъховете с алкохолен модел, отколкото при здравите животни.

При плъхове с алкохолна деменция, третирани с алфа-липоева киселина наблюдавахме тенденция към намаляване активността на мозъчната АХЕ, в сравнение с алкохолните контроли. Ние предполагаме, че инхибирането на АХЕ от алфа-липоевата киселина, водеща да натрупването на ацетилхолин е важен механизъм на нейното невропротективно действие. Вероятно то е свързано с подобрените поведенчески показатели на третирани с алфа-липоева киселина алкохолни плъхове.

Научни публикации и прояви:

- Стайков, Х., Г. Богданов, Р. О'Connor, Р. Николов. Приложение на алфа-липоева киселина в профилактиката и лечението на алкохол-индуцирани невродегенеративни мозъчни изменения. Медицински преглед, 2023, № 6 (под печат).
- Staykov, H., K. Koleva, L. Tancheva, R. Nikolov. Alpha-Lipoic acid in alcohol-related brain damage – A potential cure? International Conference of Bulgarian of Bulgarian society of Physiological sciences, Stara Zagora Mineral springs, October 30th - November 1st, 2022. Book of Abstracts, 41.

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmacology and toxicology, BAV and drugs

Contract Nr. D-139/14.06.2022 г. STUDY OF THE EFFECT OF ALPHA-LIPOIC ACID ON AN EXPERIMENTAL RAT MODEL OF ALCOHOL-INDUCED NEURODEGENERATIVE BRAIN DISORDERS

Leading researcher: Prof. Dr. Rumen Pavlov Nikolov, PhD

Research team:

- Prof. Lyubka Pavlova Tancheva, MD, Institute of Neurobiology at BAS
- Assoc. Dr. Hristina Nocheva-Dimitrova, MD, Faculty of Medicine, Medical-Biological Complex, Department of Pathophysiology
- Ch. assistant Dr. Kalina Nikolaeva Koleva, MD, Faculty of Medicine, Medical-Biological Complex, Department of Pharmacology and Toxicology
- Ch. Assistant Professor Andrey Dimitrov Petrov, MD, Faculty of Medicine, Medical-Biological complex, Department of Pharmacology and Toxicology
- Ass. Dr. Christian Zhan Staykov, Faculty of Medicine, Medical-Biological Complex, Department of Pharmacology and Toxicology

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology,
2 Zdrave St., Sofia, 1431, +359 2 9172 539, GSM +359 888 333 264

RESULTS:

In the present study, we investigated the effect of alpha-lipoic acid (ALA) on alcohol-induced neurodegenerative brain changes in an experimental rat model.

Alpha-lipoic acid exhibits antioxidant, neuroprotective and anti-inflammatory effects, which makes it a potential pharmacotherapeutic agent in the treatment of neurodegenerative brain changes.

The effect of alpha-lipoic acid was further evaluated by a comparative analysis with rivastigmine and memantine, drugs used to treat alcohol-induced neurodegenerative brain changes.

In the study, we used the following experimental methods: a model of alcohol-induced neurodegenerative brain changes, behavioral methods for studying memory and learning processes, a colorimetric method for determining cholinesterase inhibitory activity, and statistical methods.

Administration of alpha-lipoic acid to rats with an alcoholic model of dementia significantly improved memory (both short-term and long-term) and motor coordination. The memory-restoring effects of alpha-lipoic acid in alcoholic animals were similar in strength to those of the controls memantine and rivastigmine.

In healthy animals, the effect of lipoic acid was similar to that of the references - and even better than that of memantine and slightly weaker than that of rivastigmine. The memory-restoring effects of lipoic acid and controls were more pronounced in rats with an alcohol model than in healthy animals.

In rats with alcoholic dementia treated with alpha-lipoic acid, we observed a tendency to decrease brain AHE activity compared to alcoholic controls. Our hypothesis is that inhibition of AHE by alpha-lipoic acid leading to accumulation of acetylcholine is an important mechanism of its neuroprotective action. It is likely related to the improved behavioral performance of alpha-lipoic acid-treated alcoholic rats.

Scientific publications and presentations:

- Staykov, H., G. Bogdanov, P. O'Connor, R. Nikolov. Application of alpha-lipoic acid in the prevention and treatment of alcohol-induced neurodegenerative brain changes. Medical Review, 2023, №6 (in press).
- Staykov, H., K. Koleva, L. Tancheva, R. Nikolov. Alpha-Lipoic acid in alcohol-related brain damage – A potential cure? International Conference of Bulgarian of Bulgarian society of Physiological sciences, Stara Zagora Mineral springs, October 30th - November 1st, 2022. Book of Abstracts, 41.

Научно направление: Нови методи; Биохимия. Метаболизъм; Рак: биология, епидемиология, терапия

Договор № Д-140/14.06.2022 г. Денатурационен профил на плазмения протеом при левкемии в детско-юношеска възраст. Изменение на термодинамичните показатели на кръвна плазма и на церебро-спиналната течност в хода на приложената химиотерапия

Водещ изследовател: главен асистент Борислава Антонова Мирчева, доктор по физика

Членове на изследователския екип:

- Академик, професор Борис Гоцев Тенчов, Катедра по медицинска физика и биофизика, Медицински факултет, Медицински университет – София
- Професор Добрин Николов Константинов, УМБАЛ «Царица Йоанна»-ИСУЛ, Клиника по Детска Клинична Хематология и Онкология, София
- Доцент Боряна Емануилова Аврамова, УМБАЛ «Царица Йоанна»-ИСУЛ, Клиника по детска клинична хематология и онкология, София
- Д-р Константин Николов Бъчваров, УМБАЛ «Царица Йоанна»-ИСУЛ, Клиника по детска клинична хематология и онкология, лекар ординатор

- Професор Светла Желязкова Тодинова, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, Българска академия на науките
- Доцент Величка Йорданова Стрижкова-Кендерова, Институт по оптически материали и технологии, Българска академия на науките
- Професор Бойчо Василев Ланджов, Катедра по анатомия, хистология и ембриология, Медицински факултет, Медицински университет – София
- Гл. ас. д-р Цветомир Маринов Маринов, Катедра по анестезиология и интензивно лечение, Медицински Факултет, Медицински университет – София с база УМБАЛ «Царица Йоанна»-ИСУЛ, лекар-анестезиолог
- Нези Сашева Низамова, УМБАЛ «Царица Йоанна»-ИСУЛ, Клиника по УНГ болести, хирургия на глава и шия, лекар-асистент
- Гл. ас. д-р Силвия Марчева Абарова, Катедра по медицинска физика и биофизика, Медицински факултет, Медицински университет – София
- Гл. ас. д-р Ивайло Стоилов Атанасов, Катедра по медицинска физика и биофизика, Медицински факултет, Медицински университет – София
- Янчо Костов Иванов, Катедра по медицинска физика и биофизика, Медицински факултет, Медицински университет – София, асистент
- Георги Илков Пенчев, Медицински факултет, Медицински университет – София, студент по медицина - 6 курс
- Михаела Росенова Романова, Медицински факултет, Медицински университет – София, студент по медицина - 6 курс
- Рада Петрова Димитрова, Медицински факултет, Медицински университет – София, студент по медицина - 2 курс
- Парашкев Атанасов Катерски, Софийски университет "Св. Климент Охридски", Факултет по математика и информатика, специалност "Биоинформатика и медицинска информатика", студент - 6 курс

Базова организация: Медицински Университет - София, Медицински Факултет, Катедра "Медицинска физика и биофизика"
Адрес за контакти: ул. "Здраве" 2, София, 1431, тел.: +359 2 9172 686

РЕЗУЛТАТИ:

Левкемията е най-честото онкологично заболяване в детската възраст. Относителният й дял е около 33% в рамките на всички злокачествени болести в педиатричната практика. Лечението й се осъществява чрез различни комбинации от цитостатици.

Целта на настоящия проект е да се разработят нови методи за диагностика и мониторинг на заболяването, и проследяване на ефектите от приложената химиотерапия, основани на измервания посредством неинвазивни средства включващи диференциална сканираща калориметрия (ДСК) и атомно-силова микроскопия (АСМ).

От проведените изследвания посредством ДСК и АСМ получихме следните резултати:

- ✓ Микрокалориметричните профили на плазмения протеом на деца, диагностицирани с левкемия значително се различават от тези на контролните проби (здрави деца). Най-сериозно са засегнати основните плазмени компоненти албумин и имуноглобулини IgG. Установява се промяна в температурната позиция на денатурационният им конформационен преход, както тенденция за разцепване на IgG. При по-голямата част от докладваните случаи се наблюдава високо температурна ендотермична елевация с различна амплитуда при около ~95ºC. Левкемията предизвиква отклонения в термограмата, които прогресивно се задълбочават в хода на прогресията на болестта. Прилаганата химиотерапия също така сериозно променя денатурационния профил на плазмения протеом.

- ✓ Микрокалориметричният анализ на ликворния протеом при ангажиране от остра лимфобластна левкемия, дават основание да приемем, че неопластичните белтъци се представят с ендотермични пикове с различна форма и амплитуда в температурния интервал 69-74ºC.
- ✓ В ликворните термограми се наблюдават екзотермични събития в интервала 35-57°C. Като следствие на прилаганата интензивна интратекална терапия се регистрира добре обособен екзотермичен пик при ~55-57°C.
- ✓ Морфометричните и наномеханичните характеристики на Т-лимфобластите показват, че те имат съществено намалена грапавост и значително по-ниски стойности на модула на Young в сравнение с контролни Т-лимфоцити от здраво дете.

Получените резултати могат да се използват за дефиниране на нови диагностични критерии за откриване на заболяването, за оценка на ефективността на приложената химиотерапия, както и за разработване на допълнителни принципи за лекарствен мониторинг.

Научни публикации и прояви:

- К. Бъчваров, Б. Антонова, С. Абарова, Д. Константинов, Б. Тенчов,"Нов термодинамичен метод за регистрация и анализ на промените в цереброспинална течност при дете с остра лимфобластна левкемия - клинично наблюдение, ПЕДИАТРИЯ, ISSN 0479-7876, ТОМ LXII, 2022 г.
- B. Antonova, K. Batchvarov, Yoan Dimitrov, B. Tenchov, B. Avramova, M. Yordanova, D. Konstantinov, Thermal behavior of blood plasma isolated from children with leukemia. A DSC study., Pos PROCEEDING of SCIENCE, приета за печат.
- Konstantin Batchvarov, Velichka Strijkova, Borislava Antonova, Maya Jordanova, Yoan Dimitrov, Svetla Todinova, Characterizing Morphometric and Nanomechanical Malignant Cell Features in a Rare Pediatric γδ T-ALL: Insights from a Single Case Study Using Atomic Force Microscopy, International Journal BIOautomation, приета за печат.
- R. Dimitrova, B. Antonova, K. Batchvarov, S. Abarova, B. Tenchov, B. Avramova, T. Hristova, M. Jordanova, D. Konstantinov, "DENATURATION PROFILE OF THE LIQUOR PROTEOME IN MENINGEAL RELAPSE OF A CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA", pages:1, 2, 3, 104 and 185, International Congress of Medical Sciences (ICMS 2022), Sofia, Bulgaria, 12-15 May 2022.
- G. Penchev, M. Romanova, B. Antonova, K. Batchvarov, S. Abarova, B. Tenchov, B.Avramova, T.Hristova, N. Urukova, D. Konstantinov, "EXAMINING THE CHANGES IN THE THERMODYNAMIC PARAMETERS OF BLOOD PLASMA FROM A CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AFTER ADMINISTRATION OF PEGASPARGASE (ONCASPAR®)", pages:1, 2, 3, 102 and 186, International Congress of Medical Sciences (ICMS 2022), Sofia, Bulgaria, 12-15 May 2022.
- B. Antonova, K. Batchvarov, Y. Dimitrov; S. Abarova, B. Tenchov, B. Avramova, M. Jordanova, D. Konstantinov, "CALORIMETRIC TRACKING OF THE PLASMA AND CSF PROTEOME IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA", pages 230-231, BPU11 CONGRESS The 11th International Conference of the Balkan Physical Union, Belgrade, Serbia, 28 August 2022 - 1 September 2022.
- R. Dimitrova, B. Antonova, K. Bachvarov, D. Konstantinov, B. Avramova , B. Tenchov, "DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY OF BLOOD PLASMA ISOLATED FROM CHILDREN WITH HYPERLEUKOCYTIC LEUKEMIA", pages 1,2, 4 and 39, IBCS 2022 - International Biomedical Congress Sofia, Bulgaria, 4-6.11.2022.
- Y. Dimitrov, V. Strijkova, S. Todinova, B. Antonova, K. Batchvarov, N. Yurukova, B. Avramova, D. Konstantinov, "DENATURATION PROFILE AND ATOMIC FORCE MICROSCOPY OF WHITE BLOOD CELLS FROM CHILDREN WITH ACUTE

LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA", pages 1-4, 142, 218, 221, International Congress of Medical Sciences (ICMS 2023), Sofia, Bulgaria, 11-14 May 2023.

- G. Penchev, B. Antonova, K. Bachvarov, I. Atanasov, B. Tenchov, N. Yurukova, T. Hristova, B. Avramova, D. Konstantinov, "MICROCALORIMETRIC ANALYSIS OF THE THERMODYNAMIC PARAMETERS OF THE PLASMA PROTEOME OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AFTER ADMINISTRATION OF PEGASPARGASE (ONCASPAR®). IN VIVO AND IN VITRO MODEL STUDY.", pages 1-4, 103, 219, 221, International Congress of Medical Sciences (ICMS 2023), Sofia, Bulgaria, 11-14 May 2023.
- R. Dimitrova, B. Antonova, K. Batchvarov, B. Tenchov, B. Avramova, D. Konstantinov, "MICROCALORIMETRIC OBSERVATION OF THE PLASMA AND CSF PROTEOME OF A CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA", pages 1-4, 105, 218, 221, International Congress of Medical Sciences (ICMS 2023), Sofia, Bulgaria, 11-14 May 2023.
- К. Бъчваров**,** Б. Антонова, С. Абарова, Б. Тенчов, "КАЛОРИМЕТРИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА КРЪВНА ПЛАЗМА И ЛИКВОР ПРИ ДЕЦА С ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ", Трета Педиатрична Среща "С ГРИЖА ЗА ДЕЦАТА", Несебър, България, 12-15 май 2022.
- B. Antonova, K. Batchvarov, И. Атанасов, V. Strijkova, B. Avramova, N. Yurukova, D. Konstantinov, S. Todinova, "НОВ ТЕРМОДИНАМИЧЕН МЕТОД ЗА РЕГИСТРАЦИЯ И АНАЛИЗ НА ПРОМЕНИТЕ В ПЛАЗМЕНИЯ И ЛИКВОРНИЯ ПРОТЕОМ ПРИ ДЕЦА С ЛЕВКЕМИЯ. АТОМНО СИЛОВА МИКРОСКОПИЯ НА БЕЛИ КРЪВНИ КЛЕТКИ.", XIII Научна Конференция по Онкология, Пловдив, България, 16-18 юни 2023.
- Симона Емануилова Стоянова, "Диагностика на онкологични заболявания, чрез стационарна флуоресцентна спектроскопия на кръвна плазма", Бакалавърска дипломна работа към Физически факултет на Софийски Университет "Св. Климент Охридски“, София, 2022 г.
- Парашкев Атанасов Катерски, "Симулационен модел за поведението на кръвни клетки при лечение на левкемия", Дипломна работа към магистърска програма "Био и медицинска информатика" към Факултет по математика и информатика на Софийски Университет "Св. Климент Охридски“, дипломната работа е в процес на разработване и предстои да бъде защитена (срок за изпълнение: септември 2023).

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: New methods; Biochemistry. Metabolism; Cancer: bioloy, epidemiology, therapy

<u>Contract Nr. D-140/14.06.2022</u> DENATURATION PROFILE OF THE PLASMA PROTEOME IN CHILDHOOD AND ADOLESCENT LEUKEMIAS. ALTERATION OF THERMODYNAMIC PARAMETERS OF BLOOD PLASMA AND CEREBROSPINAL FLUID IN THE COURSE OF ADMINISTERED CHEMOTHERAPY

Leading researcher: Chief Assist. Prof. Borislava Antonova Mircheva, PhD

Research team:

- Academician, Professor Boris Gotsev Tenchov, Department of Medical Physics and Biophysics, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia
- Professor Dobrin Nikolov Konstantinov, University Hospital "Tsaritsa Yoanna"-ISUL, Clinic of Pediatric Clinical Hematology and Oncology, Sofia
- Associate professor Boryana Emanuilova Avramova, University Hospital "Tsaritsa Yoanna"-ISUL, Clinic of Pediatric Clinical Hematology and Oncology, Sofia

- Dr. Konstantin Nikolov Bachvarov, University Hospital "Tsaritsa Yoanna"-ISUL, Clinic of Pediatric Clinical Hematology and Oncology, resident physician
- Professor Svetla Zhelyazkova Todinova, Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia
- Associate Professor Velichka Yordanova Strizhkova-Kenderova, Institute of Optical Materials and Technologies, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia
- Professor Boycho Vasilev Landzhov, Department of Anatomy, Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Medical University - Sofia
- Chief Assist. Prof. Dr. Tsvetomir Marinov Marinov, PhD, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Medical University - Sofia with base "Tsaritsa Yoanna" University Hospital - ISUL, physician-anesthesiologist
- Assist. Prof. Dr. Nezi Sasheva Nizamova, University Hospital "Tsaritsa Yoanna"-ISUL, Clinic of ENT Diseases, Head and Neck Surgery, physician-assistant
- Chief Assist. Prof. Silvia Marcheva Abarova, PhD, Department of Medical Physics and Biophysics, Faculty of Medicine, Medical University - Sofia
- Chief Assist. Prof. Ivaylo Stoilov Atanasov, PhD, Department of Medical Physics and Biophysics, Faculty of Medicine, Medical University - Sofia
- Assist. Prof. Yancho Kostov Ivanov, Department of Medical Physics and Biophysics, Faculty of Medicine, Medical University - Sofia
- Georgi Ilkov Penchev, Medical Faculty, Medical University - Sofia, medical student - 6th year
- Mihaela Rosenova Romanova, Faculty of Medicine, Medical University - Sofia, medical student - 6th year
- Rada Petrova Dimitrova, Medical Faculty, Medical University - Sofia, medical student - 2nd year
- Parashkev Atanasov Katerski, Sofia University "St. Kliment Ohridski", Faculty of Mathematics and Informatics, major "Bioinformatics and Medical Informatics", student - 6th year

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Physics and Biophysics, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Leukemia is the most common childhood cancer. Its relative proportion is about 33% within all malignancies in pediatric practice. Treatment is achieved by various combinations of cytostatics.

The aim of this project is to develop new methods for diagnosis and monitoring of the disease, and to track the effects of administered chemotherapy, based on measurements by non-invasive means including differential scanning calorimetry (DSC) and atomic force microscopy (AFM).

We obtained the following results from the studies performed using **DSC** and **AFM**:

- ✓ Microcalorimetric profiles of the plasma proteome of children diagnosed with leukemia differed significantly from those of control samples (healthy children). The major plasma components albumin and IgG immunoglobulins were most severely affected. There was a change in the temperature position of their denaturation conformational transition, as well as a tendency for IgG cleavage. In the majority of reported cases, high temperature endothermic elevation with varying amplitude was observed at ~95ºC. Leukemia causes abnormalities in the thermogram that progressively worsen as the disease progresses. The chemotherapy administered also severely alters the denaturation profile of the plasma proteome.
- ✓ The microcalorimetric analysis of the liquor proteome in acute lymphoblastic leukemia involvement gives reason to assume that neoplastic proteins are presented with endothermic peaks of different shape and amplitude in the temperature range 69-74ºC.

- ✓ The liquor thermograms show exothermic events in the 35-57°C range. As a consequence of the administered intensive intrathecal therapy a well-defined exothermic peak at ~55-57°C was recorded.
- ✓ Morphometric and nanomechanical characteristics of T lymphoblasts showed that they had significantly reduced roughness and significantly lower Young's modulus values compared with control T lymphocytes from a healthy child.

These results can be used to define new diagnostic criteria for disease detection, to evaluate the effectiveness of the administered chemotherapy and to develop additional principles for drug monitoring.

Scientific publications and presentations:

- K. Bachvarov, B. Antonova, S. Abarova, D. Konstantinov, B. Tenchov, A new Thermodynamic Method for Registration and Analysis of Changes in Cerebrospinal Fluid in a Child with Acute Lymphoblastic Leukemia - Clinical Observation, PEDIATRIA, ISSN 0479-7876, VOLUME LXII, 2022.
- B. Antonova, K. Batchvarov, Yoan Dimitrov, B. Tenchov, B. Avramova, M. Yordanova, D. Konstantinov, Thermal behavior of blood plasma isolated from children with leukemia. A DSC study., Pos PROCEEDING of SCIENCE, accepted for publication.
- Konstantin Batchvarov, Velichka Strijkova, Borislava Antonova, Maya Jordanova, Yoan Dimitrov, Svetla Todinova, Characterizing Morphometric and Nanomechanical Malignant Cell Features in a Rare Pediatric γδ T-ALL: Insights from a Single Case Study Using Atomic Force Microscopy, International Journal BIOautomation, accepted for publication.
- R. Dimitrova, B. Antonova, K. Batchvarov, S. Abarova, B. Tenchov, B. Avramova, T. Hristova, M. Jordanova, D. Konstantinov, "DENATURATION PROFILE OF THE LIQUOR PROTEOME IN MENINGEAL RELAPSE OF A CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA", pages:1, 2, 3, 104 and 185, International Congress of Medical Sciences (ICMS 2022), Sofia, Bulgaria, 12-15 May 2022.
- G. Penchev, M. Romanova, B. Antonova, K. Batchvarov, S. Abarova, B. Tenchov, B. Avramova, T.Hristova, N. Urukova, D. Konstantinov, "EXAMINING THE CHANGES IN THE THERMODYNAMIC PARAMETERS OF BLOOD PLASMA FROM A CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AFTER ADMINISTRATION OF PEGASPARGASE (ONCASPAR®)", pages:1, 2, 3, 102 and 186, International Congress of Medical Sciences (ICMS 2022), Sofia, Bulgaria, 12-15 May 2022.
- B. Antonova, K. Batchvarov, Y. Dimitrov; S. Abarova, B. Tenchov, B. Avramova, M. Jordanova, D. Konstantinov, "CALORIMETRIC TRACKING OF THE PLASMA AND CSF PROTEOME IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA", pages 230-231, BPU11 CONGRESS The 11th International Conference of the Balkan Physical Union, Belgrade, Serbia, 28 August 2022 - 1 September 2022.
- R. Dimitrova, B. Antonova, K. Bachvarov, D. Konstantinov, B. Avramova, B. Tenchov, "DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY OF BLOOD PLASMA ISOLATED FROM CHILDREN WITH HYPERLEUKOCYTIC LEUKEMIA", pages 1,2, 4 and 39, IBCS 2022 - International Biomedical Congress Sofia, Bulgaria, 4-6.11.2022.
- Y. Dimitrov, V. Strijkova, S. Todinova, B. Antonova, K. Batchvarov, N. Yurukova, B. Avramova, D. Konstantinov, "DENATURATION PROFILE AND ATOMIC FORCE MICROSCOPY OF WHITE BLOOD CELLS FROM CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA", pages 1-4, 142, 218, 221, International Congress of Medical Sciences (ICMS 2023), Sofia, Bulgaria, 11-14 May 2023.
- G. Penchev, B. Antonova, K. Bachvarov, I. Atanasov, B. Tenchov, N. Yurukova, T. Hristova, B. Avramova, D. Konstantinov, "MICROCALORIMETRIC ANALYSIS OF THE THERMODYNAMIC PARAMETERS OF THE PLASMA PROTEOME OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AFTER ADMINISTRATION OF

PEGASPARGASE (ONCASPAR®). IN VIVO AND IN VITRO MODEL STUDY.", pages 1-4, 103, 219, 221, International Congress of Medical Sciences (ICMS 2023), Sofia, Bulgaria, 11-14 May 2023.

- R. Dimitrova, B. Antonova, K. Batchvarov, B. Tenchov, B. Avramova, D. Konstantinov, "MICROCALORIMETRIC OBSERVATION OF THE PLASMA AND CSF PROTEOME OF A CHILD WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA", pages 1-4, 105, 218, 221, International Congress of Medical Sciences (ICMS 2023), Sofia, Bulgaria, 11-14 May 2023.
- K. Bachvarov, B. Antonova, S. Abarova, B. Tenchov, "CALORIMETRIC STUDIES OF BLOOD PLASMA AND LIQUOR IN CHILDREN WITH ONCOLOGICAL DISEASES", Third Pediatric Meeting "CARING FOR CHILDREN", Nesebar, Bulgaria, 12-15 May 2022.
- B. Antonova, K. Batchvarov, I. Atanasov, V. Strijkova, B. Avramova, N. Yurukova, D. Konstantinov, S. Todinova, " A NEW THERMODYNAMIC METHOD FOR REGISTERING AND ANALYSIS OF CHANGES IN PLASMA AND CSF PROTEOME IN CHILDREN WITH LEUKEMIA. ATOMIC FORCE MICROSCOPY OF WHITE BLOOD CELLS", XIII Scientific Conference on Oncology, Plovdiv, Bulgaria, 16-18 June, 2023.
- Simona Emanuilova Stoyanova, "Diagnosis of Oncological Diseases by Stationary Fluorescence Spectroscopy of Blood Plasma", Bachelor Thesis at the Faculty of Physics, Sofia University "St. Kliment Ohridski", Sofia, 2022.
- Parashkev Atanasov Katerski, "Simulation model of blood cell behavior in the treatment of leukemia", Master's thesis for the Master's program "Bio and Medical Informatics" at the Faculty of Mathematics and Informatics of Sofia University "St. Kliment Ohridski", the thesis is under development and is to be presented (deadline: September 2023).

Научно направление: Фармакология и токсикология; Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-141/14.06.2022 г. Подбор на фармакогенетични маркери за персонализирано медикаментозно лечение при пациенти със захарен диабет тип 2 и затлъстяване
Водещ изследовател: Доц. д-р Теодора Светославова Ханджиева-Дърленска, дн

Членове на изследователския екип:

- Мария Калинова Калинкова, задочен докторант към Катедра по фармакология и токсикология, МУ София, Аджибадем Ситиклиник Токуда болница, Ендокринология, лекар-специалист
- Ас. Таня Кирилова Кадийска, дм, Асистент с трудов догов към Катедра по физиология и патофизиология, МФ, МУ- София
- Доц. Радка Кирилова Тафраджийска-Хаджиолова, дм, Ръководител на Катедра Физиология и Патофизиология, МФ, МУ-София. Доцент към сектор Патофизиология на Катедра Физиология и Патофизиология.
- Гл. ас. Георги Асенов Богданов, дм, главен учебен асистент в катедра по фармакология и токсикология, МФ, МУ-София
- Проф. Румен Павлов Николов, дм, Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, МУ – София, Ръководител Катедра
- Ивана Калинова Калинкова, лекар специализант в клиника по нефрология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“

- Росица Данаилова Методиева, оператор обработка данни в Катедра по Фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет – София
- Галина Тотева Добревска, биолог

Базова организация: МУ - София, Катедра по Фармакология и токсикология, Медицински факултет
Адрес за контакти: град София 1440, ул. Здраве 2, ТЕЛ. МОБ.: +359 897985410
РЕЗУЛТАТИ:

Въведение: Захарният диабет тип 2 (ЗДТ2) и затлъстяването са хронични метаболитни заболяване. Целта на нашето проучване беше да се докаже връзката на гените за OCT1, MATE1, MATE2 и GLP1R и ефекта от лечение с Метформин и Семаглутид при пациенти със ЗДТ2 и затлъстяване.

Материали и методи: 27 пациенти със ЗДТ2 и наднормено тегло/затлъстяване бяха скринирани с изследване на кръвна захар, инсулин, ХОМА индекс, гликиран хемоглобин, липиден профил, телесно тегло, ръст, индекс на телесна маса (ИТМ). Пациентите бяха разделени на на две групи на случаен принцип. При първата група (n=17) беше стартирана терапия с Метформин с удължено действие в максимална доза (Glucophage XR, 2000 мг) за период от три месеца. При втората група (n=10) се стартира терапия със семаглутид (Rybelsus, 14mg) за същия период. По време на лечението, пациентите бяха посъветвани да спазват хранителен режим диета номер 9. На третия месец от лечението, на всички пациенти бяха повторени биохимичните показатели и антропометричните показатели. Бяха изследвани всички генетични полиморфизми за рецепторите за метформин (MATE1, MATE2, OCT1) и GLP-1 агонист (GLP1RA).

Резултати: От проведеното изследване не беше открита корелация между кофакторните варианти и проведената терапия. Най-вероятно причината е слабият функционален ефект на отделните варианти, липсата на по-продължително проследяване на изследваните клинични маркери, малкият брой пациенти в проучването и наличието на други генетични варианти. От проведените вторични анализи резултатите за rs2252281 показват редукция в ИТМ и в ЛДЛ холестерол, два съществено важни маркера за развиването и прогресията на диабет, въпреки, че в литературата не се откриха потвърдителни данни.

Заключение: Използването на персонализираната медицина в лечението на захарния диабет тип 2 е от изключителна важност, поради по-голямата ефикастност от терапията и предотвратяването на късните диабетни усложнения. Необходимо е за в бъдеще провеждане на по-продължително наблюдение върху ефекта от терапията с Метформин и Семаглутид при по-голяма група пациенти за повече данни.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmacology and Toxicology, BAS, and Drugs
<u>Contract Nr. D-141/14.06.2022</u> Selection of pharmacogenetic markers for personalized drug treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity
Leading researcher: Teodora Handjieva-Darlenska
Research team:

- Mariya Kalinova Kalinkova, PhD student at the Department of Pharmacology and Toxicology, Sofia University, Acibadem City Clinic Tokuda Hospital, doctor at the Departament of Endocrinology
- Ass. Tanya Kirilova Kadiyska, PhD, Assistant with employment agreement at the Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, MU- Sofia

- Prof. Radka Kirilova Tafradzhiyska-Hadjiolova, PhD, Head of the Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine, MU-Sofia. Associate Professor at the Pathophysiology Department of the Department of Physiology and Pathophysiology.
- Ch. Assistant Professor Georgi Asenov Bogdanov, PhD, main assistant in the Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Sofia University
- Prof. Rumen Pavlov Nikolov, PhD, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Sofia University, Head of Department
- Ivana Kalinova Kalinkova, specialist doctor in nephrology clinic, UMBAL "St. Ivan Rilski"
- Rositsa Danailova Metodieva, data processing operator at the Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, Medical University - Sofia
- Galina Toteva Dobrevska, biologist

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of pharmacology and toxicology
Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity are chronic metabolic diseases. The aim of our study was to assess the association of OCT1, MATE1, MATE2 and GLP1R genes and the effect of Metformin and Semaglutide in patients with T2DM and obesity.
Materials and methods: 27 patients with T2DM and overweight/obesity were tested for blood glucose, insulin, HOMA index, glycated hemoglobin, lipid profile, body weight, height, body mass index (BMI). Patients were randomly divided into two groups. In the first group (n=17), Metformin extended-release therapy at the maximum dose (Glucophage XR, 2000 mg) was started for a period of three months. In the second group (n=10), therapy with Semaglutide (Rybelsus, 14mg) was started for the same period. During the treatment, the patients were advised to follow diet number 9. At the third month of the therapy, the biochemical tests and the anthropometric parameters were repeated for all the patients. The genetic polymorphisms for Metformin (MATE1, MATE2, OCT1) and GLP-1 agonist (GLP1RA) receptors were examined.
Results: No correlation was found between the cofactor variants and the therapy. The reason might be the weak functional effect of the individual variants, the lack of longer follow-up of the studied clinical markers, the smaller number of patients in the study and the presence of other genetic variants. The secondary analyses of the results for rs2252281 showed a reduction in BMI and LDL cholesterol, important markers for the development and progression of diabetes.
Conclusion: The precision medicine for type 2 diabetes mellitus is of great importance, due to the higher efficiency of therapy and the prevention of late diabetic complications. A longer follow-up on the effect of Metformin and Semaglutide therapy in a larger group of patients is needed in the future.

Научно направление: Терапевтична стоматология

Договор № Д-150/14.06.2022 г. Оценка на корено-каналната адаптация на биокерамични и епоксидни силъри и на качеството на отстраняването им при последващо разпълване на кореновите канали - in vitro микрокомпютърно изследване
Водещ изследовател: Доцент д-р Ангела Здравкова Гусийска, доктор

Членове на изследователския екип:

- Проф. Радосвета Иванова Василева, доктор, катедра Консервативно зъболечение, ФДМ – София
- Д-р Елвира Симон Гюлбенкиян Цолова, доктор, катедра Консервативно зъболечение, ФДМ – София

- Д-р Евгени Ивайлов Станев, доктор, катедра Консервативно зъболечение, ФДМ – София

Базова организация: МУ - София, ФДМ – София, катедра Консервативно зъболечение
Адрес за контакти: София 1431, бул. Георги Софийски 1, ФДМ, ет. 10, кабинет 102202, +359 2 9532791, +359 898348535, elvira.simon@gmail.com
РЕЗУЛТАТИ:
ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО:

Да се изследва чрез микрокомпютърна томография фазово-граничната зона силър/коренов дентин при обтуриране на прави коренови канали с биокерамичен и епоксиден силър, като впоследствие след разпълване на кореновите канали, се оцени количественото наличие на резидуални частици от силърите.

НАУЧНА ИДЕЯ ИЛИ РАБОТНА ХИПОТЕЗА:

В съвременната ендодонтия лечението на корено-канални грануломи с биокерамика води до оздравителен процес на перипикалната зона с висока успеваемост и предвидимост. Проблем в ежедневната практика при евентуално прелекуване на коренови канали, запълнени с биокерамика, е тяхното разпълване, особено в апикалната зона, където апикалният форамен е изцяло обтуриран само от биокерамичен силър. В литературата са описани различни методи на разпълване, като акцентът е към изплозването на ултразвукова енергия. До този момент не е установен метод при прелекуване, който да отстрани изцяло биокерамичните частици. Лимонената киселина е хелатор, който преди обтуриране на кореновите канали с биокерамика, се препоръчва цялостното й отмиване с физиологичен разтвор. Работна хипотеза е, че при прелекуване на кореновите канали, обтурирани с биокерамика, лимонената киселина би подпомогнала отстраняването на остатъчни частици от силъра.

ИЗПОЛЗВАНИ ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ МЕТОДИ: Микрокомпютърна томография на премолари след обтуриране с епоксиден и биокерамичен силър за анализ на интерфейса (граничната зона)- дентин/силър и оценка след разпълване на кореновите канали за наличието на резидуални частици от силърите.

РЕЗУЛТАТИ: Получените от нас резултати потвърждават работната хипотеза, което се подвърждава от ултразвуково активираната иригация на различни иригационни разтвори, които подпомага отстраняването на биокерамичните и епоксидни силъри при прелекуване. В частност ултразвуковото активиране на 40% лимонена киселина води до най-добри резултати.

ИЗВОД: Микрокомпютърната томография предоставя възможност за анализ и подбор на максимално ефективен и щадяш за клиничната практика протокол на разпълване на коренови канали, обтурирани с биокерамични силъри.

Научни публикации и прояви:

- Gusiyska A, Stanev E, Vasileva R, Raykovska M, Gyulbenkiyan E. Micro-computed tomography assessment of the root canal system. J of IMAB. 2022 Oct-Dec;28(4):4715-4719. DOI: 10.5272/jimab.2022284.4715

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Conservative dentistry
Contract Nr. D-150/14.06.2022 Evaluation of the root-canal adaptation of bioceramic and epoxy sealers and the quality of their removal during subsequent filling of the root canals - in vitro microcomputer study
Leading researcher Assoc. Prof. Dr. Angela Zdravkova Gusiyska, DMD, PhD
Research team:

- Prof. Radosveta Ivanova Vassileva, DMD, PhD, Dept. of Operative Dentistry and Endodontics
- Dr. Elvira Simon Gyulbenkiyan Tsolova, DMD, PhD, Dept. of Operative Dentistry and Endodontics
- Dr. Evgeni Ivaylov Stanev, DMD, PhD, Dept. of Operative Dentistry and Endodontics

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine

RESULTS:

AIM: To investigate by microcomputer tomography the interphase zone of sealer/root dentin during obturation of straight root canals with bioceramic and epoxy sealer, and subsequently, after filling the root canals, the quantitative presence of residual particles from the sealers to assess.

SCIENTIFIC IDEA OR WORKING HYPOTHESIS:

In modern endodontics, the root canal treatment of periapical lesions with bioceramics leads to a healing process of the periapical zone with a high success rate and predictability. A problem in daily practice with possible retreatment of root canals obturated with bioceramics is their filling, especially in the apical area, where the apical foramen is completely obturated only by bioceramic sealer. Various different methods have been described in the literature, with the emphasis being on the use of ultrasonic energy. Nowadays, no treatment method has been established that completely removes bioceramic particles. Citric acid is a chelator, which before obturation of the root canals with bioceramics, it is recommended to thoroughly wash it with saline solution. A working hypothesis is that at retreatment of root canals obturated with bioceramics, citric acid would help remove residual particles from the sealer.

METHODS: Micro-computed tomography of premolars after obturation with epoxy and bioceramic sealer for analysis of the interface (boundary zone) - dentin/sealer and assessment after filling of the root canals for the presence of residual particles from the sealers.

RESULTS: Our results confirm the working hypothesis, which is approved by the ultrasound-activated irrigation of different irrigation solutions that support the removal of bioceramic sealers during retreatment. In particular, ultrasonic activation of 40% citric acid achieves the best results.

CONCLUSION: Micro-computed tomography provides an opportunity to analyse and select a maximally effective and protective protocol for root canals obturated with bioceramic sealers.

Scientific publications and presentations:

- Gusiyska A, Stanev E, Vasileva R, Raykovska M, Gyulbenkiyan E. Micro-computed tomography assessment of the root canal system. J of IMAB. 2022 Oct-Dec;28(4):4715-4719. DOI: 10.5272/jimab.2022284.4715

Научно направление: Фармакогнозия и ботаника

Договор № Д-153/14.06.2022 г. Фактори за оптимално качество и количество на етеричното масло от лавандула – репродуктивни системи, опрашване и опрашители
Водещ изследовател: Проф. д-р Екатерина Кръстева Кожухарова дбн

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Нико Йосиф Бенбасат, - ФФ, Катедра по Фармакогнозия
- Христо Панчев Вълчев, редовен докторант, - ФФ, Катедра по Фармакогнозия
- Виктория Величкова Паналова студент - ФФ на МУ – София
- Габриел Цветанов Лазаров, студент - ФФ на МУ – София
- Мартин Николаев Манов, студент - ФФ на МУ – София

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен Факултет, Катедра Фармакогнозия

Адрес за контакти: Катедра Фармакогнозия, Фармацевтичен Факултет, Дунав 2, София 1000, тел. +359 899933757

РЕЗУЛТАТИ:

Практиката налага търсене на научни отговори за факторите снижаващи производството на етерично масло от лавандула с оглед елиминирането им. Целта на настоящия проект е да се извършат научни изследвания 1) върху количеството и качеството на етеричното масло; 2) необходимостта от опрашване за получаване на оптималното количиство и качество; 3) да се установи качествения състав и активността на поленовите вектори; 4) как се отразява загубата на опрашители в световен мащаб.

Материал и методи: Приложени са стандартни методи за лабораторна екстракция на лавандулово етерично масло, GS/MS анализ, репродуктивна биология и мултивариоционен статистически анализ.

Резултати: Установихме, че всички проби от български произход са с най-високо качество сред общо 88 изследвани проби от водещи производители в света.; 1) Доказахме, че добива на етеричното масло е поне два пъти по-висок в края а цъфтежа в сравенние с началния етап и ефективното опрашване е водещ фактор за висок добив; 2) Установеихме експериментално, че спонтанно самоопрашване и апомиксис са невъзможни при лавандуланата и поленовите вектори са облигатно необходими; 3) Идентифицирахме поленовите вектори и тяхната динамика в зависимост условията на отглеждане на лавандула. Тревожен е фактът, че в аграрните площи с интензивно земеделие биоразнообразието и активността от поленови вектори е в пъти по-ниска отколкото в контролните площадки. Факторите за това са третирането с пестициди, убиващи опрашителите и липсата на флористично биоразнообразие осигуряващо хранителната им база.

Заключение: 1) Изследването сочи, че поставянето на пчелни кошери в големите насаждения от лавандула няма да доведе до оптимално производство на етерично масло, ако продължава използването на пестициди; 2) От решаващо значение за оптимален добив и качество на лавандулово масло е опазването на по-ефективните диви опрашители; 3) Изследването инициира създаване на консорциум - европейска мрежа от горещи точки и партньори от университети и частния сектор за проучване на качеството на етеричното масло, ефективността на опрашване и др. с водещ партньор университета в Брюксел; 4) Изготвят се препоръки към заинтересованите институции.

Научни публикации и прояви:

- Kozuharova E, Simeonov V., Batovska D., Stoycheva C, Valchev H, Benbassat N Chemical composition and comparative analysis of lavender essential oil samples from Bulgaria in relation to the pharmacological effects. Pharmacia 2023; (in press) https://pharmacia.pensoft.net/
- Kozuharova E. & Valchev H. 2023. Sustainable production of lavender essential oil depends on biodiversity and pollinators of *Lavandula angustifolia*. VIII Конгрес по фармация с международно участие проведе Българското научно дружество по фармация, под патронажа на ректора на Медицински университет-София акад. Лъчезар Трайков, дмн, 27-30 април 2023, Боровец, България – участие с доклад/орална презентация
- Kozhuarova E. Pollinators of *Lavandula angustifolia* (Lamiaceae), an important factor for optimal production of lavender essential oil. ADVANCES IN WILD AND CULTIVATED PLANTS PLANTS AND FUNGI, AS SUSTAINABLE FOOD AND SOURCE OF HEALTH BENEFITS, International Meeting 21-22 October 2022, La Furtuna Estate - Corleone (Sicily), oral presentation

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmacognosy and Botany

Contract Nr. D-153/14.06.2022 Factors for optimal quality and quantity of lavender essential oil – reproductive systems, pollination and pollinators

Leading researcher Prof. Ekaterina Krasteva Kozuharova, PhD, DSci

Research team:

- Assoc. Prof. Niko Yossif Benbassat, PhD - Dept. of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy
- Hristo Pnchev Valchev - PhD student, Dept. of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy
- Victoria Velichkova Panalova - student at Faculty of Pharmacy
- Gabriel Tsvetanov Lazarov- student at Faculty of Pharmacy
- Martin Nikolaev Manov- student at Faculty of Pharmacy

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. Pharmacognosy, Dunav 2, Sofia 1000.

RESULTS:

The practice requires scientific research on the factors reducing the production of lavender essential oil regarding their elimination. The aim of the current project is to carry out scientific research 1) on the quantity and quality of the essential oil; 2) on the need of pollination for optimal quantity and quality of lavender essential oil; 3) to establish the qualitative composition and activity of the pollen vectors; 4) how the global loss of pollinators affects lavender essential oil production.

Material and methods: Standard laboratory methods for lavender essential oil extraction, GS/MS analysis, reproductive biology and multivariate statistical analysis were applied.

Results: We found that all lavender essential oil samples of Bulgarian origin are of the highest quality among a total of 88 examined samples from leading producers in the world.; 1) We have proven that the essential oil yield is at least twice higher at the end and flowering compared to the initial stage and the effective pollination is a leading factor for high yield; 2) We revealed experimentally that spontaneous self-pollination and apomixis are impossible in lavender and pollen vectors are absolutely necessary; 3) We identified the pollen vectors and their dynamics depending on the growing conditions of lavender. The fact that in the agrarian areas with intensive farming the biodiversity and the activity of pollen vectors is several times lower than in the control sites is alarming. The factors for this are the treatment with pesticides that kill the pollinators and the lack of floral biodiversity ensuring their food resources.

Conclusion: 1) The study indicates that the placement of beehives in large lavender plantations will not result in optimal essential oil production if pesticide vast use goes on; 2) Critical to optimal yield and quality of lavender oil is the conservation of the more efficient wild pollinators; 3) The research initiated the creation of a consortium - a European network of hotspots and partners from universities and the private sector to study essential oil quality, pollination efficiency, etc. with leading partner the University of Brussels; 4) Recommendations to the interested institutions are prepared.

Scientific publications and presentations:

- Kozuharova E, Simeonov V., Batovska D., Stoycheva C, Valchev H, Benbassat N Chemical composition and comparative analysis of lavender essential oil samples from Bulgaria in relation to the pharmacological effects. Pharmacia 2023; (in press) https://pharmacia.pensoft.net/
- Kozuharova E. & Valchev H. 2023. Sustainable production of lavender essential oil depends on biodiversity and pollinators of *Lavandula angustifolia*. VIII Pharmacy Congress with International participation, held by the Bulgarian Scientific Society of Pharmacy, under the patronage of the Rector of the Medical 2023 University-Sofia Academician Lachezar Traikov, MD, April 27-30, 2023, Borovets, Bulgaria - participation with report/oral presentation
- Kozhuarova E. Pollinators of *Lavandula angustifolia* (Lamiaceae), an important factor for optimal production of lavender essential oil. ADVANCES IN WILD AND CULTIVATED

PLANTS PLANTS AND FUNGI, AS SUSTAINABLE FOOD AND SOURCE OF HEALTH BENEFITS, International Meeting 21-22 October 2022, La Furtuna Estate - Corleone (Sicily), oral presentation

Научно направление: Фармацевтична химия, Химичен анализ

Договор № Д-154/14.06.2022 г. Разработване на RP-HPLC методи за анализ на Dexamethasone и негови естери самостоятелно и в комбинации с някои лекарствени продукти използвани при терапията на Covid 19
Водещ изследовател: Доц. Лили Пламенова Пейкова, дф

Членове на изследователския екип:

- Проф. Александър Борисов Златков дфн - МУ- София, Фармацевтичен факултет, Катедра по Фармацевтична химия
- Гл. ас. Диана Георгиева Цанкова дф - МУ- София, Фармацевтичен факултет, Катедра по Фармацевтична химия
- Ас. Миглена Василева Смерикарова - МУ- София, Фармацевтичен факултет, Катедра по Химия
- Йоана Бранимирова Лилова, студент - Фармацевтичен факултет на МУ- София

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен Факултет, Катедра по Фармацевтична химия
Адрес за контакти: ул. Дунав 2, гр. София, п.к. 1000, +359 2 9236 604
РЕЗУЛТАТИ:
1. Основната цел на настоящото изследване е разработване и валидиране на оригинални RP-HPLC методи за идентичност, чистота и количествено определяне на Dexamethasone и негови естери самостоятелно и в комбинации с лекарствени продукти при лечение на Covid-19.
2. Изследване кинетиката на хидролизните процеси на естерите на Dexamethasone при различни *pH* стойности: физиологични и при съхранение с разработените аналитични методи.
3. Приложение на резултатите от анализа на Dexamethasone и негови естери за тяхното фармако-аналитично охарактеризиране самостоятелно и в различни комбинации с продукти използвани в терапията на Covid-19.

Методът, който разработихме на база задачите, които си бяхме поставили е свързан с разработване на RP-HPLC методи за анализ на Дексаметазон и Левофлоксацин самостоятелно и в комбинации, използвани в терапията на Covid-19. От научната и литературната справка е установено, че основните лекарства в терапия с Covid-19 са Дексаметазон и Левофлоксацин. Поради тази причина обръщаме внимание на анализа на тези два лекарствени продукта. В литературата не намерихме анализ на комбинация от Дексаметазон и Левофлоксацин, което прави нашия метод уникален. Използваната методика е разработване на RP-HPLC методи за анализ на Дексаметазон и Левофлоксацин самостоятелно и в комбинации. Методът е валидиран за аналитични параметри: специфичност, линейност, прецизност, точност и граници на откриване и количествено определяне. Резултатите, които получихме при разработването на RP-HPLC методи за анализ на Дексаметазон и Левофлоксацин самостоятелно и в комбинации, използвани в терапията на Covid-19, имат научно-приложен и фундаментален характер на база създаването на нови хроматографски и валидирани методи за идентичност, чистота и количествено определяне.

Резултатите имат научно-приложен и фундаментален характер на база създаването на нови хроматографски и валидирани методи за идентичност, чистота и количествено определяне на лекарства самостоятелно и в смес, използвани в терапията на Covid 19.

Научни публикации и прояви:

- Peikova L., Tzankova D., Smerikarova M., Balkanski S. & Zlatkov A. Development of RP-HPLC methods for the analysis of Dexamethasone and Levofloxacin alone and in combinations used in the therapy of Covid-19. Pharmacia, 2022, 69 (4), 1075-1080.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmaceutical Chemistry, Pharmaceutical Analysis

Contract Nr. D-154/14.06.2022 Development of RP-HPLC methods for the analysis of Dexamethasone and its esters alone and in combination with some drugs products used in the therapy of Covid 19

Leading researcher: Prof. Lily Plamenova Peikova. PhD

Research team:

- Prof. Alexandar Borisov Zlatkov, DSci - Faculty of Pharmacy - MU of Sofia, Department of Pharmaceutical Chemistry
- Chief Assist. Diana Georgieva Tzankova PhD - Faculty of Pharmacy - MU of Sofia, Department of Pharmaceutical Chemistry
- Assist. Miglena Vasileva Smerikarova - Faculty of Pharmacy - MU of Sofia, Department of Chemistry
- Joana Branimirova Lilova - student, Faculty of Pharmacy - MU of Sofia

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical chemistry, 2 Dunav Str., 1000 Sofia, +359 898 45 48 51

RESULTS:

The main objective of the present study is the development and validation of original RP-HPLC methods for the identity, purity and quantification of Dexamethasone and its esters alone and in combinations with medicinal products in the treatment of Covid-19. Application of the results of the analysis of Dexamethasone and its esters for their pharmaco-analytical characterization alone and in various combinations with products used in the therapy of Covid-19.

The method we developed based on the tasks we had set ourselves is related to the development of RP-HPLC methods for the analysis of Dexamethasone and Levofloxacin alone and in combinations used in the therapy of Covid-19. From a scientific and literature reference, it was established that the main drugs in Covid-19 therapy are Dexamethasone and Levofloxacin. For this reason, we pay attention to the analysis of these two medicinal products. In the literature, we did not find an analysis of a combination of Dexamethasone and Levofloxacin, which makes our method unique. The methodology used is the development of RP-HPLC methods for the analysis of Dexamethasone and Levofloxacin alone and in combinations. The method was validated for analytical parameters: specificity, linearity, precision, accuracy and limits of detection and quantification. The results we obtained in the development of RP-HPLC methods for the analysis of Dexamethasone and Levofloxacin alone and in combinations used in the therapy of Covid-19 have a scientific-applied and fundamental character based on the creation of new chromatographic and validated methods for identity, purity and quantification.

The results have a scientific-applied and fundamental character based on the creation of new chromatographic and validated methods for the identity, purity and quantification of drugs alone and in a mixture used in the therapy of Covid 19.

Scientific publications and presentations:

- Peikova L., Tzankova D., Smerikarova M., Balkanski S. & Zlatkov A. Development of RP-HPLC methods for the analysis of Dexamethasone and Levofloxacin alone and in combinations used in the therapy of Covid-19. Pharmacia, 2022, 69 (4), 1075-1080.

Научно направление: Фармакогнозия и ботаника

Договор № Д-155/14.06.2022 г. Биотехнологичен потенциал на балканския ендемит Astragalus thracicus (Griseb) за добиване на редки циклоартанови сапонини
Водещ изследовател: Проф. Илиана Илиева Йонкова, дфн

Членове на изследователския екип:
- Гл. ас. Янчо Ангелов Зарев, дф, Фармацевтичен факултет ул. Дунав 2, 1000 София

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен факултет, МУ-София, Катедра фармакогнозия
Адрес за контакти: Фармацевтичен факултет ул. Дунав 2, 1000 София
телефон: +359 2 9236/585
РЕЗУЛТАТИ:

Целта на това изследване е сравнителен метаболомен анализ между застрашения вид Astragalus membranaceus и ендемичния вид Astragalus thracicus по отношение на циклоартановите сапонини. В допълнение, in vitro надземни култури, калус и суспензионни култури на *A. thracicus* бяха успешно инициирани за опазване на биоразнообразието на тези ендемични видове и за увеличаване на количеството продуцираните сапонини. Сравнението беше направено според количеството на циклоартан сапонини астрагалозид I (1), астрагалозид II (2) и астрагалозид IV (4) спрямо референтните стандарти за същите съединения чрез UHPLC-HRESI-MS анализ. In vitro кореновите култури на *A. thracicus* достигат два пъти по-високи количества сапонини (1,50 mg/g DW (1), 1,01 mg/g DW (2) и 0,91 mg/g DW (3)), отколкото естествения корен на *A. thracicus* (1,14 mg/g DW (1) 0,47 mg/g DW (2), 0,40 mg/g DW (3)) и до шест пъти по-високи в сравнение с корените *A. membranaceus* (0,23 mg/g DW (1), 0,18 mg/g DW (2) и 0,05 mg/g DW (3)).
Научни публикации и прояви:
- Preslav Enchev, Yancho Zarev, Hans Michler, Iliana Ionkova, Production of rare cycloartane saponins from Astragalus thracicus (Griseb) compared to Astragalus membranaceus (Fisch.) Bunge – native and biotechnological sources, 2023, Pharmacia 70(1): 73-77

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmacognosy and Botany
Contract Nr. D-155/14.06.2022 г. Biotechnological potential of the Balkan endemic *Astragalus thracicus* (Griseb) for the extraction of rare cycloartane saponins
Leading researcher Prof. DSci Iliana Ilieva Ionkova
Research team:
- Assistant Yancho Zarev, PhDq Department of Pharmacognosy

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia
RESULTS:

The aim of this study is a comparative metabolomic analysis between the endangered species Astragalus membranaceus and endemic species Astragalus thracicus concerning cycloartane saponins. In addition, in vitro shoots, callus, and suspension cultures of A. thracicus were successfully established to conserve the biodiversity of those endemic species and to increase the amount of produced saponins. The comparison was made according to the quantity of cycloartane saponins astragaloside I (1), astragaloside II (2), and astragaloside IV (4) to the reference standards for the same compounds by UHPLC-HRESI-MS analysis. The in vitro root cultures of A. thracicus reached two folds higher amounts of saponins (1.50 mg/g DW (1), 1.01 mg/g DW (2), and 0.91 mg/g DW (3)) than the native root of A. thracicus (1.14 mg/g DW (1) 0.47 mg/g DW (2), 0.40 mg/g DW (3)), and up to six times higher when compared with roots A. membranaceus (0.23 mg/g DW (1), 0.18 mg/g DW (2) and 0.05 mg/g DW (3)).

Scientific publications and presentations:

- Preslav Enchev, Yancho Zarev, Hans Michler, Iliana Ionkova, Production of rare cycloartane saponins from Astragalus thracicus (Griseb) compared to Astragalus membranaceus (Fisch.) Bunge – native and biotechnological sources, 2023, Pharmacia 70(1): 73-77

Научно направление: Фармакогнозия и ботаника

Договор № Д-156/14.06.2022 г. Таксономично проучване на Gypsophila perfoliata L. sensu lato

Водещ изследовател: Гл. ас. Весела Иванова Балабанова-Бозушка, дб

Членове на изследователския екип:

- Доц. Ренета Славова Гевренова, дф - ФФ, Катедра по фармакогнозия
- Доц. Димитрина Живкова Желева-Димитрова, дф - ФФ, Катедра по фармакогнозия
- Доц. Юлиан Тенчев Войников, дф - ФФ, Катедра по химия
- Ива Петкова Гайтанджиева, студент - ФФ на МУ - София

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен факултет, Катедра по фармакогнозия
Адрес за контакти: ул. Дунав 2, София 1000, тел. +359 2 9236547
РЕЗУЛТАТИ:

В настоящето проучване е проведено морфометрично и фитохимично изследване на *Gypsophila trichotoma* Wend. и *G. tekirae* Stef. (сем. Caryophyllaceae), за да се изясни тяхната таксономична категория и връзка.

Дескриптивният статистически анализ е извършен на 8 морфометрични белези (променливи) на програмен език R от *arsenal* пакета. Изсушените надземни части и корени от двата вида *Gypsophila* са екстрахирани съответно с 80% метанол и 50% етанол чрез ултразвук. Лиофилизираните екстракти са анализирани чрез ултра високо-ефективна течна хроматография, комбинирана с мас спектрометрия с висока резолюция (UHPLC-HRMS). Създадени са молекулни мрежи в платформата GNPS (Global Natural Product Social Molecular Networking).

След провеждане на *t*-тест на независимите проби, се установи, че всички променливи, с изключение на една, разграничават морфологично двата вида един от друг. Следователно, по всички изследвани белези, двата вида проявяват статистически значима разлика. В надземните части на двата вида *Gypsophila* са охарактеризирани и дереплицирани 23 флавоноиди, които се отнасят главно към *C*-флавонови и *C, O*-флавонови гликозиди. Профилът на *G. tekirae* е доминиран от 2"-O-дезоксихексозил-6-C-хексозил-апигенин и

ацетилни производни, докато *G. trichotoma* се характеризира с 2"-О-пентозил-6-С-хексозил-лутеолин, заедно с познатите сапонарин, хомоориентин, ориентин, изовитексин и витексин. Въз основа на UHPLC-HRMS и платформата GNPS, за корените на *G. tekirae* за първи път са охарактеризирани и дереплицирани 46 сапонини, които се отнасят главно към три групи тритерпенови бисдезмозиди: с С-28 три- до хексазахарид; С-28 олигозахарид заместен с ацетилна(и) група(и) и С-28 олигозахарид, заместен с метоксиканелена или двете ацетилна и метоксиканелена група(и). В *G. trichotoma* са охарактеризирани общо 42 основни съединения, производни на гипсогенина, включително със С-28 олигозахарид със сулфатна или ацетилна и сулфатна група.

Настоящето изследване допринася за изясняване таксономичната връзка между *Gypsophila trichotoma* и *G. tekirae* и подчертава хемофенетичното сходство/несходство на изследваните видове.

Научни публикации и прояви:

- Balabanova V, Zheleva-Dimitrova D, Voynikov Y, et al. Insight into *C, O* – glycosyl flavones of two Bulgarian *Gypsophila* species. Macedonian Pharmaceutical Bulletin. 2022; 68 (Suppl 2):209-210. ISSN 1409 – 8695, Online ISSN 1857-8969. DOI: 10.33320/maced.pharm.bull.2022.68.04.096
- Balabanova V, Zheleva-Dimitrova D, Voynikov Y, et al. Study on Bulgarian *Gypsophila perfoliata* L. *sensu lato* (Caryophyllaceae): specialized metabolites, antioxidant and enzyme inhibitory activity in prevention of oxidative stress. 11th National Congress of Nutrition with International Participation. Sts. Konstantin and Elena resort, Bulgaria. 26-29 May 2022. Book of abstracts, p. 147 - доклад.
- Balabanova V, Zheleva-Dimitrova D, Voynikov Y, et al. Insight into *C, O* – glycosyl flavones of two Bulgarian *Gypsophila* species. 11th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries, Ohrid, Republic of North Macedonia, 6-10 October 2022. Book of abstracts, p. 147 - доклад
- Balabanova V, Voynikov Y, Zheleva-Dimitrova D et al. Morphometric and phytochemical delimitation of *Gypsophila trichotoma* Wend. and *G. tekirae* Stef. (Caryophyllaceae). 8th Congress of Pharmacy with international participation. Borovets, Bulgaria. 27-30 April 2023. Book of abstracts, 67 – доклад.

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmacognosy and Botany

Contract Nr. D-156/14.06.2022 A taxonomic study of *Gypsophila perfoliata* L. *sensu lato*

Leading researcher: Assist. Prof. Vessela Ivanova Balabanova-Bozushka, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Reneta Slavova Gevrenova, PhD - Dept. of Pharmacognosy
- Assoc. Prof. Dimitrina Zhivkova Zheleva-Dimitrova, PhD - Dept. of Pharmacognosy
- Assoc. Prof. Yulian Tenchev Voynikov, PhD - Dept. of Chemistry
- Iva Petkova Gaytandzhieva - student at Faculty of Pharmacy

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacognosy, 2 Dunav Str., 1000 Sofia

RESULTS:

Herein, morphometric and phytochemical study of *Gypsophila trichotoma* Wend. and *G. tekirae* Stef. (Caryophyllaceae) was done to clarify their taxonomic categorization and relationship. Descriptive statistic on 8 morphometric characters (variables) was performed in the R programming language by the arsenal package. Additionally, air-dried aerial parts and roots of both *Gypsophila* species were extracted with 80% methanol and 50% ethanol, respectively by sonication. Subsequently, the lyophilized extracts were analyzed by ultra high-performance liquid

chromatography coupled with high resolution mass spectrometry (UHPLC-HRMS). Molecular networks have been created in the GNPS platform (Global Natural Product Social Molecular Networking).

After conducting an independent sample *t*-test on all variables, altogether, except one, morphologically distinguished both species. Thus, based on all studied parameters, the two species demonstrated a statistically significant differences. In the aerial parts of both *Gypsophila* species, 23 flavonoids were annotated, refering mainly to *C*-flavone and *C, O*-flavone glycosides. The profile of *G. tekirae* is dominated by 2"-O-deoxyhexosyl-6-C-hexosyl-apigenin and acetyl derivatives, while *G. trichotoma* is characterized by 2"-O-pentosyl-6-C-hexosyl-luteolin, together with the common saponarin, homoorientin, orientin, isovitexin and vitexin. Based on UHPLC-HRMS and the GNPS platform, 46 saponins were annotated in the roots of *G. tekirae* for the first time, mainly belonging to three triterponoid bidesmoside groups: with C-28 tri- to hexasaccharide; C-28 oligosaccharide substituted with acetyl group(s) and C-28 oligosaccharide substituted with methoxycinnamoyl or both acetyl and methoxycinnamoyl group(s). A total of 42 major gypsogenin derivatives, including saponins with C-28 oligosaccharide with sulfate or acetyl and sulfate functional groups have been characterized for *G. trichotoma*.

This study contributes to the taxonomic relationships between *Gypsophila trichotoma* and *G. tekirae* and highlights the chemophenetic similarity/dissimilarity of the studied species.

Scientific publications and presentations:

- Balabanova V, Zheleva-Dimitrova D, Voynikov Y, et al. Insight into *C, O* – glycosyl flavones of two Bulgarian *Gypsophila* species. Macedonian Pharmaceutical Bulletin. 2022; 68 (Suppl 2):209-210. ISSN 1409 – 8695, Online ISSN 1857-8969 DOI: 10.33320/maced.pharm.bull.2022.68.04.096
- Balabanova V, Zheleva-Dimitrova D, Voynikov Y et al. Study on Bulgarian *Gypsophila perfoliata* L. *sensu lato* (Caryophyllaceae): specialized metabolites, antioxidant and enzyme inhibitory activity in prevention of oxidative stress. 11th National Congress of Nutrition with International Participation. Sts. Konstantin and Elena resort, Bulgaria. 26-29 May 2022. Book of abstracts, p. 147 – oral presentation.
- Balabanova V, Zheleva-Dimitrova D, Voynikov Y, et al. Insight into *C, O* – glycosyl flavones of two Bulgarian Gypsophila species. 11th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries, Ohrid, Republic of North Macedonia, 6-10 October 2022. Book of abstracts, p. 147 - oral presentation.
- Balabanova V, Voynikov Y, Zheleva-Dimitrova D, et al. Morphometric and phytochemical delimitation of *Gypsophila trichotoma* Wend. and *G. tekirae* Stef. (Caryophyllaceae). 8th Congress of Pharmacy with international participation. Borovets, Bulgaria. 27-30 April 2023. Book of abstracts, 67 – oral presentation.

Научно направление: Химичен анализ; Фармацевтична химия

Договор № Д-157/14.06.2022 г. Количествено определяне на перорални антидиабетни лекарствени продукти в комбинация с противовирусни средства и кортикостероиди в биологична среда

Водещ изследовател: Доц. Ваня Николова Масларска, дф

Членове на изследователския екип:

- Гл.ас. Станислав Руменов Божанов, дх - ФФ, Катедра по Химия
- Ас. Миглена Василева Смерикарова - ФФ, Катедра по Химия

- Ас. Александрина Динкова Матеева- ФФ, Катедра по Фармацевтична Химия

Базова организация: МУ – София, ФФ, Катедра по Химия
Адрес за контакти: МУ – София, ФФ, Катедра по Химия
РЕЗУЛТАТИ:

Началото на пандемията от Covid-19 предизвика множество трудности при лечението на сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет. Съобщава се за постоянен риск от развитие на тежки усложнения и повишена смъртност от инфекцията Covid-19. Според клиничните проучвания пациентите, които са получавали Remdesivir и Dexamethasone като комбинирана терапия за Covid-19 едновременно с някои от терапевтичните схеми за диабет тип II, са имали значително по-добро състояние и са се възстановявали по-бързо. За съжаление, няма достатъчно информация за или против комбинацията от меглитиниди, Remdesivir и Dexamethasone и затова е необходимо внимателно проследяване на ежедневното здравословно състояние на пациентите.

Настоящото изследване описва високо-ефективни течно хроматографски методи за определяне на Metformin, Glimepiride, Repaglinide, Sitagliptin, Remdesivir и Dexamethasone в лабораторно приготвени смеси и човешка плазма чрез UV детекция. Разработените методи бяха валидирани за линейност, селективност, точност и прецизност. Разработените методи са ефективни и специфични и могат да се прилагат в рутинния контрол на качеството и клиничната лабораторна практика.

Научни публикации и прояви:

- Smerikarova M, Bozhanov S, Mateeva A, Maslarska V. Development of Simple HPLC-UV Method for the Simultaneous Determination of Repaglinide, Dexamethasone and Remdesivir and its Application to Synthetic Mixture and Human Plasma. Curr. Pharm. Anal. – подадена.
- Smerikarova M, Bozhanov S, Mateeva A, Maslarska V. Effect of Some Reagents on Protein Precipitation in the Determination of Dexamethasone and Remdesivir in Blood Plasma. VIII-th Congress of Pharmacy with International Participation, Borovets, Bulgaria, April 27-30, 2023.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Chemical Analysis, Pharmaceutical Chemistry
Contract Nr. D-157/14.06.2022 Quantification of oral antidiabetic medicinal products in combination with antiviral agents and corticosteroids in a biological environment
Leading researcher Assoc. Prof. Vanya Nikolova Maslarska, PhD
Research team:

- Assist. Prof. Stanislav Rumenov Bozhanov, PhD - Dept. of Chemistry
- Assist. Miglena Vasileva Smerikarova - Dept. of Chemistry
- Assist. Alexandrina Dinkova Mateeva - Dept. of Pharmaceutical Chemistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy
RESULTS:

The onset of Covid-19 pandemic caused numerous difficulties in the treatment of cardiovascular diseases and diabetes mellitus. A persistent risk of developing severe complications and the increased mortality from the Covid-19 infection was reported. According to the clinical studies patients who received Remdesivir and Dexamethasone as Covid-19 combination therapy simultaneously with some of the type II diabetes therapeutic regimens had a considerably better state and recovered faster. Unfortunately, there is not enough information for or against the combination of meglitinides, Remdesivir, and Dexamethasone and therefore a careful monitoring of the patients' everyday health condition is needed. Present study describes a high – performance

liquid chromatographic methods for the determination of Metformin, Glimepiride, Repaglinide, Sitagliptin, Remdesivir and Dexamethasone in laboratory-prepared mixtures and human plasma by UV detection. The developed methods were validated for linearity, selectivity, accuracy and precision. The developed effective and specific methods can be applied in the routine quality control and clinical laboratory practice.

Scientific publications and presentations:

- Smerikarova M, Bozhanov S, Mateeva A, Maslarska V. Development of Simple HPLC-UV Method for the Simultaneous Determination of Repaglinide, Dexamethasone and Remdesivir and its Application to Synthetic Mixture and Human Plasma. Curr. Pharm. Anal. – submitted.
- Smerikarova M, Bozhanov S, Mateeva A, Maslarska V. Effect of Some Reagents on Protein Precipitation in the Determination of Dexamethasone and Remdesivir in Blood Plasma. VIII-th Congress of Pharmacy with International Participation, Borovets, Bulgaria, April 27-30, 2023.

Научно направление: Фармакогнозия и ботаника

Договор № Д-158/14.06.2022 г. Проучване на Phlomis tuberosa за съдържание на биологичноактивни вещества

Водещ изследовател: Проф. Илина Николаева Манова, дфн

Членове на изследователския екип:

- Проф. Магдалена Спасова Кондева-Бурдина, дф – ФФ, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология
- Доц. Петранка Крумова Здравева, дф – ФФ, Катедра по фармакогнозия
- Гл. ас. Александър Михайлов Шкондров, дф – ФФ, Катедра по фармакогнозия
- Ас. Иван Стефанов Стамболов – ФФ, Катедра по фармакогнозия

Базова организация: МУ - София, ФФ, Катедра по фармакогнозия

Адрес за контакти: ул. Дунав 2, София 1000, +359 2 92 36 552

РЕЗУЛТАТИ:

Phlomis tuberosa L. (Lamiaceae) е цъфтящо многогодишно растение, произхождащо от Евразия и рядко разпространено в България. Доказано е, че видът натрупва флавоноиди, иридоиди, фенолни гликозиди, както и етерично масло. До момента няма информация за химичния състав на българското етерично масло от растението. Целта е да се изследва химичният състав на етерични масла, получени от вида. Изследвани са четири различни проби – етерични масла, получени от листа и цъфтящи надземни части, събрани в равнината, и от листа и цъфтящи надземни части, събрани от планински райони. Установено е, че β-копаенът е основният състав на етеричното масло както от листата, така и от цъфтящите надземни части, събрани от с. Попица. В допълнение, другата основна съставка в етеричното масло от листа от с. Кладница е тау-мууролол. Етеричното масло, получено от видовете, събрани от по-висока надморска височина, има фитол като основен компонент. Съдържанието на сесквитерпеноиди в етеричното масло от листа предполага, че тази растителна субстанция е подходяща за медицинска употреба, поради фармакологичните свойства на тези съединения.

Научни публикации и прояви:

- Shkondrov A, Ivanova A, Kondeva-Burdina M, Krasteva I. Essential oil in *Phlomis tuberosa*. Pharmacia. 2023;70(1):61-5.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmacognosy and Botany
Contract Nr. D-158/14.06.2022 Investigation of *Phlomis tuberosa* for biologically active compounds
Leading researcher prof. Ilina Nikolaeva Manova, DSc
Research team:
- Prof. Magdalena Spasova Kondeva-Burdina, PhD – Dept. of Pharmacology, pharmacotherapy and toxicology
- Assoc. prof. Petranka Krumova Zdraveva, PhD – Dept. of Pharmacognosy
- Assist. Prof. Aleksandar Mihaylov Shkondrov, PhD – Dept. of Pharmacognosy
- Assist. Prof. Ivan Stefanov Stambolov – Dept. of Pharmacognosy

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacognosy
RESULTS:

Phlomis tuberosa L. (Lamiaceae) is a flowering perennial plant, native to Eurasia, and sparsely distributed in Bulgaria. The species has been proved to accumulate flavonoids, iridoids, phenolic glycosides, as well as essential oil. To now, there is no information on the chemical content of Bulgarian essential oil from the plant. The aim was to study the chemical composition of essential oils, obtained from the species. Four different samples were studied – essential oils produced from leaves and herbs, collected in the fields, and from leaves and flowering parts, harvested from the mountainous location. It was found that *β*-copaene was the major in the essential oil from both the leaves and of the flowering parts collected from Popitza. In addition, the other major constituent in leaf essential oil from Kladnitza was *tau*-muurolol. The essential oil, produced from the species, harvested from the higher altitude had phytol as the main component. The sesquiterpenoid content in leaf essential oil suggests that this plant substance is appropriate for medicinal use, due to the pharmacological properties of these compounds.
Scientific publications and presentations:
- Shkondrov A, Ivanova A, Kondeva-Burdina M, Krasteva I. Essential oil in Phlomis tuberosa. Pharmacia. 2023;70(1):61-5.

Научно направление: Фармацевтична химия

Договор № Д-159/14.06.2022 г. Оптимизиране на процедури за аналитичен контрол на качеството на антихипертензивни лекарствени комбинации
Водещ изследовател: Доцент Иванка Петкова Пенчева – Ел Тиби, дф

Членове на изследователския екип:
- Проф. Асена Христова Сербезова, дф, ФОЗ, Катедра по Здравна политика и мениджмънт;
- Гл. ас. Лилия Антонова Димитрова, дф, ФФ, Катедра по Фармацевтична химия;
- Десислава Владимирова Илиева – Тонова, към датата на сключване на договора: задочен докторант към ФФ, Катедра по Фармацевтична химия, месторабота: ИАЛ.

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен факултет, Катедра по Фармацевтична химия
Адрес за контакти: ул. Дунав 2, София 1000, сл.тел.: +3592 9236503; GSM: +359 887540805
РЕЗУЛТАТИ:

Качеството е една от трите основни характеристики на лекарствените продукти. Процесът на осигуряване на качеството е многоетапен: по време на производството контролът на качеството е ангажимент на производителя, но след като лекарствените продукти станат част от дистрибуторската и аптечната мрежа, се извършва аналитичен контрол на качеството в рамките на програмата за Надзор на пазара.

Съществуват различни подходи при извършване на контрол на качеството на лекарствените продукти по Програмата за надзор на пазара.

Целта на изследването е оптимизиране на процедури за аналитичен контрол на антихипертензивни лекарствени комбинации от amlodipine, valsartan и hydrochlorothiazide за гарантиране на постоянно съответствие с регулационните стандарти.

В това проучване са проведени сравнителни тестове за анализ и чистота в три групи лекарствени продукти от антихипертензивната група, съдържащи активните съставки амлодипин безилат, хидрохлоротиазид и валсартан. Анализите са извършени в съответствие с наличните фармакопейни монографии от Европейска и USP фармакопеи, както и тези от литературни източници.

Резултатите от анализните тестове показват значителна разлика в един и същ тестван продукт. Аналитичните методи за определяне на примеси също показват различни резултати при анализ на един и същ лекарствен продукт. Предвид извършените аналитични тестове, получените резултати могат да се използват за направата на няколко извода и предложения относно оптимизирането на Годишната програма за надзор на пазара.

Научни публикации и прояви:

- Dessislava V. Ilieva-Tonova, Lily A. Andonova and Ivanka P. Pencheva – El Tibi, Quality Control under the Market Surveillance Program for Medicinal Products Containing Hydrochlorothiazide Using HPLC Tests, Indian Journal of Pharmaceutical education and Research, подадена за печат на 25.01.2023, статус – в процес на редактиране.
- Настоящото изследване е част от дисертационен труд на Десислава Владимирова Илиева – Тонова на тема „Оптимизиране на аналитични тестове в процеса на осигуряване на качеството на фиксирани дозови комбинации от антихипертензивни средства“, защитен успешно на 13.07.2022 г.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmaceutical chemistry
Contract Nr. D-159/14.06.2022 Optimization of procedures for analytical quality control of antihypertensive drug combinations
Leading researcher Assoc. Prof. Ivanka Petkova Pencheva – El Tibi, PhD
Research team:

- Prof. Assena Christova Serbezova, PhD, Faculty of Public Health, Department of Health Policy and Management;
- Assist. Prof. Lilia Antonova Dimitrova, PhD, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical chemistry;
- Dessislava Vladimirova Ilieva – Tonova, at the date of conclusion of the contract: PhD student at Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical chemistry, Bulgarian Drug Agency.

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy
RESULTS:

Quality is one of the three main characteristics of medicinal products. The quality assurance process is multi-step: during production, quality control is the responsibility of the manufacturer, but once the medicinal products become part of the distribution and pharmacy network, analytical quality control is performed within the framework of the Market Surveillance program.

There are different approaches when performing quality control of medicinal products under the Market Surveillance Program.

The aim of this study was to optimize procedures for analytical control of antihypertensive drug combinations of amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide to ensure continued compliance with regulatory standards.

In this study, comparative analysis and purity tests were performed on three groups of medicinal products from the antihypertensive group containing the active ingredients amlodipine besylate, hydrochlorothiazide and valsartan. The analyzes were performed in accordance with the available pharmacopoeial monographs from the European and American pharmacopoeias, as well as those from literary sources.

Analytical test results show a significant difference in the same tested product. Analytical methods for the determination of impurities also show different results when analyzing the same medicinal product. Given the analytical tests performed, the obtained results can be used to draw several conclusions and suggestions regarding the optimization of the Annual Market Surveillance Program.

Scientific publications and presentations:

- Dessislava V. Ilieva-Tonova, Lily A. Andonova and Ivanka P. Pencheva – El Tibi, Quality Control under the Market Surveillance Program for Medicinal Products Containing Hydrochlorothiazide Using HPLC Tests, Indian Journal of Pharmaceutical education and Research, submitted at 25.01.2023, status – in review process.
- The present research is part of a dissertation work by Desislava Vladimirova Ilieva - Tonova on the topic "Optimization of analytical tests in the process of quality assurance of fixed dose combinations of antihypertensive agents", successfully defended on 13.07.2022.

Научно направление: Фармацевтична химия; Фармакология и токсикология, БАВ и лекарства

Договор № Д-160/14.06.2022 г. Структурно-базирано виртуално репрофилиране на FDA-одобрени лекарствени вещества като потенциални агенти за лечение на болестта на Алцхаймер

Водещ изследовател: Професор Александър Борисов Златков, дфн

Членове на изследователския екип:

- Проф. Магдалена Спасова Кондева-Бурдина, дф, МУ-София, Фармацевтичен факултет, Катедра по Фармакология, фармакотерапия и токсикология
- Доц. Фатима Исмаил Сапунджи, дх, ЮЗУ, „Неофит Рилски“ Технически факултет, Катедра „Комуникационна и компютърна техника и технологии“
- Ас. Емилио Викторов Матеев, МУ-София, Фармацевтичен факултет, Катедра Фармацевтична химия

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен Факултет, Катедра Фармацевтична химия

Адрес за контакти: ул. Дунав № 2, София, 1000, +359 887 490 680

РЕЗУЛТАТИ:

Основна цел на настоящото изследване е *in silico* репрофилиране с последващо *in vitro* валидиране на резултатите, идентифициращи възможността за приложение на FDA-одобрени лекарствени вещества като потенциални MAO-B/AChE инхибитори за лечение на болестта на Алцхаймер (AD). GOLD 5.3 и Glide са използвани за виртуални докинг симулации и консенсусен подход е приложен за увеличаване на надеждността на протоколите като първоначално докинг софтуерите са валидирани чрез редокинг и лигандно обогатяване. Най-добре оценените молекули са подложени на изчисления за свободно свързваща енергия чрез MM/GBSA. Флексибилността на активните аминокиселини е установена чрез модел на индуцираното съответствие (IFD). Последват *in vitro* изследвания на най-перспективните мултитаргетни MAO-B/AChE инхибитори. Консенсус докингът идентифицира Dolutegravir, Rebamipide, Loracarbef и Diflunisal като потенциални мултитаргетни агенти. *In vitro* изследванията показват добра корелация с *in silico* резултатите, но теоретичните симулации в активния център на MAO-B водят до получаването на два фалшиво-положителни резултата - Rebamipide и Diflunisal. Молекулите Dolutegravir и Loracarbef са оценени като активни MAO-B инхибитори, докато Dolutegravir, Rebamapide и Diflunisal демонстрират AChE блокираща активност. Антиретровирусният агент Dolutegravir показва най-висок потенциал като двоен MAO-B (41%, 1 μM) и AChE (68%, 10 μM) инхибитор. Визуализации на основните стабилизиращи междумолекулни взаимодействия на Dolutegravir в активните центрове на MAO-B и AChE разкриват формирането на няколко стабилни водородни връзки. В заключение, Dolutegravir е идентифицирана като потенциална структура в лечението на AD, въпреки това са необходими последващи *in vivo* изпитвания.

Научни публикации и прояви:

- Mateev E, Kondeva-Burdina M, Georgieva M, et al. Repurposing of FDA-approved drugs as dual-acting MAO-B and AChE inhibitors against Alzheimer's disease: An *in silico* and *in vitro* study. J Mol Graph Mode **IF = 2.942** *l.* 2023;122:108471. doi: 10.1016/j.jmgm.2023.108471. PMID: 37087882.
- Mateev E, Georgieva M, Zlatkov A. Benchmarking Docking Protocols for Virtual Screenings of Novel Acetylcholinesterase Inhibitors. Indian J. Pharm. Sci. **IF = 0.664.** 2022;84(6):1525-1535. doi: 10.36468/pharmaceutical-sciences.1051

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmaceutical chemistry; Pharmacology and toxicology

<u>Contract Nr. D-160/14.06.2022</u> Structure-based virtual reprofiling of FDA-approved drugs as potential agents for treatment of Alzheimer's disease

Leading researcher: Prof. Alexander Zlatkov, PhD, DSci

Research team:

- Prof. Magdalena Spasova Kondeva-Burdina, PhD, Dept. of Pharmacology, pharmacotherapy and toxicology
- Assoc. Prof. Fatima Ismail Sapunji, PhD, South-West University "Neofit Rilski"-Blagoevgrad, Department of Communication and Computer Engineering Faculty of Engineering
- Assist. Prof. Emilio Viktorov Mateev, Dept. of Pharmaceutical chemistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy

RESULTS:

An *in silico* consensus molecular docking approach and *in vitro* evaluations were adopted in the present study to explore a dataset of FDA-approved drugs as novel multitarget MAO-B/AChE agents in the treatment of Alzheimer's disease (AD). GOLD 5.3 and Glide were employed for the

virtual simulations and consensus superimpositions of the obtained poses were applied to increase the reliability of the docking protocols. The docking softwares were initialy validated through redocking and ligand enrichment. Furthermore, the top ranked molecules were subjected to binding free energy calculations using MM/GBSA and Induced fit docking (IFD). Consequently, the top four multitarget drugs were examined for their *in vitro* MAO-B and AChE inhibition effects. The consensus molecular docking identified Dolutegravir, Rebamipide, Loracarbef and Diflunisal as potential multitarget drugs. The biological data demonstrated that most of the docking scores were in good correlation with the *in vitro* experiments, however the theoretical simulations in the active site of MAO-B identified two false-positives – Rebamipide and Diflunisal. Dolutegravir and Loracarbef were accessed as active MAO-B inhibitors, while Dolutegravir, Rebamapide and Diflunisal as potential AChE inhibitors. The antiretroviral agent Dolutegravir exhibited the most potent multitarget activity (MAO-B 41% at 1 µM and AChE 68% at 10 µM concentrations). Visualizations of the intermolecular interactions of Dolutegravir in the active sites of MAO-B and AChE revealed the formation of several stable hydrogen bonds. Overall, Dolutegravir was identified as a potential anti-AD drug, however further *in vivo* evaluations should be considered.

Scientific publications and presentations:

- Mateev E, Kondeva-Burdina M, Georgieva M, et al.. Repurposing of FDA-approved drugs as dual-acting MAO-B and AChE inhibitors against Alzheimer's disease: An in silico and in vitro study. J Mol Graph Mode **IF = 2.942** *l.* 2023;122:108471. doi: 10.1016/j.jmgm.2023.108471. PMID: 37087882.
- Mateev E, Georgieva M, Zlatkov A. Benchmarking Docking Protocols for Virtual Screenings of Novel Acetylcholinesterase Inhibitors. Indian J. Pharm. Sci. **IF = 0.664.** 2022;84(6):1525-1535. doi: 10.36468/pharmaceutical-sciences.1051

Научно направление: Фармацевтична химия; Химичен анализ

Договор № Д-161/14.06.2022 г. Разработване с последващо валидиране на обратно фазов HPLC метод за разделяне и идентифициране на водоразтворими витамини в хранителни добавки

Водещ изследовател: Проф. Мая Боянова Георгиева, дф

Членове на изследователския екип:

- Проф. Лили Пламенова Пейкова, дф– ФФ, Катедра по Фармацевтична химия
- Ас. Александрина Динкова Матеева, докторант – ФФ, Катедра по Фармацевтична химия
- Силвия Георгиева Гунчева, студент – ФФ
- Боряна Юлиянова Хинчева, студент – ФФ

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен факултет, катедра по Фармацевтична химия

Адрес за контакти: ул. Дунав № 2, София, 1000, +359 2 9236 530

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящето изследване основна цел бе изследването и количественото определяне на седем хранителни добавки предлагани на българския фармацевтичен пазар, съдържащи мултивитаминни смеси от водоразтворими и мастноразтворими витамини. Освен това бе анализирана и бирена мая от вторична ферментация. Аналитичните процедури бяха извършени на RP-HPLC/DAD, като бе използвана Purospher STAR C18 (Merck Millipore, Германия) 5 µm, 25 × 0.46 cm колона, кондиционирана при температура от 25 °C. За

детекцията на водоразтворимите витамини бе използван детектор с диодна матрица, настроен на 270 nm, с изключение за витамин B_5, където 210 nm беше приложена като аналитична дължина на вълната. Мастноразтворимите витамини бяха открити при 325 nm и 265 nm съответно за витамин А и витамин Е. Разработени са два общи метода, при които първият се основава на градиентно елуиране, а вторият на изократно елуиране. Двата метода бяха успешно приложени за количественото определяне в заложените проби, като резултатите кореспондираха с посочените от производителя количества. В допълнение бе определено и съдържанието на посочените витамини в бирена мая, с което се заключи, че разработените методи са приложими за рутинен анализ на съдържанието на витамини както в мултивитаминни препарати, така и в бирена мая от вторична ферментация.

Научни публикации и прояви:

- Mateeva A, Kondeva-Burdina M, Peikova L, et al. Simultaneous analysis of water-soluble and fat-soluble vitamins through RP-HPLC/DAD in food supplements and brewer's yeast. Heliyon. 2023; (9)1: e12706.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmaceutical chemistry; Pharmaceutical analysis

Contract Nr. D-161/14.06.2022 Development and validation of reversed-phase HPLC method for separation and identification of water-soluble vitamins in food supplements

Leading researcher Prof. Maya Boyanova Georgieva, PhD

Research team:

- Prof. Lily Plamenova Peykova, PhD- Dept. of Pharmaceutical chemistry
- Assist. Prof. Alexandrina Dinkova Mateeva, PhD student - Dept. of Pharmaceutical chemistry
- Silvia Georgieva Guncheva, student at Faculty of Pharmacy
- Boriana Yulianova Hincheva, student at Faculty of Pharmacy

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmaceutical chemistry, 2 Dunav Str., 1000 Sofia

RESULTS:

The current study is focused on investigation and quantitation of seven commercially available on the Bulgarian market food supplements, containing multivitamin mixtures of water-soluble and fat-soluble vitamins. In addition, a second fermentation brewer's yeast is also analyzed. The analytical procedures are performed on a RP-HPLC/DAD using Purospher STAR C18 (Merck Millipore, Germany) 5 μm, 25 × 0.46 cm column, conditioned at 25 °C in a column oven. Dionex UltiMate 3000 high performance liquid chromatograph was carried out in diode array detector, set up at 270 nm for water-soluble vitamins, except for vitamin B5, where 210 nm was applied as analytical wavelength. The fat-soluble vitamins were detected at 325 nm and 265 nm for vitamin A and vitamin E, respectively. Two general methods were developed where Method 1 was based on gradient elution and Method 2 was based on isocratic elution. Both methods identified stated by the manufacturer labeled amounts. The developed methods are applicable for routine analysis of vitamin contents both in multivitamin preparations and in brewer's yeast from secondary fermentation.

Scientific publications and presentations:

- Mateeva A, Kondeva-Burdina M, Peikova L, et al. Simultaneous analysis of water-soluble and fat-soluble vitamins through RP-HPLC/DAD in food supplements and brewer's yeast. Heliyon. 2023; (9)1: e12706.

Научно направление: Фармакогнозия и ботаника

Договор № Д-162/14.06.2022 г. Гроздови семена (Vitis vinifera L.), източник за получаване на масло и изследване на фармакологичната му активност
Водещ изследовател: Главен асистент Янчо Ангелов Зарев, „ОНС доктор“

Членове на изследователския екип:

- Професор Илиана Илиева Йонкова, дфн, Фармацевтичен факултет, Ръководител катедра фармакогнозия
- Главен асистент Любомир Трифонов Маринов, ОНС „доктор”, Фармацевтичен факултет, Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен факултет, катедра Фармакогнозия
Адрес за контакти: Фармацевтичен факултет, Катедра „Фармакогнозия“, ул. „Дунав” № 2, гр. София 1000, тел. +359 2 92 36 552
РЕЗУЛТАТИ:

Целта на това изследване беше да се анализира съставът на масло от гроздови семена (GSO), получени след процеси на ферментация, и да се сравни с масло налично на пазара за кулинарни цели. Използвана е газова хроматография в комбинация с високоразделителна мас-спектрометрия (GC-HR-EIMS), за да се идентифицират основните компоненти на маслото. Идентифицирани са осем основни компонента, включително метилови естери на мастни киселини като миристинова киселина, палмитолеинова киселина, метил изохептадеканоат, цис-линолова киселина, олеинова киселина, стереоизомер на линолова киселина, етилов естер на линолова киселина и метил (6*E*, 9*E*, 12*E*, 15*E*) -докозо-6,9,12,15-тетраеноат. Не са наблюдавани значителни разлики между двете масла, което предполага, че ферментиралите гроздови семена могат да бъдат алтернативна суровина за производството на масло. Проведен е *in vivo* експерименти с мишки, с карагенан индуцирано възпаление. Резултатите показват, че мишките от групата на карагенана имат възпаление (оток на инжектираната лапата) в различните моменти от време, докато прилагането на GSO или комбинация от GSO и диклофенак значително намалява отока на лапата, особено в 180-минутната след индуциране на възпалението. Въпреки това, хроничното третиране с GSO в продължение на 10 дни не показва протективен ефект срещу възпалението. Тестовете за серумна мътност показват, че комбинацията на диклофенак и GSO има по-благоприятни ефекти върху индуцираното от карагенан възпаление в сравнение със самостоятелно приложен диклофенак. Освен това, GSO проявява антиоксидантни ефекти чрез намаляване на нивата на глутатион (GSH) и малондиалдехид (MDA) в серума. Тези резултати показват, че гроздовите семена след ферментация могат да се използват като алтернативен източник за получаване на GSO, което притежава противовъзпалителни и антиоксидантни свойства. Необходими са допълнителни проучвания, за да се изследват потенциалните му терапевтични приложения.

Научни публикации и прояви:

- Zarev Y, Marinov I, Lauwers S и др. VIII Конгрес по фармация с международно участие проведе Българското научно дружество по фармация. Хотел Рила, к.к. Боровец, от 27 до 30 април 2023 г.
- Zarev Y, Marinov L, Lauwers S и др. Проучване на фитохимичния състав и *in vivo* противовъзпалителния потенциал на маслото от гроздови семки от алтернативен източник след традиционни процеси на ферментация: Последици за фитотерапията. растения. 2023 г.; в процес

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmacognosy
Contract Nr. D-162/14.06.2022 Grape seeds (*Vitis vinifera* L.), a source for obtaining oil and studying its pharmacological activity
Leading researcher: Senior assist. Prof. Yancho Angelov Zarev, PhD
Research team:

- Prof. Iliana Ilieva Ionkova, DP, PhD, DSci – Dept. of Farmacognosy, Head of department
- Assist. Prof. Lubomir Trifonov Marinov, PhD – Dept. of Pharmacology and Toxicology

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Farmacognosy, 2 D., Dunav Str., Sofia 1000, tel. +359 2 92 36 552
RESULTS:

The objective of this study was to analyze the composition of grape seed oil (GSO) obtained from fermented grape seeds and compare it with commercially available culinary oil. Gas chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry (GC-HR-EIMS) was used to identify the main components of the oils. Eight major components were identified, including fatty acid methyl esters such as myristic acid, palmitoleic acid, methyl isoheptadecanoate, cis-linoleic acid, oleic acid, linoleic acid stereoisomer, linoleic acid ethyl ester, and methyl (6*E*, 9*E*, 12*E*, 15*E*)-docose-6,9,12,15-tetraenoate. No significant differences were observed between the two oils, suggesting that fermented grape seeds could be an alternative raw material for oil production. *In vivo* experiment was conducted using mice with carrageenan induced inflammation. The results showed that mice in the carrageenan group exhibited inflammation (paw edema) at the various time points, whereas treatment with GSO or a combination of GSO and diclofenac significantly reduced paw edema, particularly at the 180-minute time point. However, chronic treatment with GSO for 10 days did not show a protective effect against inflammation. Serum turbidity tests indicated that the combined treatment of diclofenac and GSO had more beneficial effects on carrageenan-induced inflammation compared to diclofenac alone. Additionally, GSO exhibited antioxidative effects by decreasing levels of glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA) in the serum. These results indicate that the grape seeds after fermentation can be used as an alternative source to obtain GSO, which possesses anti-inflammatory and antioxidant properties. Further studies are needed to explore its potential therapeutic applications.
Scientific publications and presentations:

- Zarev Y, Marinov I, Lauwers S, at al. 8th Congress of Pharmacy with International Participation held in Borovets, Bulgaria, Hotel Rila, from 27th till 30th of April 2023.
- Zarev Y, Marinov L, Lauwers S, at al. Exploring Phytochemical Composition and *In Vivo* Anti-inflammatory Potential of Grape Seed Oil from an Alternative Source after Traditional Fermentation processes: Implications for Phytotherapy. Plants. 2023; in process

Научно направление: Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-176/14.06.2022 г. Статистическо популационно ДНК изследване на българското население и създаване на електронен информационен масив за оптимизиране на идентификацията на личността в съдебномедицинската практика Водещ изследовател: Доц. д-р Александър Миладинов Апостолов, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Димо Стоянов Кръстев, дм, МУ- София, МК „Йорданка Филаретова”.
- Гл. ас. Вера Любчова Джельова, дм, БАН, Институт по молекулярна биология.
- Пламен Иванов Илиев, биолог, УМБАЛ „Александровска” ЕАД – София, КСМД.
- Екатерина Василева Ангелова, биолог, УМБАЛ „Александровска” ЕАД – София, КСМД.
- д-р Богдан Ивайлов Мирчев, Лекар- специализант, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, КСМД.
- Д-р Камен Бойков Пеев, Лекар- специализант, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, КСМД.
- Д-р Михаела Георгиева Георгиева, Лекар- специализант, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, КСМД.
- Радостина Руменова Великова, Студент, мед. лаборант, I-ви курс, МУ- София, МК „Йорданка Филаретова”, Фак. № 2033.
- Мария Игорева Яворская, Студент, мед. Лаборант, I-ви курс, МУ- София, МК „Йорданка Филаретова”, Фак. № 2024.
- Никол Николаева Колева, Студент, мед. Лаборант, I-ви курс, МУ- София, МК „Йорданка Филаретова”, Фак. № 2030.

Базова организация: МУ - София, МФ, Катедра по съдебна медицина и деонтология, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, Клиника по съдебна медицина и деонтология.
Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел. +359 2 9230 763

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящото изследване бяха определени алелните честоти и статистическите параметри за 500 родствено несвързани индивида от 28-те административни области на Р. България по 16 автозомни генетични маркера (STR), включени в NGM Detect™ PCR Amplification Kit (Applied Biosystems), за Българската популация. Не се наблюдаваха отклонения от Hardy-Weinberg equilibrium за 16-те изследвани локуса, с изключение на отклонение за локусите D8S1179 и FGA. Най- полиморфен и информативен за българската популация е маркера SE, като следващите най-информативни маркери са: D12S391, D1S1656 и D18S51. За всички 16 локуса комбинираната стойност на вероятността за съвпадение (MP) е 1.20e-21 и силата на изключване (PE) е 99,999999022%.

Получените от ДНК анализа резултати имат много висока идентификационна стойност, като особено важна е интерпретацията им, когато ДНК профил, открит на местопроизшествие съвпадне с такъв на заподозряно или пострадало лице. Такива статистически оценки са ценни и при откриване на смесени ДНК профили и при изчисляване на вероятността за родствени връзки между две или повече лица. За тези изчисления е необходимо предварително да бъде направен статистически анализ на честотата на срещаемост на посочените варианти на STR сред дадена популационна група от индивиди. До момента такова представително за Българската популация изследване не е публикувано.

Считаме, че с провеждането на настоящото ДНК популационно проучване за българската популация за честотата на срещаемост на алелите и изчисляване на статистическите параметри в утвърдени в световната практика генетични локуси допринася за събиране и изграждане на световната библиотека на популационни ДНК характеристики за целите на съдебномедицинските и криминалистични разследвания, за идентификация на трупове с неустановена самоличност, както и за разрешаване на казуси при спорен родителски произход. Така тези данни ще се популяризират и могат да бъдат използвани и от други държави при провеждане на сравнителни изследвания на ДНК профили на лица от българската популация или на биологични следи по веществени доказателства.

Научни публикации и прояви:

- **Plamen Iliev**, Vera Djeliova, Ekaterina Angelova, Bogdan Mirchev, Atanas Hristov, Milka Mileva, Mihaela Georgieva, Kamen Peev, Nikolai Krastev, Dimo Krastev, and Aleksandar

Apostolov. Rare allele 29 at locus D2S1338 observed during routine casework in Bulgarian population. Int. J. BIOautomation. (In press).

SJR- 0,159 (2023)

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics
Congract Nr. D-176/14.06.2022 Statistical population DNA analysis of the Bulgarian population and creation of an electronic information array for personal identification optimization in forensic medical practice
Leading researchev: Assoc. Prof. Aleksandar Apostolov, MD, PhD
Research team:

- Assoc. Prof. Dimo Krastev, MD, PhD, MU-Sofia, MC-"Yordanka Filaretova"
- Chief assistant Vera Viubchova Dzelyova, PhD – Bulgarian Academy of Sciences, Molecular Biology Institute
- Plamen Ivanov Iliev, Biologist, UMHAT "Alexandrovska" – Sofia, Department of Forensic medicine and deontology
- Ekaterina Vasileva Angelova, Biologist, UMHAT "Alexandrovska" – Sofia, Department of Forensic medicine and deontology
- Bogdan Ivaylov Mirchev, MD, resident at UMHAT "Alexandrovska" – Sofia, Department of Forensic medicine and deontology
- Kamen Boykov Peev, MD, resident at UMHAT "Alexandrovska" – Sofia, Department of Forensic medicine and deontology
- Mihaela Georgieva Georgieva, MD, resident at UMHAT "Alexandrovska" – Sofia, Department of Forensic medicine and deontology
- Radostina Rumenova Velikova, student at MC-"Yordanka Filaterova" at MU-Sofia, Faculty Nr. 2033
- Maria Igoreva Yakovskaya, student at MC-"Yordanka Filaretova" at MU-Sofia, Faculty Nr. 2024
- Nikol Nikolaeva Koleva student at MC-"Yordanka Filaretova" at MU-Sofia, Faculty Nr. 2030

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Forensic medicine and deontology at UMHAT "Alexandrovska" – Sofia
Adresss: Sv. Gerofi Sofiiski 1 str. 1431, Sofia, Bulgaria. tel. +359 2 9230 763
RESULTS:

In the presented study, allelic frequencies and statistical parameters for 500 unrelated individuals from the 28 administrative regions of the Republic of Bulgaria for 16 autosomal genetic markers (STR), included in the NGM Detect™ PCR Amplification Kit (Applied Biosystems), for the Bulgarian population were determined. No deviations from Hardy-Weinberg equilibrium were observed for the 16 analysed loci, except for a deviation for the D8S1179 and FGA loci. The most polymorphic and informative marker for the Bulgarian population is the SE marker, with the next most informative markers being: D12S391, D1S1656 and D18S51. For all 16 loci, the combined match probability (MP) value was 1.20e-21 and the power of exclusion (PE) was 99.999999022%.

The results obtained from the DNA analysis have a very high identification value, and their interpretation is particularly important when a DNA profile found at the scene of an accident matches that of a suspected or injured person. Such statistical estimates are also valuable in detecting admixed DNA profiles and in calculating the probability of consanguinity between two or more individuals. For these calculations, it is necessary to perform a statistical analysis of the frequency

of occurrence of the specified STR variants among a given population group of individuals. So far, no such research representative of the Bulgarian population has been published.

We believe that by conducting the present DNA population survey for the Bulgarian population by determining the frequency of occurrence of alleles and calculation of statistical parameters in established genetic loci, as established in world practice, it contributes to the collection and construction of the world database of population DNA characteristics for the purposes of forensic investigations as well as for the identification of corpses with unknown identity, and for the resolution of cases of disputed parentage. Thus, these data will be widely popular and can be used by other countries when conducting comparative studies of DNA profiles of persons from the Bulgarian population or of biological traces on physical evidence.

Scientific publications and presentations:

- **Plamen Iliev**, Vera Djeliova, Ekaterina Angelova, Bogdan Mirchev, Atanas Hristov, Milka Mileva, Mihaela Georgieva, Kamen Peev, Nikolai Krastev, Dimo Krastev, and Aleksandar Apostolov. Rare allele 29 at locus D2S1338 observed during routine casework in Bulgarian population. Int. J. BIOautomation. (In press).

SJR- 0,159 (2023)

Научно направление: Молекулярна биология и генетика; Бъбреци и уринарен тракт

Договор № Д-180/14.06.2022 г. Значение на целоекзомното секвениране за предиагностициране на хронични бъбречни заболявания
Водещ изследовател: Доц. Мария Симеонова Гайдарова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. Олга Живанова Белчева, дб – МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия, Център по молекулна медицина
- Радосвета Димитрова Божилова – докторант, МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия, Център по молекулна медицина
- Ас. Даниела Росенова Пенчева, дб - МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия, Център по молекулна медицина
- Ас. д-р Симона Димитрова Керезиева, - МФ, Катедра по нефрология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“, Клиника по нефрология
- Ас. д-р Грета Петкова Михнева–Кирилова- МФ, Катедра по педиатрия, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, Клиника по нефрология и хемодиализа
- Ас. д-р Галина Спасова Златанова-Рашкова, дм – МФ, Катедра по педиатрия, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, Клиника по нефрология и хемодиализа
- Д-р Борис Георгиев Стоилов, MD - МФ, Катедра по педиатрия, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, Клиника по нефрология и хемодиализа

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра „Педиатрия“, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ - ЕАД, Клиника по нефрология и хемодиализа

Адрес за контакти: бул. „Акад. Иван Гешов“ 11, гр. София 1606; служебен тел. +359 2 8154 325/346, мобилен тел. +3598999 302 81

РЕЗУЛТАТИ:

При индивидите с ХБЗ, особено в случаите когато заболяването е открито на по-късен етап, генетичните изследвания могат да допринесат за изясняване на молекулните основи на патологията и изработване на индивидуален подход към лечението. В хода на настоящето проучване направихме опит да оценим ролята на екзомното секвениране с последващ анализ

на разширен панел от бъбречно-специфични гени за идентификацията на генетични варианти, с принос пкъм развитието на ХБЗ.

Към прочуването бяха привлечени 10 човека с ХБЗ с неясна етиология, основно мъже (7 от 10) на възраст между 25 и 70 год. Всеки от тях даде писмено информирано съгласие за включване в проекта. За екзомното секвениране използвахме платформа NovaSeq 6 000 (Illumina), а за последващия анализ - 773 гена свързани с разнообразни бъбречни патологии. Всеки новооткрит вариант бе потвърден чрез секвениране по Сангер, а ролята му за патогенезата бе оценена съгласно критериите на Американската колегия по медицинска генетика и геномика (ACMG).

Открити бяха патогенни и потенциално патогенни варианти в няколко гена, с роля в нормалното развитие и функция на бъбрека като *PKHD1*, *APRT* и *SLC3A1*. Това позволи поставянето на генетична диагноза при някои пациенти, напр. при 41-годишна жена, за която доказахме автозомно-рецесивна бъбречна поликистоза.

Открити бяха няколко варианта с неясен клиничен ефект, които представляват интерес от клинична и научна гледна точка. Сред тях са мутации засягащи гените *CLU*, *SEC61A1* и *ROBO2*. Пълното изясняване на ролята им за ХБЗ ще изисква допълнителни проучвания.

В заключение, в рамките на настоящето прочуване бе потвърдена приложимостта на целоекзомното секвениране с последващ анализ на разширен панел от гени за нуждите на диагностиката на ХБЗ в България. Този тип изследвания ще бъдат особено ценни за пациенти с напреднал стадий на бъбречни заболявания, при които стандартните тестове за оценка на бъбречната функция не биха могли да дадат дефинитивен отговор за природата на заболяването.

Научни публикации и прояви:

- Beltcheva O, Bozhilova R, Kamenarova K, Mihova K, Mihneva-Kirilova G, Kerezieva S, Deliyska B, Gaydarova M, Kaneva R. Mutation screening using whole exome sequencing and extended gene panels for individuals who first present with advanced kidney disease. ESHG Conference 2023. Глазгоу, Шотландия, Великобритания. 10-13 юни, 2023. EP04_017

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics. Kidneys and Urinary Tract

<u>Contract Nr. D-180/14.06.2022</u> Application of whole exome sequencing for the pre-diagnosis of chronic kidney disease

Leading researcher Assoc. Prof. Maria Simeonova Gaydarova, MD, PhD

Research team:

- Head Assist. Prof. Olga Jivanova Beltcheva, PhD - Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center
- Radosveta Dimitrova Bozhilova – PhD student at Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center
- Assist. Prof. Daniela Rosenova Pencheva, PhD - Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center
- Assist. Prof. Simona Dimitrova Kerezieva, MD - Dept. of Nephrology, UMBAL “Tsaritsa Yoanna”, ISUL, Nephrology Clinic
- Assist. Prof. Greta Petkova Mihneva-Kirilova, MD – Dept. of Paediatrics, SBALDB “Prof. Ivan Mitev”, Nephrology and Dialysis Clinic
- Assist. Prof. Galia Spasova Zlatanova-Rashkova, MD, PhD – Dept. of Paediatrics, SBALDB “Prof. Ivan Mitev”, Nephrology and Dialysis Clinic

- Boris Georgiev Stoilov, MD - Dept. of Paediatrics, SBALDB “Prof. Ivan Mitev”, Nephrology and Dialysis Clinic

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Paediatrics, SBALDB “Prof. Ivan Mitev” Ltd., Nephrology and Dialysis Clinic, “Acad. Ivan Geshov” 11 blvd. Sofia 1606

RESULTS:

For patients who first present with advanced kidney disease determining the nature of the pathology may be difficult. In cases such as these, genetic diagnosis may guide the treatment, prognosis and counselling. We tested the applicability of whole exome sequencing (WES) with subsequent analysis of an extensive kidney-specific gene panel for the identification of genetic variants that may contribute to the pathogenesis of chronic kidney disease (CKD).

After obtaining informed consent, we collected samples from 10 patients with CKD with uncertain aetiology, predominantly male (7 out of 10), aged between 25 and 70. WES was performed using NovaSeq 6 000 (Illumina) and a panel of 773 gene, previously associated with kidney pathologies, was analysed. Each variant was confirmed using Sanger sequencing. The pathogenicity of new variants was evaluated using ACMG criteria.

Pathogenic or potentially pathogenic variants were found in several genes, known to be involved in kidney development and/or function. Among those were *PKHD1*, *APRT* and *SLC3A1*. The genetic findings led of establishing the correct diagnosis for several individuals, allowing the clinical team to make a treatment plan and offer adequate genetic counselling. Notably, a woman was first diagnosed with autosomal recessive polycystic kidney disease at the age of 41.

A number of variants with unknown significance in genes such as *CLU, SEC61A1* and *ROBO2* will have to be studied further by means of segregation and functional analysis in order to better understand their role in the renal pathologies.

We tested the applicability of targeted exome sequencing for diagnosis in Bulgarian CKD patients. For individuals with advanced kidney disease, where renal function tests and biopsy may not give conclusive results, mutation screening using extended panel of genes may be of great help in establishing formal diagnosis.

Scientific publications and presentations:

- Beltcheva O, Bozhilova R, Kamenarova K, Mihova K, Mihneva-Kirilova G, Kerezieva S, Deliyska B, Gaydarova M, Kaneva R. Mutation screening using whole exome sequencing and extended gene panels for individuals who first present with advanced kidney disease. ESHG Conference 2023. Glasgow, Scotland, UK. 10-13 June, 2023. EP04_017

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2022”

Научно направление: Хранене; Обществено дентално здраве

Договор № Д-127/14.06.2022 г. Влияние на наднорменото тегло върху оралното здраве при лица от 18 до 60 години

Водещ изследовател: Гл.ас д-р Мария Георгиева Николова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Лилия Борисова Дойчинова, дм - ФДМ, МУ- София, Катедра по „Детска дентална медицина“
- Доц. д-р Елка Николаева Радева, дм - ФДМ, МУ- София, Катедра по „Консервативно зъболечение“
- Доц. д-р Димитър Никифоров Киров, дм - ФДМ, МУ-София, Катедра по „Протетична дентална медицина“
- Гл.ас. д-р Бисер Борисов Стоичков, дм - ФДМ, МУ-София, Катедра по Дентална, Орална и Лицево – Челюстна Хирургия
- Гл.ас. д-р Петър Петров Бакърджиев, дм - ФДМ, МУ- София, Катедра по „Детска дентална медицина“
- Студент Афродита Димитрова Наумова - ФДМ, МУ- София
- Студент Илия Илиев Льондев - ФДМ, МУ- София

Базова организация: МУ - София, Медицински Факултет, Катедра по „Епидемиология и Хигиена“, сектор „Хигиена“

Адрес за контакти: бул. „Св. Георги Софийски“ № 1; София 1431; тел: +359889628851

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проекта е да се проучи връзката между храненето и хранителните навици при лица с наднормено тегло (свръхтегло и затлъстяване) с рисковите фактори за развитие на орални заболявания при лица от 18 до 60 години. Използвани са социологически и клинични методи. Статистическата обработка е извършена с SPSS Statistics 23.0.

Анкетните данни показват добри познания за здравословно хранене и начин на живот на участниците, но без влияние върху телесното им тегло, което налага активна работа за мотивация и предоставяне на подходящи мотивационни материали.

Проведената бодиимпедансметрия показа, че мъжкия пол и свръхтеглото са водещи фактори за повишения риск от висцерално и/или саркопенично затлъстяване.

Нивото на физическа активност на участниците показа, че двата пола се различават сигнификантно по отношение интезивните нива на физически дейности. Мъжете имат значително по-висока средна стойност на дните с интензивна физическа активност - 1,61±2,03 спрямо 0,82±1,40 жените ($p<0,001$).

Оценката на риска за развитие на орални заболявания показва, че преобладават лицата с висок риск, подкрепена със статистическа достоверност. Установените рискови фактори са ниво на зъбен кариес $x^2 = 65,13$, $p <0,01$; диета - $x^2 = 25,13$, $p <0,5$; честота на орално-хигиенния навик - $x^2 = 41,17$, $p <0,5$; честота на денталните профилактични прегледи - $x^2 = 25,04$, $p <0,01$.

Отрицателна корелационна зависимост беше установена между оралната хигиена на лицата ($r_{sp}=-0,637$, $p<0,05$) и зъбния кариес при тях, какго и между хранителния прием на въглехидратни храни и оралната хигиена на изследваните лица ($r_{sp}=-0,728$, $p<0,05$).

Установи се, че с увеличаване на възрастта се увеличават и пародонталните проблеми на участниците.

Установи се и връзка между интензитета на зъбния кариес със среднодневния прием на макро- и микронутриентите от храната (коефициенти на Спиърман).

Изработени бяха мотивационни материали и хранителни препоръки за превенцията на риска за развитие на оралните заболявания, както и за повлияване на наднорменото тегло и затлъстяването на изследваните лица.

Научни публикации и прояви:

- Stoichkov B, Doichinova L, Bakurdjiev P et al. Dietary intake of vitamin D and dental caries incidence in people with overweight and obesity. Acta Medica Bulgarica, 2023, 50 (1): 13-18 (ISSN 0324-1750; eISSN 2719-5384)
- Doichinova L, Nikolova M, Kirov D et al.. Incidence of dental caries among adults with overweight and obesity in Sofia. J of IMAB 2022; 28(12): 9-12.
- Popova R, Doichinova L, Nikolova M et al. Correlation of dietary intake of vitamin D and dental caries in adults living with obesity. J of IMAB 2022; 28(12): 5-8.
- Doychinova L, Nikolova M, Radeva E et al. "Relationship between dental erosion and beverage consumption pattern in overweight and obese patients", списание "Доклади на БАН" / C. R. Acad. Bulg. Sci. 2023, 76(7):1128-1135
- Nikolova M, Doichinova L, Kirov D et al. Incidence of dental caries among adults with overweight and obesity in Sofia.12th South-East European Conference of Chemotherapy, Infections and Cancer and 32th Annual Assembly of International Medical Association Bulgaria (IMAB), 20-23 October 2022, Congress Center, Hotel Calista, Mineral Bath Resort Stara Zagora, Bulgaria – poster – сертификат
- Popova R, Doichinova D, Nikolova M et al. Correlation of dietary intake of vitamin D and dental caries in adults living with obesity. 12th South-East European Conference of Chemotherapy, Infections and Cancer and 32th Annual Assembly of International Medical Association Bulgaria (IMAB), 20-23 October 2022, Congress Center, Hotel Calista, Mineral Bath Resort Stara Zagora, Bulgaria – poster – сертификат

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Nutrition; Public Dental Health

Contract Nr. D-127/14.06.2022 г. INFLUENCE OF OVERWEIGHT ON ORAL HEALTH IN SUBJECTS FROM 18 TO 60 YEARS

Leading researcher: Assist. Prof. Maria Georgieva Nikolova, MD, PhD

Research team:

- Prof. Lilia Borisova Doichinova, DMD, PhD - Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia, Department of „Pediatric Dental Medicine"
- Assoc. Prof. Elka Nikolaeva Radeva, DMD, PhD - Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia, Department of „Conservative Dentistry"
- Assoc. Prof. Dimitar Nikiforov Kirov, DMD, PhD - Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia, Department of „Prosthetic Dental Medicine"
- Assist. Prof. Biser Borisov Stoichkov, DMD, PhD - Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia, Department of „Dental, Oral and Maxillofacial Surgery"
- Assist. Prof. Petar Petrov Bakurdjiev, DMD, PhD - Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia, Department of „Pediatric Dental Medicine"
- Student Afrodita Dimitrova Naumova - Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia
- Student Ilia Iliev Ljondev - Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine; Department of Epidemiology and Hygiene; Sector of Hygiene; „ St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia; tel. +359 889628851

RESULTS:

The project goal is to study relationship between nutrition and eating habits of overweight individuals (overweight and obesity) considering risk factors for oral disease development in individuals aged 18–60 years. Sociological and clinical methods have been used. Statistical processing has been performed with SPSS Statistics 23.0.

The survey data conclude a good understanding of healthy eating and lifestyle of the participants, however, without any effect on their body weights, calling for a proactive policy to enhance both motivation and provision of appropriate motivational materials.

The bio-impedancemetry performed has shown male sex and overweight as key factors for increased risk of visceral and/or sarcopenic obesity.

Considering the participants' physical activity level men and women vary significantly regarding vigorous activities. Men have a considerably higher average value of vigorous physical activity days – 1.61±2.03 compared to women – 0.82±1.40 ($p<0.001$).

The oral disease risk assessment, supported by statistical accuracy, has demonstrated that the high-risk individuals prevail. The identified risk factors have been: dental caries stage $x^2 = 65.13$, $p < 0.01$; diet – $x^2 = 25.13$, $p < 0.5$; oral hygiene habit frequency – $x^2 = 41.17$, $p < 0.5$; preventive dental examination frequency – $x^2 = 25.04$, $p < 0.01$.

A negative correlation between oral hygiene ($r_{sp} = -0.637$, $p<0.05$) and dental caries of the participants have been found, as well as between dietary intake of carbohydrate foods and oral hygiene of the subjects ($r_{sp} = -0.728$, $p< 0.05$).

It has been established that the periodontal problems of the participants are on the rise as age increases.

A relationship between dental caries intensity and average daily intake of macro- and micronutrients provided from food (Spearman's coefficients) has been also found.

Motivational materials and dietary recommendations addressing both oral disease prevention and influencing overweight and obesity of the individuals have been developed.

Scientific publications and presentations:

- Stoichkov B, Doichinova L, Bakurdjiev P et al. Dietary intake of vitamin D and dental caries incidence in people with overweight and obesity. Acta Medica Bulgarica, 2023, 50 (1): 13-18 (ISSN 0324-1750; eISSN 2719-5384)
- Doichinova L, Nikolova M, Kirov D et al.. Incidence of dental caries among adults with overweight and obesity in Sofia. J of IMAB 2022; 28(12): 9-12.
- Popova R, Doichinova L, Nikolova M et al. Correlation of dietary intake of vitamin D and dental caries in adults living with obesity. J of IMAB 2022; 28(12): 5-8.
- Doychinova L, Nikolova M, Radeva E et al. "Relationship between dental erosion and beverage consumption pattern in overweight and obese patients", Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences 2023, 76(7):1128-1135
- Nikolova M, Doichinova L, Kirov D et al. Incidence of dental caries among adults with overweight and obesity in Sofia.12th South-East European Conference of Chemotherapy, Infections and Cancer and 32th Annual Assembly of International Medical Association Bulgaria (IMAB), 20-23 October 2022, Congress Center, Hotel Calista, Mineral Bath Resort Stara Zagora, Bulgaria – poster
- Popova R, Doichinova D, Nikolova M et al. Correlation of dietary intake of vitamin D and dental caries in adults living with obesity. 12th South-East European Conference of Chemotherapy, Infections and Cancer and 32th Annual Assembly of International Medical Association Bulgaria (IMAB), 20-23 October 2022, Congress Center, Hotel Calista, Mineral Bath Resort Stara Zagora, Bulgaria – poster

Научно направление: Протетична дентална медицина; Консервативно зъболечение и ендодонтия

Договор № Д-142/14.06.2022 г. Сравнително изследване адхезивната връзка на два вида керамика за изцяло керамични конструкции в зависимост от вида на циментиращото средство (in vitro изследване)

Водещ изследовател: Гл. ас. д-р Мариана Емануилова Янкова, доктор

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Тодор Цонков Узунов, доктор – Катедра по Протетична Дентална медицина
- Доц. д-р Елка Николаева Радева, доктор – ФДМ, Катедра по Консервативно зъболечение
- Ас. д-р Румен Радославов Радев – ФДМ, Катедра по Протетична Дентална медицина

Базова организация: МУ - София, Факултет по Дентална Медицина, Катедра „Протетична Дентална Медицина

Адрес за контакти: бул. Св. Г. Софийски № 1А, София, 1431, +359 888 44 08 23

РЕЗУЛТАТИ:

Настоящото проучване целеше изследване на адхезивната връзка на три вида циментиращи средства към два вида керамика – литиево-дисиликатна и хибридна. Бяха изработени 42 пробни тела от два вида керамика/дентинов диск, които разпределихме в шест експериментални групи, в зависимост от циментиращото средство и наличието на термоциклично натоварване.

Адхезивната връзка беше изследвана чрез тест за якост на срязване в специален стенд за физико-механично натоварване ***MULTITEST 2,5-i.*** Освен това беше определен и типа на разрушаване на връзката (адхезионен, кохезионен, смесен).

При литиевия – дисиликат стойността на якост на срязване беше средно 16.37 MPa преди термоциклиране и средно 18.17 MPa след термоциклиране без статистическа значимост. При хибридната керамика стойността преди термоциклиране беше средно 14,8 MPa и след – съответно средно 15,87 MPa, отново без статистическа значимост. Не беше установена и статистически значима разлика при силата на връзката между двата типа керамика преди и след термоциклиране, но беше установена тенденция за по-слаба връзка при хибридната керамика след термоциклиране.

При литиевия – дисиликат преди термоциклиране се наблюдават и три типа разрушаване на връзката, с превес на адхезивния тип. След термоциклиране типът на разрушаване на връзката е предимно адхезивен. При хибридната керамика се наблюдава предимно адхезивен тип разрушаване на връзката и при трите цимента както преди, така и след термоциклиране. По-висока честота на разрушаване беше установена при E-cement.

Заключение: В резултат на направения експеримент потвърдихме нулевата хипотеза, че силата на връзката зависи от начина на обработка на керамичната и дентиновата повърхност и можем да определим композитния цимент Panavia V5 за по-добър от другите както при керамиката от литиев-дисиликат, така и при хибридната керамика. Също така наблюдавахме тенденция за по-слаба връзка при хибридната керамика след термоциклиране, вероятно поради наличието на полимерна компонента в състава й.

Научни публикации и прояви:

- Радев Р., М. Янкова, Е. Радева, Т. Узунов. Фактори, влияещи на адхезията между керамични конструкции от литиев дисиликат и хибридна керамика с композитни цименти. Дентална медицина, **2022**, 104(2): 131-136

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Prosthetic Dentistry; Conservative dentistry and endodontics
Contract Nr. D-142/14.06.2022 Comparative study of the adhesive bond of two types of ceramics for all-ceramic structures depending on the type of cementing agent (in vitro study)
Leading researcher: Head Assist. Prof. Mariana Emanuilova Yankova, DMD, PhD
Research team:

- Assoc. Prof. Todor Tsonkov Uzunov, DMD, PhD – Dept. of Prosthetic Dental Medicine
- Assoc. Prof. Elka Nikolaeva Radeva, DMD, PhD – Dept. of Conservative Dentistry
- Assist. Prof. Rumen Radoslavov Radev, DMD – Dept. of Prosthetic Dental Medicine

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine
RESULTS:

The aim of the present study was to investigate the adhesive bond of three types of luting agents to two types of ceramics – lithium disilicate and hybrid ceramics. A total of 42 test bodies were made from two types of ceramics/dentin disk, which were divided into six experimental groups, depending on the luting agent and the presence of thermocyclic loading.

The adhesive bond was examined by a shear bond strength test using a special MULTITEST 2.5-i device. In addition, the type of bond failure (adhesive, cohesive, mixed) was determined.

For the lithium disilicate, the shear bond strength value was on average 16.37 MPa before thermocycling and 18.17 MPa after, and for the hybrid ceramic – 14.8 MPa before thermocycling and 15.87 MPa after. There was also no statistically significant difference in the bond strength between the two ceramic types before and after thermocycling, but a trend toward a weaker bond for the hybrid ceramic after thermocycling was found.

In the lithium disilicate, three types of bond failure were observed before thermocycling, with a predominance of the adhesive type. After thermocycling, the type of bond failure was primarily adhesive. In the hybrid ceramic, a predominantly adhesive type of bond failure was observed for all three cements both before and after thermocycling. A higher failure rate was found for the E-cement.

Conclusion: We confirmed the null hypothesis that the bond strength depends on the treatment of the ceramic and dentin surfaces. We concluded that the Panavia V5 composite cement has better bond strength to both lithium disilicate and hybrid ceramics, compared to the other two cements. A trend for a weaker bond in the hybrid ceramic after thermocycling was observed, probably due to the presence of a polymer component in its composition.

Scientific publications and presentations:

- Radev R., M. Yankova, E. Radeva, T. Uzunov. Factors affecting the adhesion between lithium disilicate and hybrid ceramic frameworks to resin composite cements. Dental Medicine, 2022, 104(2):131-136.

Научно направление: Протетична дентална медицина; Хирургична дентална медицина; Орална и лицево-челюстна хирургия; Инфекции. Микробиология

Договор № Д-143/14.06.2022 г Пилотно проучване нивата на патогени от имплантатни надстройки с различна характеристика на повърхността, при пациенти лекувани с дентални имплантати
Водещ изследовател: Проф. д-р Мариана Йорданова Димова-Габровска, доктор на науките

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Божидар Иванов Йорданов, Доктор, Катедра Протетична дентална медицина, Факултет по дентална медицина, МУ – София.
- Гл. ас. д-р Бисер Борисов Стоичков, Доктор, Катедра Дентална, Орална и Лицево-челюстна хирургия, Факултет по дентална медицина, МУ – София.
- Гл. ас. д-р Мариана Емануилова Янкова, Доктор, Катедра Протетична дентална медицина, Факултет по дентална медицина, МУ – София.
- Гл. ас. д-р Садета Джамалова Парушева, Доктор, Катедра Дентална, Орална и Лицево-челюстна хирургия, Факултет по дентална медицина, МУ – София
- Член-кореспондент, Проф. Христо Миладинов Найденски, двмн, Доктор на науките**,** Департамент по инфекциозна микробиология, Институт микробиология „Стефан Ангелов“ (ИМикБ-БАН), Българска академия на науките (БАН)
- Доц. Мая Маргаритова Захариева, Доктор, Департамент по инфекциозна микробиология, ИМик-БАН
- Д-р Красимир Иванов Чапанов, ЦИДМ на ФДМ-София

Базова организация: МУ - София, Факултет по дентална медицина, Катедра „Протетична дентална медицина“

Адрес за контакти: гр. София, бул. "Св. Георги Софийски" № 1; 1431 София

РЕЗУЛТАТИ:

Възпалителните заболявания около денталните имплантати представлява постоянно нарастващ проблем в съвременната клинична практика. Различни фактори влияят върху постигане и поддържане на здраве на пери-имплантатните тъкани.

Целта нанастоящото изследване е да се извърши количествен, молекулярно-биологичен анализ на микроорганизми при пациенти лекувани с дентални имплантати, както и да се оцени наличието на корелация между вида и общия брой на патогените при пациенти с и без заболявания на пародонта.

Проведен се изследване върху 50 пациенти, лекувани с дентални имплантати, от които 25 пациенти с нитридно покритие и 25 без титаново-нитридно покритие. Взетите проби са изследвани с Real Time-PCR методика за идентифициране на микроорганизмите.

От изследваните пациенти, 54% са категоризирани като пародонтално компрометирани и 46% без установени пародонтални проблеми. Най-често се установява наличие на *Porphyromonas gingivalis* (Pg), чийто процент достига 76% при групата с покритие, 60% при групата без покритие и 68% общо за извадката.

Изследването показа, че покритието на надстройките не влияе съществено върху общият брой микроорганизми, както и, че той не се влияе значително от наличие или липса на пародонталнно заболяване. Данните сочат, че основен рисков фактор е нивото на оралната хигиена, което ще даде насоки на клиницистите за постигане и поддържане на пародантално здраве около имплантатите.. По-разширено проучване с включване и проследяване на повече пациенти би допълнило и обективизирало резултатите.

Научни публикации и прояви:

- Chapanov K, Dimova-Gabrovska M, Shopova D et al; Pathogen levels from implant abutments with different surface characteristics in patients treated with dental implants, *Biomolecules* 2023, *13*, x. https://doi.org/10.3390/xxxxx - под редакция
- Dimova-Gabrovska M, Yordanov B, Stoichkov B, Yankova M, Parusheva S, Najdenski H, Zaharieva M, Chapanov K, Deliverska E; Study of the microbiome on implant abutments with different coating characteristics. Medinform 2023; 10(2):1701-1707

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Prosthetic Dentistry; Surgical Dentistry; Orale and maxillofacial surgery; Infections. Microbiology

Contract D-143/14.06.2022 A PILOT STUDY OF PATHOGEN LEVELS FROM IMPLANT ABUTMENTS WITH DIFFERENT SURFACE CHARACTERISTICS IN PATIENTS TREATED WITH DENTAL IMPLANTS

Leading researcher Prof. Dr. Mariana Iordanova Dimova-Gabrovska, PhD, DSc

Research team:

- Prof. Dr. Bozhidar Ivanov Yordanov, PhD - Department of Prosthetic Dental Medicine, FDM, MU- Sofia
- Dr. Biser Borisov Stoichkov, PhD - Department of Dental, Oral and Maxillofacial Surgery
- Dr. Mariana Emanuilova Yankova, PhD - Department of Prosthetic Dental Medicine, FDM, MU- Sofia
- Dr. Sadeta Dzhamalova Parusheva, PhD - Department of Dental, Oral and Maxillofacial Surgery
- Prof. Hristo Najdenski, DVM, DSc, Bulgarian Academy of Sciences, Department Infectious Microbiology
- Associate Professor Maya M Zaharieva, Bulgarian Academy of Sciences, Department Infectious Microbiology
- Dr. Krasimir Chapanov

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicin, Department "Prosthetic Dental Medicine" 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Inflammatory diseases around dental implants represent a constantly growing problem in modern clinical practice. Various factors influence the achievement and maintenance of peri-implant tissue health.

The aim of the present study is to perform a quantitative, molecular-biological analysis of microorganisms in patients treated with dental implants, as well as to assess the presence of a correlation between the type and the total number of pathogens in patients with and without periodontal diseases.

A study was carried out with 50on 50 patients treated with dental implants, of which 25 patients with nitride coating and 25 without titanium nitride coating. The samples taken were examined with Real Time-PCR methodology to identify the microorganisms.

54% of the examined patients were categorized were categorized as periodontally compromised and 46% without established periodontal disease. The presence of Porphyromonas gingivalis (Pg) was most frequently detected, the percentage of which reached 76% in the coated group, 60% in the uncoated group and 68% in total for the sample.

The study showed that the coating of the superstructures did not significantly affect the total number of microorganisms, and that it was not significantly affected by the presence or absence of periodontal disease. Evidence suggests that a major risk factor is the level of oral hygiene. A more extended study with the inclusion and follow-up of more patients would complement and objectify the results.

Scientific publications and presentations:

- Chapanov K, Dimova-Gabrovska M, Shopova D et al; Pathogen levels from implant abutments with different surface characteristics in patients treated with dental implants, *Biomolecules* 2023, *13*, x. https://doi.org/10.3390/xxxxx - под редакция
- Dimova-Gabrovska M, Yordanov B, Stoichkov B, Yankova M, Parusheva S, Najdenski H, Zaharieva M, Chapanov K, Deliverska E; Study of the microbiome on implant abutments with different coating characteristics. Medinform 2023; 10(2):1701-1707

Научно направление: Ортодонтия; Нови методи; Протетична дентална медицина; Експериментална дентална медицина. Геронтология

Договор № Д-144/14.06.2022 г. Триизмерно принтирани ретенционни ортодонтски апарати – експериментално и клинично изследване
Водещ изследовател: Доц. д-р Тодор Цонков Узунов, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Теодора Божидарова Йорданова – Игнатова, дм – ФДМ, Катедра по Ортодонтия
- Ас. д-р Рая Георгиева Грозданова – Узунова, дм – ФДМ, Катедра по Консервативно зъболечение
- Гл. ас. д-р Ива Костадинова Танева, дм – ФДМ, Катедра по Протетична дентална медицина
- Д-р Николина Стоян Стоянова – специализант, ФДМ, Катедра по Протетична дентална медицина
- Йоан Йорданов Стоев, студент – ФДМ, МУ-София
- Доц. д-р Николай Асенов Апостолов, дм - ФДМ, Катедра по Протетична дентална медицина
- Гл. ас. д-р Владимир Иванов Богданов, дм - ФДМ, Катедра по Ортодонтия

Базова организация: МУ - София, Факултет по Дентална Медицина, Катедра по Протетична Дентална медицина
Адрес за контакти: бул. „Св. Георги Софийски“ 1, град София, 1431, +359 2952 05 59
РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото проучване е да се въведе и апробира метод за ретенция на ортодонтския резултат чрез производство на ортодонтски ретайнери с CAD софтуер и 3D принтиране. За тази цел изследвахме механичните и оптичните качества на термоформовани и триизмерно принтирани стандартизирани опитни тела, като използвахме стандартен материал за термоформоване и два материала за 3D принтиране. Изработени бяха ретенционни апарати на пациенти със завършено ортодонтско лечение посредством гореописаните технологии. Проведено бе анкетно проучване за удовлетвореността на пациентите от използваните апарати. Оценено бе влиянието от функционирането на ретайнерите върху дъвкателните мускули и темпоромандибуларните стави (ТМС) чрез термографско и гнатодинамометрично изследване. Обективно бяха сравнени механични качества на изследваните материали за производство на ретенционни апарати и бяха изведени зависимости по отношение на тяхната клинична ефективност и дълготрайност. От проведеното изследване за механичните качества установихме, че материалите за директно триизмерно принтиране на ортодонтски ретайнери са със значително по-висок модул на еластичност в сравнение с материалите за термоформоване. Въведен е метод и е създадена оригинална експериментална постановка за оценка на количеството пропусната светлина през опитни тела. Проучването на оптичните качества показа, че транспарентността на материалите за термоформоване е по-голяма от тази на тези за триизмерно принтиране, при които тя е клинично приемлива. От проведеното термографско изследване не се откриха статистически значими разлики между регистрираните температури в областта на ТМС и дъвкателните мускули. Установена е сравнима удовлетвореност на пациентите от изработените чрез адитивни технологии ретайнери спрямо стандартните термоформовани апарати. Апробиран е нов, изцяло дигитален, прецизен метод за производство на снемаеми ортодонтски ретенционни апарати чрез използване на адитивни технологии за триизмерно принтиране. Предложената методика е с достоверна повторяемост на постигнатите

резултати, както в клиничен, така и в експериментален аспект. Използван и описан е метод за оценка на рецидив след ортодонтско лечение чрез наслагване на дигитални модели и генериране на цветна карта на отклоненията, ако такива са налични.

Научни публикации и прояви:

- Йорданова-Игнатова ТБ, Стоянова НС, Стоев ЙЙ и др. „Ретенция на резултата от ортодонтското лечение през призмата на материалознанието: Термоформоване“ Ортодонтски преглед, 2022, 24/1, стр. 18-21
- Йорданова-Игнатова ТБ, Стоянова НС, Стоев ЙЙ и др. „Ретенция на резултата от ортодонтското лечение през призмата на материалознанието: технологии и материали за триизмерно принтиране.“ Ортодонтски преглед, 2022, 24/1, стр. 22-25
- Uzunov TT, Yordanova-Ignatova TB, Grozdanova-Uzunova RG et al. "Optical properties of 3D printed orthodontic retainers." *Journal of Physics: Conference Series*., Vol. 2487. No. 1. IOP Publishing, 2023.
- Stoev YY, Uzunov TT, Stoyanova NS et al. “Mechanical properties of materials for 3D printed orthodontic retainers.” *Folia medica 2023;* vol. 65, issue 6.
- Стоянова НС, Стоев ЙЙ, Грозданова-Узунова РГ и др. „Триизмерно принтирани ортодонтски ретенционни апарати“ 20-ти Научен конгрес на БЗС, гр. Бургас, България, 16-18 юни 2022г.
- Стоянова НС, Стоев ЙЙ, Грозданова-Узунова РГ и др. „Механични качества на триизмерно принтирани ортодонтски ретенционни апарати“ 21-ви Научен конгрес на БЗС, гр. Бургас, България, 15-17 юни 2023г.
- Stoyanova NS, Stoev YY, Grozdanova-Uzunova RG et al. “Optical properties of 3D printed orthodontic retainers” XXII International Conference and School on Quantum Electronics (ICSQE 2022), 19-23 September 2022

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Orthodontics; New Methods; Prosthetic Dentistry; Experimental Dentistry. Gerontology

Contract Nr. D-144/14.06.2022 TRIDIMENSIONALLY PRINTED ORTHODONTIC APPLIANCES FOR RETENTION – EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY

Leading researcher Assoc. Prof Dr. Todor Tsonkov Uzunov, PhD

Research team:

- Chief assistant professor Dr. Teodora Bozhidarova Yordanova-Ignatova, PhD – FDM, Department of Orthodontics
- Assistant professor Dr. Raya Georgieva Grozdanova-Uzunova, PhD – FDM, Department of Conservative Dentistry
- Chief assistant professor Dr. Iva Kostadinova Taneva, PhD – FDM, Department of Prosthetic Dental Medicine
- Dr. Nikolina Stoyan Stoyanova – post-graduate student – FDM, Department of Prosthetic Dental Medicine
- Yoan Yordanov Stoev – student – FDM, MU-Sofia
- Assoc. Prof. Dr. Nikolay Asenov Apostolov, PhD – FDM, Department of Prosthetic Dental Medicine
- Chief assistant professor Dr. Vladimir Ivanov Bogdanov, PhD – FDM, Department of Orthodontics

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Prosthetic Dentistry

RESULTS:

The aim of this study is to introduce and approbate a method for orthodontic retention via fabrication of orthodontic retainers using a CAD software and 3D printing. To achieve this purpose the optical and mechanical properties of thermoformed and 3D printed standardized specimens, made out of a standard thermoforming material and two 3D printing materials, were evaluated. Retainers for patients who recently finished their orthodontic treatment were manufactured via the technologies described above. A survey was carried out to evaluate the satisfaction of patients regarding the retainers they used. The effect of using the retainers on the temporomandibular joint (TMJ) and the masticatory muscles was evaluated via thermography and gnathodynamometry. An objective comparison between the mechanical properties of the studied materials for production of retainers was made and was correlated to their clinical efficacy and durability. The results from the study of the mechanical properties showed that materials for direct 3D printing of orthodontic retainers have a significantly higher Young's modulus when compared to materials for thermoforming. An original experimental setup was created, and a method was introduced to evaluate the amount of light transmitted through a specimen. The tests of the optical properties showed that materials for thermoforming have a greater transparency than that of materials for 3D printing, which show clinically acceptable values. From the thermographic study no statistically, significant differences were observed between the temperatures registered in the areas of the TMJ and the masticatory muscles. Satisfaction rates were similar amongst patients who wore thermoformed, as well as 3D printed retainers. A new, fully digital precise method for production of removable orthodontic retainers using 3D printing was approbated. The suggested method is easily reproducible, both clinically and experimentally. A method for evaluation of orthodontic relapse via superimposition of digital models and generation of a color map of the deviations was used and described.

Scientific publications and presentations:

- Yordanova-Ignatova TB, Stoyanova NS, Stoev YY et al. „Retention after orthodontic treatment in the light of dental materials science: Thermoforming“ Orthodontic review, 2022, 24/1, Page 18-21
- Yordanova-Ignatova TB, Stoyanova NS, Stoev YY et al. „Retention after orthodontic treatment in the light of dental materials science: Materials for three-dimensional (3D) Printing“ Orthodontic review, 2022, 24/1, Page 22-25
- Uzunov TT, Yordanova-Ignatova TB, Grozdanova-Uzunova RG et al. "Optical properties of 3D printed orthodontic retainers." *Journal of Physics: Conference Series*., Vol. 2487. No. 1. IOP Publishing, 2023.
- Stoev YY, Uzunov TT, Stoyanova NS et al. "Mechanical properties of materials for 3D printed orthodontic retainers." *Folia medica 2023;* vol. 65, issue 6.
- Stoyanova NS, Stoev YY, Grozdanova-Uzunova RG et al. „3D printed orthodontic retainers“ 20-th Scientific Congress of BDA, Burgas, Bulgaria 16-18 June 2022
- Stoyanova NS, Stoev YY, Grozdanova-Uzunova RG et al. „Mechanical Properties of 3D printed orthodontic retainers“ 21-st Scientific Congress of BDA, Burgas, Bulgaria, 15-17 June 2023
- Stoyanova NS, Stoev YY, Grozdanova-Uzunova RG et al. "Optical properties of 3D printed orthodontic retainers" XXII International Conference and School on Quantum Electronics (ICSQE 2022), 19-23 September 2022

Научно направление: Ортодонтия

Договор № Д-145/14.06.2022. Сравняване качеството на гипсовите и дигиталните модели, при изследване промени в зъбната дъга

Водещ изследовател: Доцент Грета Русанова Йорданова-Костова, дм

Членове на изследователския екип:

- Д-р Гергана Диянова Гургурова, редовен докторант в МУ-София, Факултет по Дентална Медицина, Катедра Ортодонтия
- Ас.д-р Мирела Валериева Георгиева, Факултет по Дентална Медицина, Катедра Ортодонтия
- Ас.д-р Михаела Стоянова Пернишка- Бахнева, Факултет по Дентална Медицина, Катедра Ортодонтия

Базова организация: МУ - София, Катедра Ортодонтия, Факултет по Дентална Медицина
Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел. +359 883320112
РЕЗУЛТАТИ:
За изпълнение на целта сме си поставили три задачи:
1. Да се анализира точността на гипсовите спрямо дигиталните модели
2. Да се установи размера на промяна периметъра на горната зъбна дъга при протрудиране на горни фронтални зъби в смесено съзъбие
3. Да се проследи промяна в периметъра на горната зъбна дъга при бърза експанзия, чрез анализ на гипсови и дигитални модели

Гипсовите модели изработени при пълно спазване на технологичните предписания и спазване времето за тяхното отливане не би трябвало да имат значими отклонения от точния дигитален образ получен след интраорално заснемане. Дигиталната технология дава възможност да се провежда измервания по крива (периметър на зъбната дъга), което ще помогне за оценка размера на общото въздействие върху дъгата при използване на различни клинични методи (протрудиране или разширение).

Анализират се гипсови модели на 36 пациента, създадени при специализантското обучение, като се ползва машинно миксиране на алгинатния отпечатък и пропорции на сместа дадени от производителя, а също виртуални модели на същите пациенти получени, чрез интраорално сканиране. Изследва се промяната на периметъра на зъбната дъга след ортодонтско лечение; промяна в биометричните идентификатори на зъбната дъга преди и след ортодонтско лечение.

При анализ на данните за промяна на периметъра на горната зъбна дъга след лечение с три различни апарата се получиха следните резултати:

Промяната на ПЗД при протрудиране на ГФЗ в смесено съзъбие е средно 3.68 мм (1.75-6.54).

Периметъра на ГЗД при бърза максиларна експанзия е средно 3.35 мм, като варира в диапазона (1.94 до 4.84мм).

При лечение с Pendulum, ПЗД се увеличава средно с 10.15 мм, като варира в диапазона (5.04 до 16.96 мм).

Промяната на ПЗД при протрудиране на ГФЗ в смесено съзъбие е средно 3.68 мм (1.75-6.54).

Периметъра на ГЗД при бърза максиларна експанзия е средно 3.35 мм, като варира в диапазона (1.94 до 4.84мм).

Научни публикации и прояви:

- Гургурова Г, Г. Йорданова. Историческо развитие и предизвикателства при измерване периметъра на зъбната дъга. Ортод. преглед, 2022; 24; 2: 46-51.
- Gurgurova G, M. Grancharov, G. Yordanova–Kostova. Advantages of intraoral scanning in Orthodontics. Онлайн списание на български зъболекарски съюз. 2022;1: 41-64.

- Гургурова Г, М. Грънчаров, Г. Йорданова. Комбиниран фиксиран ортодонтски апарат с трансверзално и сагитално действие – клиничен случай. Проблеми на денталната медицина 2022; 48(1): 25-32.
- Орална презентация на тема „Клинични подходи при ретенция на хиперодонтия“, презентирана на 5-ти Научен конгрес „Наука и Практика – ръка за ръка“ 29.04-01.05.22, М. Грънчаров, Г. Гургурова, Г. Йорданова-Костова ДМ
- Орална презентация на тема „ДЕЙСТВИЕ НА ФИКСИРАН АПАРАТ ЗА РАЗШИРЕНИЕ И ПРОТРУДИРАНЕ“, презентирана на 5ти научен конгрес „Наука и Практика – ръка за ръка“ 29.04-01.05.22, Г. Гургурова, М. Грънчаров, Г. Йорданова-Костова, дм
- Орална презентация на тема „ПРЕДИМСТВА НА СВСТ ИЗСЛЕДВАНЕТО ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА СЛУЧАИ С ХИПЕРДОНТИЯ” М. Грънчаров, Г. Гургурова, Г. Йорданова-Костова дм, презентирана на 20ти Научен конгрес на БЗС 16-18.06.22.
- Орална презентация на тема: ”ПРЕДИМСТВО НА ДИГИТАЛНОТО СКАНИРАНЕ В ОРТОДОНТИЯТА” Г. Гургурова, М. Грънчаров, Г. Йорданова-Костова, презентирана на 20ти Научен конгрес на БЗС, 16-18.06.22.
- Орална презентация на тема “Lingual arch – conventional and digitally printed“, ICMS 2022
- Постер: Г. Гургурова, М. Грънчаров, Г. Йорданова, „Апарат за протрудиране на горни фронтални зъби в интерсептивна фаза на ортодонтско лечение“, научен форум по случай 80 години ФДМ, София 03.11.22,
- Постер: Активно участие в Конгрес на EOS в Осло, с постер на тема „COMPUTER-AIDED DESIGNED AND MANUFACTURED RAPID PALATAL EXPANDER AND IT'S KEY ROLE IN THE COMPREHENSIVE ORTHODONTIC TREATMENT“, с автори д-р Михаела Пернишка Бахнева, Д-р Гергана Гургурова и проф. Андреева
- Постер: Активно участие в Конгрес на EOS в Осло, с плакат на тема „Changes in dental arch perimeter in cases with impacted second deciduous molars“, с автори Gurgurova G., M. Georgieva, G. Yordanova

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Orthodontic
<u>Contract Nr. D-145/14.06.2022</u> Comparing the quality of plaster casts and digital models, during examining changes in the dental arch
Leading researcher Assoc. Prof. Greta Rusanova Yordanova – Kostova
Research team:
- Dr. Gergana Dyanova Gurgurova, PhD student at Medical University of Sofia, Faculty of Dental Medeicine, Department of Orthodontics
- Dr Mirela Valerieva Georgieva, Assist. Prof. at Medical University of Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Orthodontics
- Dr Mihaela Stoyanova Pernishka- Bahneva, Assist. Prof. at Medical University of Sofia, Faculty of Dental Medeicine, Department of Orthodontics

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental medicine, Department of Orthodontics
RESULTS:
We have set ourselves three tasks:
1. To analyze the accuracy of plaster casts versus digital models;
2. To determine the amount of change in the perimeter of the upper dental arch during protruding upper frontal teeth in a mixed dentition;
3. To trace a change in the perimeter of the upper dental arch during rapid expansion, by analyzing plaster and digital models.

Plaster models were made in full compliance with the technological prescriptions and should not have significant deviations from the digital models. Digital technology makes possible to make measurements along a curve (perimeter of the dental arch), which will help to assess the amount of total impact on the arch.

Plaster casts of 36 patients using mixing machine for alginate and mix proportions provided by manufacturer, as well as virtual models of the same patients obtained by intraoral scanning, are analyzed. The change of the perimeter of the dental arch after orthodontic treatment is investigated; change in dental arch biometric identifiers before and after orthodontic treatment.

When analyzing the data on the change in the perimeter of the upper dental arch after treatment with three different devices, the following results were obtained:

The change in perimeter of dental arch during protrusion of upper frontal teeth in mixed dentition is averaged 3.68 mm (1.75-6.54).

The perimeter of the Upper dental arch during rapid maxillary expansion averaged 3.35 mm, varying in the range (1.94 to 4.84 mm).

With Pendulum treatment, the PDT increased by an average of 10.15 mm, with a range of (5.04 to 16.96 mm).

The change in the perimeter of dental arch during protrusion of upper frontal teeth in mixed dentition averaged 3.68 mm (1.75-6.54).

The perimeter of the upper dental arch during rapid maxillary expansion averaged 3.35 mm, varying in the range (1.94 to 4.84 mm).

Scientific publications and presentations:

- G. Gurgurova, M. Grancharov, G. Yordanova–Kostova. Advantages of intraoral scanning in orthodontics. Online journal of the bulgarian dental union. 2022; 1: 41-61.
- G. Gurgurova, M. Grancharov, G. Yordanova – Kostova. Combined fixed orthodontic appliance with transversal and sagittal action- a clinical case. Problems of dental medicine. 2022; 48 (1): 25-33.
- Gurgurova G., Gr. Yordanova. Historical development and challenges in dental arch perimeter measurements. OrthodonticReview. 2022: 24(2): 45-51.
- Oral presentation with topic "Clinical approaches in retention of hyperodontia", presented at the 5th Scientific Congress "Science and Practice - hand in hand" 29.04-01.05.22, M. Gruncharov, G. Gurgurova, G. Yordanova-Kostova DM
- Oral presentation with topic "ACTION OF A FIXED APPARATUS FOR EXPANSION AND PROTRISION", presented at the 5th scientific congress "Science and Practice - hand in hand" 29.04-01.05.22, G. Gurgurova, M. Gruncharov, G. Yordanova-Kostova DM
- Oral presentation with topic "ADVANTAGES OF SVST RESEARCH IN THE TREATMENT OF CASES WITH HYPERDONTIA" M. Gruncharov, G. Gurgurova, G. Yordanova-Kostova DM, presented at the 20th Scientific Congress of BZS 16-18.06.22.
- Oral presentation with topic "ADVANTAGES OF DIGITAL SCANNING IN ORTHODONTICS" G. Gurgurova, M. Gruncharov, G. Yordanova-Kostova, presented at the 20th Scientific Congress of BZS, 16-18.06.22.
- Oral presentation with topic "Lingual arch - conventional and digitally printed", ICMS 2022
- Scientific Poster with topic "Appliance for protrusion of upper frontal teeth in the interceptive phase of orthodontic treatment" G. Gurgurova, M. Gruncharov, G. Yordanova, scientific forum on the occasion of 80 years of FDM, Sofia 03.11.22,
- Scientific Poster Active participation in the EOS Congress in Oslo, with a poster on the topic "COMPUTER-AIDED DESIGNED AND MANUFACTURED RAPID PALATAL EXPANDER AND IT'S KEY ROLE IN THE COMPREHENSIVE ORTHODONTIC TREATMENT", with authors Dr. Mihaela Pernishka Bahneva, Dr. Gergana Gurgurova and Prof. Andreeva

- Scientific Poster Active participation in the EOS Congress in Oslo, with a poster on "Changes in dental arch perimeter in cases with impacted second deciduous molars", with authors Gurgurova G., M. Georgieva, G. Yordanova

Научно направление: Консервативно зъболечение и ендодонтия

Договор № Д-146/14.06.2022 г. Сравнително изследване ефективността на различни техники за отстраняване на интраканални медикаменти от зъби с криви коренови канали (ин витро изследване)
Водещ изследовател: Доц. д-р Елка Николаева Радева, дм

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р Жасмина Валентинова Миронова ФДМ, Катедра „Консервативно зъболечение“
- Доц. д-р Мирела Бориславова Маринова-Такорова, дм, ФДМ, Катедра „Консервативно зъболечение“

Базова организация: Факултет по Дентална медицина, Катедра „Консервативно зъболечение“
Адрес за контакти: ул „Г. Софийски“ № 1, гр. София 1431 тел. +359 888319813
РЕЗУЛТАТИ:
Целта е да се изследва ефективността на различни техники за отстраняване на интраканални медикаменти от криви коренови канали чрез използване на микро компютърна томография (micro-CT) и сканираща електронна микроскопия (CEM).
Материали и методи: Използвани са 60 екстрахирани зъба (молари) с кривина на медиалните корени между 25° и 30°. Коронарната част на зъбите е премахната с високооборотен наконечник и диамантен борер с цилиндрична форма под водно-въздушно охлаждане и е стандартизирана дължина приблизително 16 mm от върха на корена.

Всички коренови канали са обработени с Ni-Ti пили Pro Taper Next до пила X2 (0.25/.06) при скорост 300 rpm и торг – 2 N/cm в присъствието на 2% натриев хипохлорит. Окончателното промиване е с 5 ml 2% NaOCI, последвано от 5 ml дестилирана вода и накрая с 3 ml 17% EDTA за 1 мин. След финалното промиване кореновите канали се подсушават с хартиени щифтове с размер X2. След обработката експерименталните образци (n=60) са разделени на 2 групи 1гр. (n= 24) запълнени с калциев хидроксид, 2 гр. (n=24) - с калциев хидроксид с йодоформ, и една контролна група (n=12) зъба - отрицателна контрола, без медикамент. Двете групи са разделени в 3 подгрупи по 8 зъба, като всяка се третира с различна техника за отстраняване на интраканалния медикамент. Първата подгрупа се третира с иригация с променливо отрицателно налягане (EndoVac), втората - със звукова иригация (EndoActivator), третата - с Er:YAG лазер 2940 nm.
Резултати: При изследването чрез микро CT, остатък от интраканален медикамент се открива в 42% от зъбите третирани с калциев хидроксид и при 38% от зъбите третирани с калциев хидроксид с йодоформ. При калциевия хидроксид средното количество остатък възлиза на 0,382 mm^3 , а при калциев хидроксид с йодоформ е 0,238 mm^3.

Най-голям обем непремахнат калциев хидроксид има при иригация с променливо отрицателно налягане-0,515 mm^3, следва звукова иригация с 0,381 mm^3 и накрая лазер с 0,121 mm^3. При калциевия ходроксид с йодоформ най-голям обем непремахнат медикамент също се открива при иригация с променливо отрицателно налягане-0,589 mm^3, следван от звукова иригация-0,125 mm^3 и лазер-0,041 mm^3 .

Остатъци от интраканалните медикаменти са открити по цялата дължина на кореновия канал (коронарна, средна и апикална част). Резултатите бяха потвърдени и от СЕМ, на които беше установена степента на почистване на дентиновата стена при трите техники.

Резултатите показват, че между вида обработка и позициите на остатъците медикамент има връзка.

Изводи: Не се установи статистически значима разлика в отстраняването на калциевия хидроксид при трите използвани техники. Er:YAG laser и EndoActivator бяха по-ефективни в сравнение с EndoVac. Отстраняването в коронарната и средната трета беше по-ефективно. Най-много остатъци бяха измерени в апикалната зона.

Научни публикации и прояви:

- Radeva E., J. Mironova, M. Marinova-Takorova. Efficacy of three irrigation systems in removing calcium hydroxide from curved root canals – Microcomputed tomographic study. Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry. 2023, 13(3-4): (in press)
- Ж. Миронова, М. Маринова-Такорова, Е. Радева. Изследване ефективността на техники за отстраняване на интраканални медикаменти чрез микрокомпютърна томография. 21-ви Научен конгрес на БЗС, 15-17.06.2023 гр. Бургас

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Conservative Dentistry and Endodontics

Contract Nr. D-146/14.06.2022 Comparative study of the effectiveness of different techniques for the removal of intracanal medicaments from teeth with curved root canals (in vitro study)

Leading researcher: Assoc. Prof. Elka Nikolaeva Radeva, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Jasmina Valentinova Mironova, Faculty of Dental Medicine, Department of Conservative Dentistry
- Assoc. Prof. Mirela Borislavova Marinova-Takorova, PhD, Faculty of Dental Medicine, Department of Conservative Dentistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Conservative Dentistry, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia

RESULTS:

The **aim** is to investigate the effectiveness of different techniques for removing intracanal medication from curved root canals using micro-computed tomography (micro-CT) and scanning electron microscopy (SEM).

Materials and methods: 60 extracted teeth (molars) with mesial root curvature between 25° and 30° were used. The coronal portion of the teeth was removed with a high-speed handpiece and cylindrical diamond bur under water-air cooling and a standardized length of approximately 16 mm from the root apex. All root canals were prepared with Ni-Ti files Pro Taper Next to file X2 (0.25/.06) at a speed of 300 rpm and a torque of 2 N/cm in the presence of 2% sodium hypochlorite. The final irrigation was with 5 ml of 2% NaOCI, followed by 5 ml of distilled water and finally with 3 ml of 17% EDTA for 1 min. After the final wash, the root canals were dried with X2 size paper points. After processing, the experimental teeth (n=60) were divided into 2 groups of 1 group (n= 24) filled with calcium hydroxide, 2 group (n=24) - with calcium hydroxide with iodoform, and one control group (n=12) - negative, without medication. The two groups were divided into 3 subgroups of 8 teeth, each treated with a different technique to remove the intracanal medication. The first subgroup was treated with negative pressure irrigation (EndoVac), the second - with sound irrigation (EndoActivator), the third - with Er:YAG laser 2940 nm.

Results: On examination by micro CT, residual intracanal medication was detected in 42% of teeth treated with calcium hydroxide and in 38% of teeth treated with calcium hydroxide with iodoform. For calcium hydroxide the average amount of residue is 0.382 mm^3, and for calcium hydroxide with iodoform it is 0.238 mm3.

The largest volume of unremoved calcium hydroxide was obtained with variable negative pressure irrigation - 0.515 mm3, followed by sonic irrigation with 0.381 mm3 and finally laser with 0.121 mm^3. For calcium hydroxide with iodoform, the largest volume of unremoved medication was also found with variable negative pressure irrigation-0.589 mm^3, followed by sonic irrigation-0.125 mm^3 and laser-0.041 mm^3.

Residues of the intracanal medicaments were found along the entire length of the root canal (coronal, middle and apical part). The results were also confirmed by SEM, which showed the degree of cleaning of the dentinal wall in the three techniques. The results show that there is a relationship between the type of processing and the positions of the drug residues.

Conclusions: No statistically significant difference was found in the removal of calcium hydroxide among the three techniques used. Er:YAG laser and EndoActivator were more effective compared to EndoVac. Removal in the coronary and middle thirds was more effective. The most residues were measured in the apical zone.

Scientific publications and presentations:

- Radeva E., J. Mironova, M. Marinova-Takorova. Efficacy of three irrigation systems in removing calcium hydroxide from curved root canals – Microcomputed tomographic study. Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry. 2023, 13(4): (in press)
- Mironova J., M. Marinova-Takorova, E. Radeva. Studying the effectiveness of intracanal medicaments removal techniques by μCT. 21st Scientific Congress of the BgDA, 15-17 June 2023, Burgas, poster presentation

Научно направление: Детска дентална медицина

Договор № Д-147/14.06.2022 г. Микрорентгенографско изследване на морфологичните и физиологични характеристики на фисурите на временни и постоянни зъби и тяхното клинично значение

Водещ изследовател: Проф. д-р Наталия Христова Грънчарова, доктор

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Красимир Митков Христов, доктор
- Ас. д-р Недана Емилова Георгиева

Базова организация: МУ - София, Факултет по дентална медицина, катедра Детска дентална медицина

Адрес за контакти: ул. Георги Софийски 1, гр. София, 1431, +359 883 411 743

РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Да се изследват морфологичните и физиологични особености на фисурната система при временни и постоянни зъби и произтичащите от тях клинични особености.

Материали и методи: Извърши се микрорентгенографско сканиране на временни и постоянни молари и триизмерна реконструкция на емайла. Оклузалната повърхност и системата от ямки и фисури бяха отделени. Извърши се сравнение между съотношенията на площта на короната, оклузалната повърхност и фисурната система при временни и постоянни молари. От реконструираните образи се принтира чрез 3D-принтер негативен модел на

оклузалната повърхност. Извърши се директно наблюдение и сравнение на разпространението на различни профили фисури при временни и постоянни молари. Извърши се силанизиране на временни и постоянни молари с композитен силант Grandio Seal и глас-йономерен силант Fuji Triage за оценка на степента на пенетрацията им в системата от фисури и ямки.

Резултати: Средният процент на съотношението между оклузалната повърхност и короната е около 25% за временните зъби и 29% за постоянните със статистически значима разлика ($p<0.05$). Ямките и фисурите заемат между 22.30% и 24.24% от цялата оклузална повърхност и средно около 6% от площта на цялата корона. При временните и постоянните зъби преобладават V-образните фисури, като те са достоверно повече във временното съзъбие (59.48%, $p<0.05$). Най-рядко се откриват фисури тип IK без достоверна разлика в двете съзъбия ($p>0.05$). Дълбочината на фисурите е статистически значимо по-голяма при постоянните молари. Не съществува статистически значима разлика между временните и постоянните зъби в степента на пенетрация на композитните силанти в различните профили на фисурата. Дълбочината на проникване на глас-йономерния силант е процентно по-голяма във фисурите на временните зъби.

Заключение: Особеностите и сложността на системата от фисури и ямки и произтичащият от това висок риск за ранно развитие на оклузални кариозни лезии при временни и постоянни молари с възможност от преждевременната им загуба потвърждават необходимостта от навременна профилактика, диагностика и лечение на кариозните лезии с тази локализация.

Научни публикации и прояви:

- Христов К, Гатева Н, Георгиева Н, Боговска Р - Микрорентгенографско сравнение между системата от ямки и фисури на временни и постоянни молари. Онлайн списание на БЗС – под печат

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pediatric dentistry

<u>Contract Nr. D-147/14.06.2022</u> Micro-computed tomography evaluation of the morphological and physiological characteristics of fissures in primary and permanent teeth and their clinical significance

Leading researcher: Prof. dr. Nataliya Hristova Grancharova, PhD

Research team:

- Chief assistant prof. dr. Krasimir Mitkov Hristov, PhD
- Assistant prof. dr. Nedana Emilova Georgieva

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Pediatric Dentistry, 1 Georgy Sofiyski Str, 1431 Sofia, +359 883 411 743

RESULTS:

Aim: To investigate the morphological and physiological characteristics of the fissure system in primary and permanent teeth and the resulting clinical specifics.

Materials and methods: MicroCT scanning of primary and permanent molars and three-dimensional enamel reconstruction were performed. The occlusal surface and the system of pits and fissures were separated. A comparison was performed between the ratios of crown area, occlusal surface and fissure system in primary and permanent molars. From the reconstructed images, a 3D-printed model was created. Direct observation and comparison of the distribution of different fissure profiles in primary and permanent molars was carried out. Silanization of primary and permanent molars with Grandio Seal composite sealant and Fuji Triage glass ionomer sealant was performed to assess their penetration rate in the pits and fissure system.

Results: The mean ratio between occlusal surface and crown was about 25% for primary teeth and 29% for permanent ones with statistically significant difference ($p<0.05$). Pits and fissures occupy between 22.30% and 24.24% of the entire occlusal surface and 6% of the surface area of the entire crown. In primary and permanent teeth, V-shaped fissures prevail, and they are significantely more in the primary dentition (59.48%, $p<0.05$). IK-type fissures are rarely found in both dentitions ($p>0.05$). The depth of fissures is statistically significantly greater in permanent molars. There is no statistically significant difference between primary and permanent teeth in the penetration rate of composite sealants. The depth of penetration of the glass-ionomer sealant is significantly greater in the fissures of the primary teeth.

Conclusion: The peculiarities and complexity of the pits and fissure system and the resulting high risk for early development of occlusal carious lesions in primary and permanent molars with the possibility of their premature loss confirm the need for early prevention, diagnosis and treatment of carious lesions of this localization.

Scientific publications and presentations:

- Hristov K, Gateva N, Georgieva N, Bogovska R. Micro-computed tomography (micro-CT) Evaluation of the Pit and Fissure System in Primary and Permanent Molars. Online Journal of BDA – in print

Научно направление: Пародонтология; Хирургична дентална медицина; Нови методи

Договор № Д-148/14.06.2022 г. Сравнение на ефективността на коронарно депласирано ламбо самостоятелно и в комбинация с мембрана от богат на тромбоцити фибрин за лечение на гингивални рецесии

Водещ изследовател: проф. д-р Антоанета Митева Млъчкова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Любомир Деянов Стефанов, дм – ФДМ, Катедра по пародонтология
- Ас. д-р Денислав Косьов Емилов, дм – ФДМ, Катедра по пародонтология
- Ас. д-р Димитър Владимиров Димитров – ФДМ, Катедра по пародонтология
- Хон. асист. д-р Иван Тодоров Иванов – ФДМ, Катедра по пародонтология

Базова организация: МУ - София, ФДМ, Катедра по пародонтология
Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел. +359 2 954 12 32
РЕЗУЛТАТИ:

През последните години обогатеният на тромбоцити фибрин (PRF) придоби статут на биоматериал, намиращ все по-широка употреба в мукогингивалната хирургия при лечението на гингивални рецесии. Целта на настоящото изследване е да се сравни ефективността между коронарно депласираното ламбо самостоятелно и в комбинация с мембрана от богат на тромбоцити фибрин за лечение на гингивални рецесии I и II клас по Miller.

Оперирани са 30 гингивални рецесии I и II клас по Miller, разпределени на случаен принцип в 2 групи: 15 рецесии в тест групата (CAF+PRF) и 15 рецесии в контролната група (CAF). Преди хирургичната интервенция и на 6^{ти} месец постоперативно са оценени следните клинични параметри: дълбочина (RD) и ширина (RW) на гингивалната рецесия, дълбочина на джоба при сондиране (PPD), ниво на клиничен аташман (CAL), количеството кератинизирана гингива (KTH) и дебелината на гингивата (GT). На 6^{ти} месец е оценено постигнатото кореново покритие в проценти (MRC, %).

Резултатите демонстрират сходен успех на двете техники както по отношение на постигнатото кореново покритие - 88.44 % ± 16.99 % в CAF+PRF групата vs. 84.44 % ± 20.38 % в CAF групата (p = 0.56), така и в промяната на следните параметри: дълбочина (RD) и ширина (RW) на гингивалната рецесия, дълбочина на джоба при сондиране (PPD), ниво на клиничен аташман (CAL) и количеството кератинизирана гингива (KTH). Добавянето на PRF мембрана към коронарно преместеното ламбо води до статистически значимо увеличаване на дебелината на гингивата (GT) при оценка на резултатите 6 месеца след хирургичното лечение на рецесиите в групата CAF+PRF в сравнение с CAF – увеличение средно с 0,32 мм vs. 0,06 мм (p < 0,01).

Комбинирането на коронарно депласирано ламбо с мембрана от богат на тромбоцити фибрин е по-ефективен подход за увеличаване дебелината на меките тъкани и постигане на стабилно във времето кореново покритие, за поддържане на пародонтално здраве при пациенти с достатъчно количество кератинизирана гингива при гингивални рецесии I и II клас по Miller.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Periodontology; Surgical Dentistry; New methods
Contract No. D-148/14.06.2022 Comparison of the effectiveness of coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of gingival recessions
Leading researcher: Prof. Antoaneta Miteva Mlachkova, DMD, PhD
Research team:

- Assist. Prof. Lyubomir Deyanov Stefanov, DMD, PhD – FDM, Department of Periodontology
- Assist. Prof. Denislav Kosyov Emilov, DMD, PhD – FDM, Department of Periodontology
- Assist. Prof. Dimitar Vladimirov Dimitrov - FDM, Department of Periodontology
- Dr. Ivan Todorov Ivanov - FDM, Department of Periodontology

Organization unit: MU - Sofia, FDM, Department of Periodontology
Contact address: St. George Sofiyski 1 Str., Sofia 1431, phone: +359 2 954 12 32
RESULTS:

In recent years, platelet-riched fibrin (PRF) has gained the status of a biomaterial increasingly used in mucogingival surgery for the treatment of gingival recessions. The aim of the present study was to compare the effectiveness between the coronally advanced flap alone and in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of gingival recessions Miller class I and II .

30 gingival recessions Miller Class I /II were surgically treated, randomly divided into 2 groups: 15 recessions in the test group (CAF + PRF) and 15 recessions in the control group (CAF). Before the surgical intervention and on the 6th month postoperatively, the following clinical parameters were evaluated: depth (RD) and width (RW) of gingival recession, probing pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL), amount of keratinized gingiva (KTH) and gingival thickness (GT). On the 6th month, the achieved mean root coverage in percentage (MRC %) was evaluated.

The results demonstrate a similar success of the two techniques both in terms of achieved mean root coverage - 88.44 % ± 16.99 % in the CAF + PRF group vs. 84.44% ± 20.38% in the CAF group (p = 0.56), as well as in the improvement of the following parameters: depth (RD) and width (RW) of gingival recession, probing pocket depth (PPD), clinical attachment level (CAL) and amount of keratinized gingiva (KTH). The additional use of a PRF membrane to the coronally advanced flap resulted in statistically significant increase in gingival thickness (GT) when the results

were assessed 6 months after the surgical treatment of the recessions in the CAF + PRF group compared to CAF - a mean increase of 0.32 mm vs. 0.06 mm ($p < 0.01$).

Combining coronally advanced flap with platelet-rich fibrin membrane is more effective approach to increase soft tissue thickness and achieve stable root coverage to maintain periodontal health in patients with sufficient keratinized gingiva in gingival recessions Miller class I and II.

Научно направление: Рак: биология, епидемиология, терапия; Орална и лицево-челюстна хирургия; Инфекции. Микробиология; Пародонтология; Нови методи

Договор № Д-149/14.06.2022 г. Изследване на пародонтопатогени Porphyromonas gingivalis Fusobacterium nucleatum и Prevotella intermedia в тъкани от орален плоскоклетъчен карцином

Водещ изследовател: Проф. д-р Павел Кирилов Станимиров, доктор

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Теодора Николаева Болярова – Конова, дм – МУ – София, Факултет по дентална медицина, Катедра по пародонтология
- Гл. ас. д-р Николай Димитров Ишкитиев, дм – МУ – София, Медицински факултет, Катедра по медицинска химия и биохимия
- Доц. д-р Зорница Господинова Михайлова, дм – МУ – София, Факултет по дентална медицина, Катедра по дентална, орална и лицево-челюстна хирургия. Клиника по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ „Александровска“
- Асистент д-р Стела Данаилова Дончева – МУ – София, Факултет по дентална медицина, Катедра по дентална, орална и лицево-челюстна хирургия. Клиника по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ „Александровска“
- Асистент д-р Божидар Георгиев Сойтариев – МУ – София, Факултет по дентална медицина, Катедра по дентална, орална и лицево-челюстна хирургия. Клиника по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ „Александровска“
- Доц. д-р д-р Евгений Алексиев Петков, дм – МУ – София, Факултет по дентална медицина, Катедра по дентална, орална и лицево-челюстна хирургия. Клиника по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ „Александровска“

Базова организация: МУ - София, Факултет по дентална медицина,
Адрес за контакти: гр София 1431, бул. „Св. Г. Софийски” № 1, +359 882492209
РЕЗУЛТАТИ:
Целта на изследването е установяване на връзката между пародонтит и ОПКК. Откриване и полуколичествено определяне на P.gingivalis F.nucleatum и P.intermedia в тъкани от орален плоскоклетъчен карцином. Ако се определят по-високи нива на изследваните пародонтопатогени P. gingivalis F. nucleatum и P. intermedia в тъкани на ОПКК това ще даде възможност те да бъдат обсъдени като участници в механизмите на канцерогенеза.
Изследването включваше 30 пациенти с орален карцином, на които се проведе клинично изследване, извърши се биопсия и хистологична верификация на тумора, определяне на туморния стадии и степента на диференциация, събраха се данни от анамнезата, свързани с вредни навици (тютюнопушене, прием на алкохол). Извърши се RT-PCR.
При всичи 30 изследвани пациенти се откри F. nucleatum, като при 21 от тях микроорганизмът присъстваше в тумор и в граница. P. intermedia се доказа при 12 от изследваната група, а P. gingivalis – само при 7 от пациентите. ДНК на P. intermedia и P. gingivalis се намериха в тумор и в граница без количествени разлики в нивата. Пациентите

бяха допълнително разделени в три групи спрямо процентните съотношение на изолираната бактериална ДНК, както следва: 60% с F. nucleatum, 23% с F. nucleatum, P. intermedia и P. gingivalis, 17% с F.nucleatum и P. Intermedia. От всички пациенти, при които беше открит F. Nucleatum най-голям дял са с тумор в стадии G2. От изследваните пародонтопатогени с най-висока вероятност за участие в развитие на орален рак е F. Nucleatum. Можем да предположим: 1. пряко участие на същия в карциногенезата директно чрез специфични механизми или индиректно чрез поддържане на възпаление в тъканите или 2. коекзистенция на микроорганизмите (F. nucleatum, P. intermedia и P. gingivalis), пародонтит и орален рак при едни и същи пациенти, поради сходните рискови фактори за развитието им. Допълнителни изследвания са необходими, за да се получат данни с високи нива на доказателственост и приложимост в практиката.

Научният отчет е приет с ДОБРА оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Cancer: biology, epidemiology, therapy; Oral and maxillofacial surgery; Infections. Microbiology; Periodontology; New methods
Contract Nr. D-149/14.06.2022 INVESTIGATION OF PERIODONTOPATHOGENS PORPHYROMONAS GINGIVALIS FUSOBACTERIUM NUCLEATUM AND PREVOTELLA INTERMEDIA IN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA TISSUES
Leading researcher Prof. Pavel Kirilov Stanimirov, MD, DDS, PhD
Research team:

- Prof. Teodora Nikolaeva Bolyrova – Konova, DDS, PhD – Faculty of Dental medicine, dept. of Periodontology
- Nikolay Dimitrov Ishkitiev, DDS, PhD – Medical Faculty, dept. of Medical chemistry and biochemistry
- Assoc. prof. Zornitsa Gospodinova Mihaylova, DDS, PhD – Faculty of Dental medicine, dept. of Dental, oral and maxillofacial surgery
- Stela Danailova Doncheva, DDS – Faculty of Dental medicine, dept. of Dental, oral and maxillofacial surgery
- Bozhidar Georgiev Soytariev – Faculty of Dental medicine, dept. of Dental, oral and maxillofacial surgery
- Assoc. prof. Evgeniy Aleksiev Petkov – Faculty of Dental medicine, dept. of Dental, oral and maxillofacial surgery

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental medicina
RESULTS:
The main aim is to establish the relationship between periodontitis and OSCC. If higher levels of the investigated periodontopathogens P. gingivalis F. nucleatum and P. intermedia are found in OSCC tissues, the bacteria will be suggested as potential activators for mechanisms of carcinogenesis.
The study included 30 patients with oral carcinoma, who underwent clinical examination, biopsy and histopathological examinatiom of the tumor, determination of the tumor grade and the degree of differentiation, data was obtained related to bad habits (smoking, alcohol intake). RT-PCR was performed.
F. nucleatum was detected in all 30 patients, and in 21 of them the microorganism was present in the tumor and in the borderline/surgical margin. P. intermedia was detected in 12 of the patients, and P. gingivalis – only in 7. P. Intermedia- and P. Gingivalis- DNA were found in tumor and borderline without quantitative differences in levels. Patients were further divided into three groups according to the percentage of isolated bacterial DNA as follows: 60% with F. nucleatum, 23% with F. nucleatum, P. intermedia and P. gingivalis, 17% with F. nucleatum and

P. Intermedia . Of all the patients in whom F. Nucleatum was detected, the largest proportion had tumor grade G2. Of the studied periodontopathogens, F. Nucleatum could be suggested to be related to the development of oral cancer. We can assume: 1. direct participation of the same in carcinogenesis directly through specific mechanisms or indirectly by maintaining inflammation in the tissues or 2. coexistence of microorganisms (F. nucleatum, P. intermedia and P. gingivalis), periodontitis and oral cancer in some and the same patients, due to similar risk factors for their development. Further research is needed to obtain data with high levels of evidence and applicability in practice.

Научно направление: Детски болести

Договор № Д-170/14.06.2022 г. Генетични основи на първичните имунни дефицити при децата в България

Водещ изследовател: Проф. д-р Гергана Петрова Стоянова, дм

Членове на изследователския екип:

- Асистент д-р Полина Йорданова Шахид – УМБАЛ “Александровска“ ЕАД, Клиника по педиатрия, Катедра по Педиатрия, МФ, МУ-София
- Доц. д-р Сирма Милева Димитрова, дм – УМБАЛ “Александровска“ ЕАД, Клиника по педиатрия, Катедра по Педиатрия, МФ, МУ-София
- Гл.асистент д-р Димитринка Събкова Митева, дм – УМБАЛ “Александровска“ ЕАД, Клиника по педиатрия, Катедра по Педиатрия, МФ, МУ-София
- Д-р Вера Емилова Папочиева – УМБАЛ “Александровска“ ЕАД, Клиника по педиатрия
- Гл.асистент д-р Атанас Митков Банчев, дм – Клиника по онкохематология, СБАЛДОХЗ, УМБАЛ „Царица Йоанна- ИСУЛ“; Катедра по Педиатрия, МФ, МУ-София
- Доц. д-р Стефан Найденов Найденов, дм – УМБАЛ „Александровска“ ЕАД-София КПВБ „Проф. Ст. Киркович“, МФ, МУ-София“
- Д-р Яна Ангелова Андонова – УМБАЛ “Александровска“ ЕАД, Клиника по педиатрия
- Проф. д-р Таня Василева Стратева, дм – Катедра по медицинска микробиология, МФ, Медицински Университет, София
- Гл. асистент д-р Биляна Георгиева Георгиева – Катедра „Мед. Химия и биохимия“, МФ, Медицински Университет, София
- Д-р Анна Карастанева, дм- Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Graz, Австрия
- Доц. д-р Венелин Александров Алексиев, дм – МФ, Клиника по детска ортопедия,СБАЛО "Проф. Бойчо Бойчев"; Катедра по ортопедия и травматология, МФ, Медицински Университет, София
- Асистент д-р Мартин Абу Шахид, дм – Клиника по кожни и венерически заболявания, УМБАЛ „Александровска“; Катедра по дерматология и венерология, МФ, Медицински Университет, София
- Биолог Светлана Тодорова Жотева-Атанасова – Катедра по медицинска микробиология, МФ, Медицински Университет, София
- Доц. д-р Хасан Алиев Бурнусузов, дм – Катедра по имунология, Катедра педиатрия МУ-Пловдив

- Доц. д-р Маргарита Върбанова Ганева, дм - МФ, Катедра по педиатрия, Клиника по ревмокардиология, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“, София

Базова организация: МУ - София, Медицински Факултет, Катедра по педиатрия; Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

Адрес за контакти: Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, ул.“Г. Софийски“ 1, 1431 София.

телефон – служебен: +359 877570386, мобилен: +359 889751165

РЕЗУЛТАТИ:

Изследвахме генетично изследваните 73 деца с клинично и лабораторно подозиран имунен дефицит. При 27 (36,98%) се откри или една патогенна мутация за заболяване с автозомно-доминантен (АД) тип унаследяване или две патогенни мутации за заболяване с автозомно-рецесивен (АР) тип унаследяване. Само при едно дете не се установиха мутации свързани с имунни дефицити. При 16 деца е установена само една патогенна мутация, за заболяване с АР унаследяване, а при 5 деца по две мутации в един ген, но и двете с неясно клинично значение. Тези деца заедно с останалите 24, при които се открива само по една мутация с неясно клинично значение от генетична гледна точка се класифицират като здрави, но не е изключено в бъдеще някои от тях да бъдат рекласифицирани. Най-често мутации в изследваните деца се откриват в гените: CARD11, GJB2, HBB, LIG4, NLRP12, PTPRC, RANBP2, RBM8A, THBD, LIPA, PRKDC, TNFRSF1A, TNFRSF13B, DOCK8, NOD2, MEFV, MBL2.

Повишеният имуноглобулин Е (IgE) е отличителен белег на алергичните заболявания. Много високи нива на IgE не са необичайни при пациенти с активна екзема, но по-често показват моногенно атопично разстройство или вродени грешки на имунитета с атопичен фенотип. Почти една трета от изследваните пациенти са с повишени серумни нива на IgE. Повечето от случаите с повишен IgE са били деца с подлежаща атопия - главно атопичен дерматит и в по-малка степен бронхиална астма - докато 40% изобщо не са имали атопия. В най-тежките случаи (с изключително повишен IgE или тежък дерматит) ние потвърдихме генетични мутации за подлежащ имунен дефицит. Нашите резултати показват, че алергичният фенотип не трябва да се подценява и че децата с по-тежко алергично заболяване трябва да бъдат оценени за скрита вродена грешка на имунитета. Генетичното изследване помага за идентифициране на специфичната генетична аномалия, което дава важна представа за имунопатогенезата на заболяването и точно определяне на оптималната терапия.

Научни публикации и прояви:

- P. Kostova, E. Kurteva, V. Papochieva, A. Banchev, M. Shahid, B. Georgieva, A. Todorova, T. Todorov, G. Petrova. Elevated IgE – Hyper-IgE Syndrome, atopy or something else? BULGARIAN JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY 2022, vol. 15, № 2, 13-17
- П.Костова, А. Банчев, Г.Петрова, Автоимунитет и атопия – изява на първичен имунен дефицит в детска възраст, сп. Педиатрия, 2023, 2, стр.7-18 (scopus)
- Kostova P, Papochieva V, Miteva D, Georgieva B, Mileva S, Shahid M, Lukanov T, Petrova G. Elevated IgE Levels—An Allergy or an Underlying Inborn Error of Immunity in Children with Recurrent Infections? Antibodies. 2023; 12(4):70. https://doi.org/10.3390/antib12040070 (IF, scopus)
- Elevated IgE – Job syndrome or simple atopy or something else? P. Kostova, E. Kurteva, V. Papochieva, N. Banchev, M. Shahid, B. Georgieva, A. Todorova, T. Todorov, G. Petrova - National Conference on Immunology – Sofia, December 16, 2022
- Recurrent bronchial obstructions and elevated immunoglobulin e – when asthma is not asthma? Kostova P, Papochieva V, Miteva D, Todorov T, Georgieva B, Todorova A, Petrova G - 22nd International Congress in Pediatric Pulmonology, Antibes, France,29 June- 2 July 2023

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Diseases of Childhood

<u>Contract Nr. D-170/14.06.2022</u> Genetic basis of primary immune deficiency in children in Bulgaria

Leading researcher Prof. Guergana Petrova Stoyanova, MD, PhD

Research team:

- Assistant Polina Yordanova Shahid, MD - MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of pediatrics, University Hospital "Alexandrovska"Ltd, Pediatric clinic;
- Assoc. Prof. Sirma Mileva Dimitrova, MD,PhD - MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of pediatrics, University Hospital "Alexandrovska"Ltd, Pediatric clinic;
- Chief Assistant Dimitrinka Sabkova Miteva, MD, PhD- MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of pediatrics, University Hospital "Alexandrovska"Ltd, Pediatric clinic;
- Vera Emilova Papochieva, MD - University Hospital "Alexandrovska"Ltd, Pediatric clinic;
- Chief Assistant Atanas Mitkov Banchev, MD,PhD - MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of pediatrics, University Hospital "Tzaritza Joanna -ISUL"Ltd, Onco-hematology clinic;
- Assoc. Prof Stefan Naydenov Naydenov MD, PhD - MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of propaedeutic of internal medicine, University Hospital "Alexandrovska"Ltd, Clinic pf propaedeutic of internal medicine
- Dr. Yana Angelova Andonova -, University Hospital "Alexandrovska"Ltd, Pediatric clinic;
- Prof. Dr. Tanya Vasileva Strateva, MD, PhD - MU - Sofia, Faculty of medicine, Medical Microbiology
- Ch. assistant Dr. Bilyana Georgieva Georgieva - MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of Med. Chemistry and Biochemistry"
- Anna Karastaneva, MD, PhD - Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Graz, Austria
- Assoc. Prof. Venelin Aleksandrov Alexiev, MD, PhD MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of Orthopedics and Traumatology
- Assistant. Martin Abu Shahid, MD, PhD - MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of Dermatology and Venereology
- biologist Svetlana Todorova Zhoteva-Atanasova - MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of Medical Microbiology
- Assoc.Professor Hasan Aliyev Burnusuzov, MD, PhD – Medical University- Plodviv, Department of Immunology
- Assoc.Prof. Dr. Margarita Varbanova Ganeva, MD, PhD - MF, Clinic of Pediatrics

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of pediatrics, University Hospital "Alexandrovska"Ltd, Pediatric cilinic, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia

RESULTS:

We studied the genetic results in 73 children with clinically and laboratory suspected immune deficiency. In 27 (36.98%) either one pathogenic mutation for a disease with an autosomal dominant (AD) inheritance pattern or two pathogenic mutations for a disease with an autosomal recessive (AR) inheritance pattern was found. In only one child no mutations were found. In 16 children only one pathogenic mutation was found, for a disease with AR inheritance, and in 5 children two mutations in one gene, but both with unclear clinical significance. These children, together with the remaining 24, in which only one mutation of unclear clinical significance from a genetic point of view was found, were classified as healthy, but it is not excluded that some of them will be reclassified in the future. Most often, mutations in the studied children were found in the

genes: CARD11, GJB2, HBB, LIG4, NLRP12, PTPRC, RANBP2, RBM8A, THBD, LIPA, PRKDC, TNFRSF1A, TNFRSF13B, DOCK8, NOD2, MEFV, MBL2.

Elevated immunoglobulin E (IgE) is a hallmark of allergic diseases. Very high IgE levels are not unusual in patients with active eczema, but more often indicate a monogenic atopic disorder or inborn errors of immunity with an atopic phenotype. Almost one third of the studied patients had elevated serum IgE levels. Most of the cases with elevated IgE were children with underlying atopy - mainly atopic dermatitis and to a lesser extent bronchial asthma - while 40% had no atopy at all. In the most severe cases (with extremely elevated IgE or severe dermatitis), we confirmed genetic mutations for an underlying immune deficiency. Our results suggest that the allergic phenotype should not be underestimated and that children with more severe allergic disease should be evaluated for a hidden inborn error of immunity. Genetic testing helps to identify the specific genetic abnormality, which provides important insight into the immunopathogenesis of the disease and precise determination of optimal therapy.

Scientific publications and presentations:

- P. Kostova, E. Kurteva, V. Papochieva, A. Banchev, M. Shahid, B. Georgieva, A. Todorova, T. Todorov, G. Petrova. Elevated IgE – Hyper-IgE Syndrome, atopy or something else? BULGARIAN JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY 2022, vol. 15, № 2, 13-17
- P.Kostova, A. Banchev, G.Petrova, Autoimmunity and atopy – manifestation of primary immune deficiency in childhood, Pediatria, 2023, 2, pp.7-18 (scopus)
- Kostova P, Papochieva V, Miteva D, Georgieva B, Mileva S, Shahid M, Lukanov T, Petrova G. Elevated IgE Levels—An Allergy or an Underlying Inborn Error of Immunity in Children with Recurrent Infections? Antibodies. 2023; 12(4):70. https://doi.org/10.3390/antib12040070 (IF, scopus)
- Elevated IgE – Job syndrome or simple atopy or something else? P. Kostova, E. Kurteva, V. Papochieva, N. Banchev, M. Shahid, B. Georgieva, A. Todorova, T. Todorov, G. Petrova - National Conference on Immunology – Sofia, December 16, 2022
- Recurrent bronchial obstructions and elevated immunoglobulin e – when asthma is not asthma? Kostova P, Papochieva V, Miteva D, Todorov T, Georgieva B, Todorova A, Petrova G - 22nd International Congress in Pediatric Pulmonology, Antibes, France,29 June- 2 July 2023

Научно направление: Рак: биология, епидемиология, терапия; Нови методи; Хирургия

Договор № Д-171/14.06.2022 г. Изучаване ролята на нов радиофармацевтик (68 Ga PSMA) за позитронно емисионна томография/компютърна томография (PET/CT) при първоначално стадиране на пациенти с рак на простатната жлеза
Водещ изследовател: Доц. д-р Валерия Христова Хаджийска-Попова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Пламен Димитров Димитров, дм -МФ, Катедра по Урология
- Гл.ас. д-р Владисав Димитров Младенов, дм- МФ, Катедра по Урология
- Доц. д-р Васил Диянов Василев, дм - МФ, Катедра по Урология
- Ас. д-р Цветан Кирилов Лазаров - МФ, Катедра по Урология
- Д-р Иван Лилянов Лилянов – докторант- МФ, Катедра по Урология
- Ас. д-р Георги Маргаритов Иванов - МФ, Катедра по Урология

- Гл.ас. Светла Емилова Динева - МФ, Катедра по Образна диагностика
- Ас. д-р Георги Любомиров Гайдаров - МФ, Катедра по Нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология

Базова организация: МФ София, Катедра по нуклеарна медицина, лъчелечение и медицинска онкология, Катедра по урология. УМБАЛ „Александровска" ЕАД, Клиника по нуклеарна медицина, Клиника по урология

Адрес за контакти: ул. „Св. Георги Софийски"№ 1, гр. София, ПК:1606, GSM: +359 885443403

РЕЗУЛТАТИ:

Изследвани бяха 100 пациенти с хистологично верифициран новооткрит простатен карцином, провели предтерапевтичен Ga-68 PSMA PET/CT в Клиниката по нуклеарна медицина за период от една година. Средната възраст на изследваните пациенти беше 64 год. Пациентите предоставиха информация за инициалната стойност на PSA, Глисън скор, ISUP грейд, cT- стадий, данни от предходни образни изследвания и друга клинично значима информация. Пациентите бяха групирани в рискови групи съгласно данните от проведената биопсия (Глисън скор, ISUP грейд), инициалната стойност на PSA, cT-стадия, като 56 % от тях попаднаха в групата с висок риск, 30 % - със среден риск и 14% в групата с висок риск. Патологично натрупване на РФ в зоната на първичната туморна локализация се установи при 96% от пациентите. Метастатични лезии с повишена фиксация на PSMA се идентифицираха при 24/50 пациенти (48 %) със средна стойност на SUVmax 16,8. При всички пациенти в нискорисковата група (3/3) беше диагностицирано локализирано заболяване в простатната жлеза, без данни за локорегионална дисеминация. В групата на междинния риск бяха детектирани вторични локорегионални лимфни възли при 20% от пациентите (6/36), както и PSMA-позитивни костни лезии също в 20% от тях (6/36), а при 27 от пациентите (75% липсваха данни за локорегионална и далечна дисеминация. Провеждането на PSMA PET/CT доведе до промяна в терапевтичния подход спрямо първоначалния лечебен план (базиран на конвенционалните образнодиагностични методи) при 29/100 (29%) от пациентите, като 21 от тях (72%) бяха в групата на високия риск. При 15 % от високорисковите пациенти се премина от радикално към палиативно лечение, при други 15% резултатите от хибридния метод доведоха до модификация в обема на проведената хирургична интервенция или лъчетерапевтичния план. В заключение Ga-68 PSMA PET/CT показва обещаващи диагностични възможности при инициалното стадиране на пациенти, простатен карцином, предимно в групите с висок и среден риск. По-добрата детекция на метастатични лезии би могла да доведе до правилно прецизиране на терапевтичния подход при близо една трета от пациентите.

Научни публикации и прояви:

- В. Хаджийска. Трябва ли да прилагаме PSMA PET/CT за инициално стадиране на просатен карцином. Национален симпозиум по Урология и Ендоурология, гр. Сандански, 9-10 юни, 2022 г.; стр.
- Г. Гайдаров, В. Хаджийска, Е. Рабинева, М. Илчева, Е. Райчева, П. Николова, К. Младенов. Ролята на 68 Ga PSMA PET/CT за инициално стадиране на пациенти с простатен карцином-резултати от едноцентрово двугодишно проучване. Национален симпозиум по Урология и Ендоурология, гр. Сандански, 9-10 юни, 2022 г., стр.

- Г. Гайдаров. Ролята на 68Ga-PSMA PET/CT за инициално стадиране на пациенти с простатен карцином. XVI Национален конгрес по урология. К.к Златни пясъци, 22-24 септември 2022 г.
- Г. Гайдаров. Ролята на 68Ga-PSMA PET/CT за инициално стадиране на пациенти с простатен карцином преди радикално лечение - първоначални резултати от едноцентрово проучване. Варненски дни на Нуклеарната медицина, гр. Варна, 2-3 юни, 2023 г.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy; New Methods; Surgery
Contract Nr. D-171/14.06.2022 Studying the role of a new radiopharmaceutical (68 Ga PSMA) for positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in the initial staging of prostate cancer patients
Leading researcher Assoc. Prof. Valeria Hristova Hadzhiyska MD, PhD
Research team:

- Assoc. Prof. Dr. Plamen Dimitrov Dimitrov, MD - MF, Department of Urology
- Assoc. Prof. Vladisav Dimitrov Mladenov, MD, MD, Department of Urology
- Assoc. Prof. Dr. Vasil Diyanov Vassilev, MD - MF, Department of Urology
- Assist.Prof. Tsvetan Kirilov Lazarov - MF, Department of Urology
- Dr. Ivan Lilianov Lilianov – PhD student, MF, Department of Urology
- Assist.Prof. Dr. Georgi Margaritov Ivanov - MF, Department of Urology
- Assist.Prof. Assistant Svetla Emilova Dineva - MF, Department of Imaging Diagnostics
- Assist. Prof. Georgi Lyubomirov Gaidarov - MF, Department of Nuclear Medicine, Radiotherapy and Oncology

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Nuclear medicine, Radiotherapy and Medical oncology, Department of Urology, University Hospital "Alexandrovska", Clinic of Nuclear medicine, Clinic of Urology 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia
RESULTS:

100 patients with histologically verified newly diagnosed prostate carcinoma who underwent pretherapeutic Ga-68 PSMA PET/CT in the Department of Nuclear Medicine for one-year period were studied. The mean age of the studied patients was 64 years. Patients provided information on baseline PSA, Gleason score, ISUP grade, cT-stage, data from previous imaging studies, and other clinically relevant information. Patients were grouped into three risk groups according to the biopsy data (Gleason score, ISUP grade), initial PSA value, cT-stage, with 56% of them falling into the high-risk group, 30% into the medium-risk group, and 14% into the high-risk group. Pathological accumulation of PSMA in the primary tumor was found in 96% of patients. Metastatic lesions with increased PSMA uptae were identified in 24/50 patients (48%) with a mean SUVmax value of 16.8. All patients in the low-risk group (3/3) were diagnosed with localized disease in the prostate gland, with no evidence of locoregional dissemination. In the intermediate risk group, locoregional lymph nodes were detected in 20% of the patients (6/36), as well as PSMA-positive bone lesions also in 20% of them (6/36), and in 27 of the patients (75%) there was no locoregional and distant dissemination. PSMA PET/CT resulted in a change in therapeutic approach from the initial

treatment plan (based on conventional imaging methods) in 29/100 (29%) patients, of which 21 (72%) were in the high-risk group, 15% of high-risk patients switched from radical to palliative treatment, in another 15% the results of the hybrid method led to a modification in the volume of surgery performed or the radiotherapy plan. In conclusion Ga-68 PSMA PET/CT demonstrates promising results in the initial staging of prostate cancer patients, mainly in the high- and intermediate-risk groups. Better detection of metastatic lesions could lead to a correct refinement of the therapeutic approach in nearly one-third of patients.

Scientific publications and presentations:

- V. Hadzhyska. Should we apply PSMA PET/CT for initial staging of prostate carcinoma. National Symposium on Urology and Endourology, Sandanski, June 9-10, 2022; p.
- G. Gaidarov, V. Hadzhiyska, E. Rabineva, M. Ilcheva, E. Raycheva, P. Nikolova, K. Mladenov. The role of 68 Ga PSMA PET/CT for initial staging of patients with prostate carcinoma-results of a single-center two-year study. National Symposium on Urology and Endourology, Sandanski, June 9-10, 2022, p.
- G. Gaidarov. The role of 68Ga-PSMA PET/CT for initial staging of patients with prostate carcinoma. XVI National Congress of Urology. Golden Sands Resort, September 22-24, 2022.
- G. Gaidarov. The role of 68Ga-PSMA PET/CT for initial staging of prostate carcinoma patients before radical treatment - initial results of a single-center study. Varna Days of Nuclear Medicine, Varna, June 2-3, 2023.

Научно направление: Молекулярна биология и генетика; Сърдечно-съдова система

Договор № Д-172/14.06.2022 г. Генетични аспекти на дилатативната кардиомиопатия при български пациенти

Водещ изследовател: Проф. д-р Кирил Карамфилов Карамфилов, дм

Членове на изследователския екип:

- Д-р Теодора Иванова Янева-Сиракова, дм – главен асистент, Аджибадем сити клиник Сърдечно-съдов център, Клиника по вътрешни болести, кардиология, ангиология и неврология
- Д-р Моника Иванова Шумкова, дм – главен асистент, МУ София, МФ, Катедра вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, Клиника по кардиология
- Проф. Радка Петрова Кънева, дб – професор, МУ София, МФ, Катедра Медицинска хибия и биохимия, ЦММ
- Проф. д-р Добрин Йотков Василев, дм – професор, РУ „Ангел Кънчев“, Факултет обществено здраве.
- Дарина Людмилова Качакова – Йорданова, дг – асистент, МУ София, МФ, Катедра медицинска химия и биохимия, ЦММ
- Радосвета Димитрова Божилова, дб - МУ София, МФ, Катедра медицинска химия и биохимия, ЦММ
- Мартин Маринов Георгиев - МУ София, МФ, Катедра медицинска химия и биохимия, ЦММ
- Доц. д-р Рая Стефанова Иванова, дм - МУ София, МФ, Катедра вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, Клиника по кардиология

Базова организация: МУ - София, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, Клиника по кардиология, Медицински университет София, Медицински факултет, Катедра Вътрешни болести

Адрес за контакти: УМБАЛ „Алескандровска“ ЕАД, Клиника по кардиология, ул. Г. Софийски 1 – проф. д-р Кирил Карамфилов, дм; +359 889070709, teodora.yaneva@gmail.com

РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Изясняването на генетичните аспекти на дилатативната кардиомиопатия (ДКМ) е важно по две основни причини: 1. съществува фенотипно и клинично припокриване между различните кардиомиопатии с ДКМ - по този начин може да се предположи, че ДКМ може да бъде краен фенотип; 2. генетичната предразположеност към ДКМ може да направи миокарда чувствителен към различни екзогенни фактори като инфекции, алкохол, токсини и др.

Методи: Споделяме резултатите от Next Gene секвенирането на 10 пациенти с ДКМ. Те бяха на различна възраст, като изискването за включване беше да нямат коронарна или хипертонична болест, както и клинични прояви на ДКМ от възраст преди 50 г. Биоинформатичният анализ на данните беше извършен със съответния протокол на сървър на Dragen, както и с VarSeq (Goldenhelix) за всички NGS (новогенерационно секвениране) данни.

Резултати: Тази серия от случаи на източно европейски пациенти с ДКМ е представена с мутации в гените TTN, TTN-AS1, SCN5A, RYR2, DSG2, DSG2-AS1, FLNC, LAMA4, ACTN2, GATA6, DMD. Всички тези гени са отговорни за структурни саркомерни, ядрени протеини или йонни транспортери. Те се срещат често и при аритмогенна деснокамерна дисплазия, хипертрофична кардиомиопатия, мускулна дистрофия и синдром на Бругада. Търсенето в Omim и ClinVar ги открива като VUS или слабо патогенни и само мутация в TTN като вероятно патогенна. Въпреки това натрупването на данни за генетичните аспекти на кардиомиопатиите е важно. Ехокардиографската фракция на изтласкване на пациентите вариране в зависимост от медикаментозното лечение и не можеше да се използва като водеща при оценката на риска при тях.

Заключение: Доколкото фракцията на изтласкване и левокамерната морфология са модифицируеми фактори, необходимо е да има по-специфичен начин за оценка на присъщия риск при нашите кардиологични пациенти с ДКМ. NGS може да предостави необходимата информация, но трябва да натрупаме клинични и генетични данни, за да направим специфични профили на риска от кардиомиопатия.

Научни публикации и прояви:

- Yaneva-Sirakova T, Tzveova R, Shumkova R, Kaneva R, Vassilev D, Karamfiloff K. Case series of dilated cardiomyopathy studied with whole genome sequencing. Journal of Hypertension. 2023; 41(Supple 3): p e229. (IF)
- Янева-Сиракова Т, Шумкова М, Кънева Р, Карамфилов К, Михова К, Василев Д. Дилатативна кардиомиопатия – съвременен поглед върху значението на генетичната предиспозиция. Сърдечно-съдови заболявания. 2022; 53: 1.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular Biology and genetics, Cardio-vascular system

<u>Contract Nr. D-172/14.06.2022</u> Genetic aspects of dilatative cardiomyopathy in Bulgarian patients

Leading researcher: Prof. d-r Kiril Karamfiloff Karamfiloff, MD, PhD

Research team:

- D-r Teodora Ivanova Yaneva-Sirakova, MD, PhD, Senior assist. prof, Acibadem City Clinic, Cardiovascular Center, Clinic of Internal medicine, Cardiology, Angiology and Neurology.

- D-r Monica Ivanova Shumkova, MD, PHD - senior assist. prof., Medical University Sofia, Bulgaria, Department of Internal medicine, UMHAT "Alexandrovska". Cardiology clinic
- Prof. Radka Petrova Kaneva, PhD – professor, Medical University Sofia, Department of Clinical Chemistry and biochemistry, Molecular Medicine Center.
- Prof. d-r Dobrin Iotkov Vassilev, MD, PhD – professor, University of Ruse "Angel Kanchev: Department of Health care.
- Darina Ljudmilova Kachakova-Jordanova, PhD - assistant, Medical University Sofia, Department of Clinical Chemistry and biochemistry, Molecular Medicine Center
- Radosveta Dimitrova Bojilova, PhD, Medical University Sofia, Department of Clinical Chemistry and biochemistry, Molecular Medicine Center
- Martin Marinov Georgiev - Medical University Sofia, Department of Clinical Chemistry and biochemistry, Molecular Medicine Center
- Assoc prof. dr Raia Stefanova Ivanova, MD, PhD, assost. prof., Medical University Sofia, Bulgaria, Department of Internal medicine, UMHAT "Alexandrovska". Cardiology clinic

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, University Hospital Alexandrovska, Cardiology clinic

RESULTS:

Background and objective: The explanation of the genetic aspects of dilatative cardiomyopathy (DCM) is important for at least two major reasons: 1. there is a phenotypic and clinical overlap between the various cardiomyopathies with DCM - thus it might be suggested DCM may be an end phenotype; 2. genetic predisposition to DCM might render the myocardium susceptible to various exogenous factors such as infections, alcohol, toxins, etc.

Methods: We share the results from the Next Gene sequencing of 10 patients with DCM. They were of various ages, with the inclusion requirement to be without coronary or hypertensive disease, and clinical manifestations of the DCM from yearly age (below 50 years). Bioinformatics analysis of the data was done with the appropriate protocol on a Dragen server, as well as VarSeq (Goldenhelix) for all NGS data.

Results: This case series of Caucasian patients with DCM presented with mutations in TTN, TTN-AS1, SCN5A, RYR2, DSG2, DSG2-AS1, FLNC, LAMA4, ACTN2, GATA6, DMD genes. All these genes are responsible for structural sarcomere, nucleus proteins or ion transporters. They are common also in arrhythmogenic right ventricular dysplasia, hypertrophic cardiomyopathy, muscular dystrophy and Brugada syndrome. Omim and ClinVar search found them as VUS or weak pathogenic and only a mutation in TTN as likely pathogenic. Nevertheless, the cumulation of data for the genetic aspects of cardiomyopathies is important. The echocardiographic ejection fraction of the patients varied with the medical treatment and could not be used as guiding in their risk assessment.

Conclusions: As far as the ejection fraction and left ventricular morphology are modifiable factors, we need a more specific way to assess the inherent risk in our cardiac patients. NGS might provide the necessary information, but we need to accumulate clinical and genetic data to make specific cardiomyopathy risk profiles. These risk profiles should be based on genetic analysis and not on ejection fraction or other morphological criteria, as we have cardiomyopathies' overlap.

Scientific publications and presentations:

- Yaneva-Sirakova T, Tzveova R, Shumkova R, Kaneva R, Vassilev D, Karamfiloff K. Case series of dilated cardiomyopathy studied with whole genome sequencing. Journal of Hypertension. 2023; 41(Supple 3): p e229. (IF)
- Yaneva-Sirakova T, Shumkova M, Kaneva R, Karamfiloff K, Mihova K, Vassilev D. Dilatative cardiomyopathy – a contemporary view on the genetic predisposition. Cardiovascular Diseases. 2022; 53: 1

Научно направление: Детски болести

Договор № Д-173/14.06.2022 г. Серумно ниво на sRAGE (Soluble Receptor for Advanced End Products) при деца с бронхообструктивни прояви - бронхиолит и астма

Водещ изследовател: Гл. асистент д-р Сирма Милева Димитрова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Гергана Стоянова Петрова, дм, МФ, Катедра по педиатрия, УМБАЛ „Александровска" ЕАД, Клиника по педиатрия
- Доц. д-р Снежана Михайлова Кандиларова, дм, МФ, Катедра по клинична имунология, УМБАЛ „Александровска" ЕАД, Клиника по клинична имунология
- Доц. д-р Венелин Александров Алексиев, дм, МФ, Катедра по ортопедия и травматология, СБАЛО „Проф. Бойчо Бойчев", Клиника по детска ортопедия

Базова организация: МУ - София, МФ, Катедра по педиатрия, УМБАЛ „Александровска" ЕАД, Клиника по педиатрия

Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, гр. София, 1431, +359 2 9230 359

РЕЗУЛТАТИ:

Разтворимата форма на рецепторът за крайни продукти на напредналото гликиране (sRAGE) е като маркер, така и участник в патофизиологията на редица белодробни заболявания. Целта на настоящия труд бе да оцени информативната стойност на sRAGE като диагностичен биомаркер за ранна белодробна увреда при най-честите респираторни заболявания в детска възраст.

Методи: Проучването обхвана 185 деца на възраст от 2м до 17 години, хоспитализирани в Клиника по Педиатрия, УМБАЛ Александровска, с остра респираторна симптоматика, разделени по нозологични единици, както следва – бронхиолит – първи епизод на бронхиална обструкция до 2 г. възраст, два пристъпа до 2 г. възраст; рецидивиращи бронхообструктивни прояви, дефинирани като ≥ 3 епизода до 3 г. възраст; диагностицирана астма при деца над 5 години; пневмония с консолидация; муковисцидоза и здрава контролна група. Беше снета подробна анамнеза, физикален преглед, кръвна проба и торакална ехография. Серумната концентрация на sRAGE бе изследвана по методологията ELISA.

Резултати: Отчетохме понижена концентрация на sRAGE при децата с фамилна анамнеза за астма (p=0.04) и с тежест на бронхиалната обструкция налагаща кислородолечение (p=0.002). Налице бе значителна обратна възрастова корелация – sRAGE в серума намалява с възрастта (p=0,005) и след 12-месечна възраст остава същата. Децата с астма и рецидивиращи бронхообструктивни прояви в кърмачска възраст са свързани с най-ниските нива на sRAGE– два пъти по-ниски от контролите (589.44 vs. 1071.28pg/mL, p=0,001) и статистически значимо понижени спрямо първи епизод на бронхиална обструкция (589.44 vs.911.50 pg/mL, p=0.05). Изводи: Децата с по-нисък sRAGE са предразположени към по-тежка клинична картина и риск от повтарящи се бронхообструктини прояви поради дефицит на противовъзпалителния му ефект.

Научни публикации и прояви:

- Милева С., Михайлова С., Петрова Г. Разтворимата форма на рецепторът за крайни продукти на напредналото гликиране (sRAGE)- маркер за белодробни заболявания. Наука пулмология
- Милева С., Костова П., Михайлова С. Петрова Г. Разтворимата форма на рецепторът за крайни продукти на напредналото гликиране (sRAGE), възможен маркер за оценка

на тежест и риск от рецидивиращи бронхообструктивни прояви в детска възраст. XXIV-та Национална конференция за педиатри и ОПЛ с международно участие „Децата на България“. 05-07 май 2023г., Слънчев бряг. Първа награда за Постер.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Diseases of Childhood

Contract Nr. D-173/14.06.2022 SERUM LEVEL OF SRAGE (SOLUBLE RECEPTOR FOR ADVANCED END PRODUCTS) IN CHILDREN WITH WHEEZING MANIFESTATIONS - BRONCHIOLITIS AND ASTHMA

Leading researcher Sirma Mileva Dimitrova MD, PhD

Research team:

- Assoc. Professor Gergana Stoyanova Petrova MD, PhD- Department of Pediatrics, University Hospital "Alexandrovska"
- Assoc. Professor Snejana Michailova Kandilarova MD, PhD- Department of Clinical Immunology, University Hospital "Alexandrovska"
- Assoc. Professor Venelin Alexandrov Alexiev MD, PhD- Department of Orthopedics and Traumatology, University Hospital “Prof. Boicho Boichev”

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, University Hospital "Alexandrovska", 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Background. The soluble form of the receptor for advanced glycation end products (sRAGE) is both a marker and a participant in the pathophysiology of a number of lung diseases. The present study evaluates the value of sRAGE as a biomarker for early lung damage in the most common pediatric pulmonary diseases.

Methods. In this study were enrolled 185 children – 2 mo to 17 years old, hospitalized in the Pediatric Clinic, Aleksandrovska, with acute respiratory symptoms, divided according to etiology, as follows – bronchiolitis – the first episode of wheezing up to 2 years, two episodes of wheezing up to 2 years of age, recurrent wheezers defined as ≥ 3 episodes up to 3 years of age, asthma in children over 5 years, pneumonia with consolidation, cystic fibrosis, and a control group. An anamnesis, physical examination, blood sample, and thoracic ultrasound were performed. The serum concentration of sRAGE was investigated by ELISA methodology.

Results. We detected decreased sRAGE concentration in children with a family history of asthma (p=0.04) and severe obstruction with the necessity of oxygen supplementation (p=0.002). There was a significant inverse age correlation – sRAGE in serum decline with age (p=0.005) and after 12 months of age, it remains the same. Children with asthma and recurrent wheezing have been associated with the lowest levels of sRAGE – twice lower than the controls (589.44 vs. 1071.28pg/mL, p=0.001) and statistically significantly decreased compared to a first episode of wheezing (589.44 vs. 911.50 pg/mL, p=0.05).

Conclusions. Children with lower sRAGE are prone to more severe clinical presentation and the risk for recurrent wheezing due to a deficiency in its anti-inflammatory effect.

Scientific publications and presentations:

- Mileva S., Mihailova S., Petrova G. The soluble form of the receptor for advanced glycation end products (sRAGE) - a marker for lung diseases. Science pulmonology
- Mileva S., Kostova P., Mihailova S. Petrova G. The soluble form of the receptor for advanced glycation end products (sRAGE), a possible marker for assessing the severity and

risk of recurrent wheezing in childhood. XXIV National Conference of Pediatricians and General Practitioners. Sunny beach, 05-06 May 2023. Poster

Научно направление: Ендокринни жлези; Имунна система; Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-174/14.06.2022 г. Асоциация между модулатори на действието на IL-18 и метаболитни и инфламаторни маркери при пациенти с предиабет, захарен диабет тип 2 и захарен диабет тип LADA

Водещ изследовател: Професор д-р Здравко Асенов Каменов, дмн

Членове на изследователския екип:

- Д-р Емануела Цветкова Захариева, дм
- Доц. д-р Антоанета Трифонова Гатева, дмн, МФ, Катедра вътрешни болести
- Доц. д-р Вера Начева Карамфилова, дм, МФ, Катедра вътрешни болести
- Д-р Явор Сашов Асьов, дм, МФ, Катедра вътрешни болести

Базова организация: София, МФ, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска" ЕАД, Клиника по ендокринология и болести на обмяната
Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел. +359 2 9230 346
РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото изследване беше да се потърси връзка между нивото модулатори на IL-18 медиирания имунен отговор като IL-18 свързващ проотеин (IL-18BP), разтворимите фракции на IL-18 рецептор 1 (IL-18R1) и IL-37 при пациенти с предиабет, захарен диабет тип 2 (ЗД2), латентен автоимунен диабет (LADA) и здрави контроли с метаболитни и инфламаторни показатели, както и налични хронични диабетни усложнения. В проекта бяха включени общо 185 души, от които 72 пациента със захарен диабет тип 2, 20 пациента с латентен автоимунен диабет, 45 души с предиабетно състояние и 48 здрави контроли. При тях предварително са оценени метаболитния статус и ниво на IL-1beta, TNF alfa, IL-18, IL-6, С- реактивен протеин (CRP). IL-18BP, IL-18R1, IL-37 бяха изследвани по чрез ELISA, но резултатите за IL-37 не позволиха статистическа обработка. Наблюдавахме значително повишено ниво на IL-18BP при двете диабетни групи спрямо останалите участници, като концентрацията им корелира положително с гликемията. IL-18BP и IL-18R1 корелират положително с теглото, липидни показатели. Макар и да не се различават значително при диагностициран метаболитен синдром, констатирахме корелации с IL-6, IL-1beta и hs-CRP, повишени в рамките на хронично субклинично възпаление при висцералното затлъстяване. Не се констатира зависимост на IL-18BP и IL-18R1 с измерения при диабетици neuropathy disability score като оценка за налична диабетна полиневропатия, но отчетохме по-ниска стойност на IL-18R1 от статистическа значимост сред лицата с диабетна ретинопатия. Наблюдавахме понижение на IL-18BP и IL-18R1 при по-висока степен хронично бъбречно заболяване в общата популация и лицата с предиабет. Въпреки, че не се потвърдиха сред диабетици, тези резултати поставят въпроса за риска от прогресия на микросъдовите усложнения на диабета с намаленото ниво на двата показателя в качеството им на тези регулатори на имунния отговор. Наблюдаваните зависимости предполагат разгръщане на проблема с оглед бъдещи прогностични и терапевтични приложения.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Endocrine glands; Immune system; Molecular Biology and Genetics

Contract Nr. D-174/14.06.2022 Association of IL-18 action modulators and metabolic and inflammatory markers in patients with prediabetes, type 2 diabetes and LADA
Leading researcher: Prof. Zdravko Asenov Kamenov, PhD, DSci
Research team:

- D-r Emanuela Tsvetkova Zaharieva, MD, PhD
- Assoc. Prof. Antoaneta Trifonova Gateva, MD, PhD, DSci- Dept. of Internal Medicine
- Assoc. Prof. Vera Nacheva Karamfilova, MD, PhD - Dept. of Internal Medicine
- Assist. Prof. d-r Yavor Sashov Assyov, MD, PhD, Dept. of Internal Medicine

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine , University Hospital "Alexandrovska", Clinic of Endocrinology, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia
RESULTS:

The aim of the study was to research a possible association of modulators of the IL-18 mediated immune response, such as IL-18 binding protein (IL-18BP), soluble fractions of IL-18 Receptor 1 (IL-18R1) and IL-37 in prediabetes, Type 2 diabetes (T2D) and latent autoimmune diabetes (LADA) with metabolic and inflammatory markers and chronic diabetic complications. Totally 185 people were recruited – 72 with T2D, 20 with LADA, 45 with prediabetes and 48 controls subjects. All of them have previously been evaluated for metabolic control and have had IL-1beta, TNF alfa, IL-18, IL-6, C-reactive protein (CRP) measured. The IL-18BP, IL-18R1, IL-37 serum concentrations were analysed with ELISA, but the results for IL-37 did not allow statistic evaluation. An increased level of IL-18BP in both diabetic groups compared to the rest of the participants was observed. Its concentration correlates positively with glycemia. Levels of IL-18BP and IL-18R1 correlate with weight and lipid parameters. Though they do not differ significantly in patients with metabolic syndrome, we found associations with IL-6, IL-1beta and CRP that are elevated in chronic subclinical inflammatory state of visceral obesity. IL-18BP and IL-18R1 levels were not associated with the neuropathy disability score used to assess diabetic neuropathy but diabetic retinopathy was associated with a slightly lower, yet significant reduction of IL-18R1. A lower IL-18BP and IL-18R1 concentrations were observed in higher stages of chronic kidney disease in the whole group of participants and prediabetic ones. Though not seen in diabetic patients, such a result indicates the need to evaluate the markers' role in diabetic microvascular complications as they are known regulators of the immune response. The associations described within the project are the basis for a more profound analysis with future prognostic and therapeutic applications.

Научно направление: Хирургия

Договор № Д-175/14.06.2022 г. Проучване върху използването на интраоперативна микроангиография с индоцианин грийн за превенция на анастомозна инсуфициенция при лапароскопска хирургия на колоректален карцином

Водещ изследовател: Доц. д-р Манол Бонев, Соколов, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Свилен Иванов Маслянков, дм, УМБАЛ "Александровска" ЕАД, София
- Доц. д-р Светослв Йорданов Тошев, дм, УМБАЛ "Александровска" ЕАД, София
- Д-р Петър Ангелов Грибнев, дм, УМБАЛ "Александровска" ЕАД, София
- Д-р Васил Маринов Павлов, дм, УМБАЛ "Александровска" ЕАД, София
- Д-р Антон Господинов Койчев, дм, УМБАЛ "Александровска" ЕАД, София
- Д-р Светлана Ясенова Шумарова, дм, УМБАЛ "Александровска" ЕАД, София

- Д-р Илия Феодоров Фидошев, УМБАЛ ”Александровска” ЕАД, София
- Д-р Николай Стоянова Кътев, дм, УМБАЛ ”Александровска” ЕАД, София
- Д-р Веселин Илинов Илинов, УМБАЛ ”Александровска” ЕАД, София
- Д-р Ния Петрова Петрова, УМБАЛ ”Александровска” ЕАД, София
- Проф. д-р Добромир Димитров Димитров, дм, Клиника по Онкологична хирургия към УМБАЛ ”Д-р Г. Странски” ЕАД, Плевен, Ректор на МУ – Плевен
- Д-р Цанко Ивеинов Йоцов, дм, Клиника по Онкологична хирургия към УМБАЛ ”Д-р Г. Странски” ЕАД, Плевен, Катедра „сестрински хирургични грижи”, Факултет „Медицина“ на МУ – Плевен, МУ - Плевен
- Доц. д-р Весела Иванова Карамишева, дм; Втора гинекологична клиника по Урогинекология; СБАЛАГ ”Майчин дом” ЕАД – София, МУ – София
- Д-р Ангел Николаев Арабаджиев, дм, УМБАЛ ”Александровска” ЕАД, София

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет; Катедра по хирургия; УМБАЛ ”Александровска” ЕАД, Клиника по хирургия

Адрес за контакти: ул. Георги Софийски 1, София, 1431, тел. +359 2 9230 540

РЕЗУЛТАТИ:

С отпуснатите от МУ-София финансови средства по одобрения проект в размер на общо 6 480,00лв. бяха закупени, чрез базовата организация – УМБАЛ ”Александровска” ЕАД, общо 10 (десет) бр. флакони – Verdye ICG 5mg/ml, фл 50mg. 10 ml. – интравенозно интраоперативно прилагано контрастно вещество при лапароскопски оперативни интервенции на 12 пациента с колоректален карцином (два от флаконите бяха използвани при четирима последователни пациенти през 72 часа). Фирмата-вносител на контраста обяви възможност за внос/закупуване от чуждестранен производител само на количества, кратни на 10 бр. флакони, поради което остатъка от сумата за незакупените два флакона бе върнат на МУ-София. От изследваната кохорта – двама пациента са с реализирана десностранна разширена хемиколектомия; 4 с левостранна хемиколектомия (две разширени) и шестима с предна резекция на ректума - ниска или ултраниска. Целта на изследването бе интраопертивно флуоресцентно визуализиране на микроперфузията в зоните на интерес – мястото на проксимална транссекция на колона преди осъществяване на резекцията, както и състоянието на кръвна микроциркулация в сегментите на формираната анастомоза - след резекцията и отстраняването на спесимена, съдържащ тумора и регионалните лимфни възли. При нито един от включените в кохортата 12 пациенти не бе регистрирана инсуфициенция на анастомозата в ранния следоперативен период. При трима от пациентите първоначално маркираната локация на транссекция – проксимална резекционна линия, бе коригирано с изместване в проксимална посока до видима адекватно васкуларизирана зона, след което бе осъществена резекция и последваща илео-колична или коло-ректална анастомоза. Интраоперативното изследване е документирано със снимки и видеоматериал. Резултатите от проучването, макар и на недостатъчен, за висококачествена статистическа обработка на данни и определяне на статистическа зависимост, брой изследвани пациенти показва, че използването на флуоресцентна микроангиография при миниинвазивното оперативно лечение на колоректалния карцином има съществен протективен ефект върху потенциално животозастрашаващо усложнение – инсуфициенция на илео-колична или коло-ректална анастомоза.

Участниците в изследваната кохорта са включени в материал от успешно защитен дисертационен труд от един от докторантите - участници в екипа. Част от тези пациенти са включени в изследвана група на публикация с Impact Factor, реализирана от членове на изследователския екип. Очаква се одобрение от ръководството н базовата организация за закупуване (със собствени средства) на допълнителни количества контрастно вещество за продължаване на изследванто и разширяване на диапазона от научни ефекти.

Научни публикации и прояви:

- Maslyankov, Sv, Popov Ts, Yotsov T, Sokolov M. ICG-guided laparoscopic surgery in GIT malignancies – initial experience. European Colorectal Congress, 28 Nov – 1 Dec 2022, St. Gallen, Switzerland, www.colorectalsurgery.eu
- Yotsov Ts. RESEARCH ON THE ROLE OF INTRAOPERATIVE FLUORESCENT ANGIOGRAPHY IN MINIMALLY INVASIVE COLORECTAL SURGERY, PhD thesis. Pleven, 2023
- ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОНС „ДОКТОР“
  НА Д-Р ЦАНКО ИВЕЛИНОВ ЙОЦОВ – докторант, член на изследователския екип по насточщия научен проект – външен за МУ-София, по конкурс за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Обща и оперативна хирургия“ към катедра „Сестрински хирургични грижи”, Факултет „Медицина“ на МУ – Плевен – успешна публична защита на 28.04.2023г. – рецензент в научното жури – водещият изследовател в настоящия научен проект – Доц. д-р Манол Соколов, дм

  Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Surgery
Contract Nr. D-175/14.06.2022 A RESEARCH ON THE USE OF INTRAOPERATIVE INDOCYANINE GREEN MICROANGIOGRAPHY FOR THE PREVENTION OF ANASTOMOTIC LEAKAGE IN LAPAROSCOPIC SURGERY FOR COLORECTAL CARCINOMA
Leading researcher Assoc. Prof. Dr. Manol Bonev, Sokolov, MD, PhD, FEBC (EBSQ)
Research team:

- Assoc. Prof. Dr. Svilen Ivanov Maslyankov, MD, PhD, University Hospital "Alexandrovska", Sofia
- Assoc. Prof. Dr. Svetoslav Yordanov Toshev, MD, PhD, University Hospital "Alexandrovska", Sofia
- Dr. Petar Angelov Gribnev, MD, PhD, University Hospital "Alexandrovska", Sofia
- Dr. Vasil Marinov Pavlov, MD, PhD, University Hospital "Alexandrovska", Sofia
- Dr. Anton Gospodinov Koychev, MD, PhD, University Hospital "Alexandrovska", Sofia
- Dr. Svetlana Yasenova Shumarova, MD, PhD, University Hospital "Alexandrovska", Sofia
- Dr. Iliya Feodorov Fidoshev, MD, University Hospital "Alexandrovska", Sofia
- Dr. Nikolay Stoyanova Katev, MD, PhD, University Hospital "Alexandrovska", Sofia
- Dr. Veselin Ilinov Ilinov, MD, University Hospital "Alexandrovska", Sofia
- Dr. Nia Petrova Petrova, MD, University Hospital "Alexandrovska", Sofia
- Prof. Dr. Dobromir Dimitrov Dimitrov, MD, Clinic of Oncological Surgery at University Hospital "Dr. G. Stranski"-EAD, Pleven, Rector of MU – Pleven
- Dr. Tsanko Iveinov Yotsov, MD, Clinic of Oncological Surgery at University Hospital "Dr. G. Stranski"-EAD, Pleven, Department of "Nursing Surgical Care", Faculty of Medicine of MU – Pleven
- Assoc. Prof. Dr. Vesela Ivanova Karamisheva,MD, PhD, Second Gynecological Clinic of Urogynecology; University Hospital "Maichin dom" - Sofia, MU – Sofia
- Dr. Angel Nikolaev Arabadzhiev, MD, PhD, University Hospital "Alexandrovska", Sofia

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Surgery, Department of Surgery; University Hospital "Alexandrovska", Surgery Clinic
Contact address: 1 Georgi Sofiyski St., Sofia, 1431, phone: +359 2 9230 540
RESULTS:

With the financial resources allocated by MU-Sofia under the approved project in the amount of BGN 6,480.00 in total. a total of 10 (ten) pcs. vials – Verdye ICG 5mg/ml, fl 50mg. 10 ml. – intravenous intraoperatively administered contrast agent in laparoscopic operative

interventions were purchased and delivered for 12 patients with colorectal carcinoma (two of the vials were used in four consecutive patients during 72 hours). The company-importer of the contrast has announced the possibility of importing/purchasing from a foreign manufacturer only quantities in multiples of 10 pcs. vials, which is why the rest of the amount for the two unpurchased vials was returned to MU-Sofia. From the studied cohort - two patients had a right-sided extended hemicolectomy; 4 with left-sided hemicolectomy (two extended) and six with anterior rectal resection - low or ultralow. The aim of the study was intraoperative fluorescence visualization of the microperfusion in the areas of interest - the site of proximal transection of the colon before the resection, as well as the state of blood microcirculation in the segments of the formed anastomosis - after the resection and removal of the specimen containing the tumor and regional lymph nodes. None of the 12 patients included in the cohort had anastomotic insufficiency in the early postoperative period. In three of the patients, the initially marked transection location – proximal resection line – was corrected by shifting in the proximal direction to a visible adequately vascularized area, after which resection and subsequent ileo-colic or colorectal anastomosis were performed. The intraoperative examination was documented with photographs and video footage. The results of the study, although insufficient number of studied patients for high-quality statistical processing of data and determination of statistical dependence, shows that the use of fluorescence microangiography in the minimally invasive surgical treatment of colorectal carcinoma has a significant protective effect on a potentially life-threatening complication – anastomotic leakage in ileo-colic or colo-rectal anastomosis. The participants in the studied cohort are included in material from a successfully defended dissertation work by one of the doctoral students - participants in the team. Some of these patients were included in a study group of a publication with an Impact Factor implemented by members of the research team. Approval is awaited from the management of the base organization for the purchase (with own funds) of additional quantities of contrast material to continue the study and expand the range of scientific effects.

Scientific publications and presentations:

- Yotsov T, Karamanliev M, Maslyankov S, Iliev S, Ramadanov N, Dimitrov D. Mesenteric Vascular Evaluation with Pre-operative Multidetector Computed Tomographic Angiography and Intraoperative Indocyanine Green Angiography to Reduce Anastomotic Leaks after Minimally Invasive Surgery for Colorectal Cancer. JSLS. 2022 Jul-Sep;26(3):e2022.00022. doi: 10.4293/JSLS.2022.00022. PMID: 35967960; PMCID: PMC9355796.
- Maslyankov, Sv, Popov Ts, Yotsov T, Sokolov M. ICG-guided laparoscopic surgery in GIT malignancies – initial experience. European Colorectal Congress, 28 Nov – 1 Dec 2022, St. Gallen, Switzerland, www.colorectalsurgery.eu
- Yotsov Ts. RESEARCH ON THE ROLE OF INTRAOPERATIVE FLUORESCENT ANGIOGRAPHY IN MINIMALLY INVASIVE COLORECTAL SURGERY, PhD thesis. Pleven, 2023
- DISSERTATION THESIS FOR THE AWARD OF ONS "DOCTOR"
  TO DR. TSANKO IVELINOV YOTSOV - doctoral student, member of the research team for the current scientific project - external to Sofia University, in a competition for the acquisition of the educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty "General and Operative Surgery" at the "Nursing" Department surgical care", Faculty of Medicine of the MU - Pleven - successful public defense on 04/28/2023 - reviewer in the scientific jury - the leading researcher in the current scientific project - Assoc. Prof. Dr. Manol Sokolov, MD

Научно направление: Кръв. Кръвни болести; Детски болести; Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-177/14.06.2022 г. Клинични, имунологични и генотипни аспекти на хроничната имунна тромбоцитопения в континуума на вродени имунни дефицити в детска възраст

Водещ изследовател: Гл. асистент Атанас Митков Банчев, дм

Членове на изследователския екип:

- Професор Добрин Николов Константинов, дм, МУ-София, МФ, К-ра Педиатрия
- Доцент Боряна Емануилова Аврамова, дм, МУ-София, МФ, К-ра Педиатрия
- Проф. Гергана Петрова Стоянова, дм, МУ-София, МФ, К-ра Педиатрия
- Асистент Полина Йорданова Шахид, МУ-София, МФ, К-ра Педиатрия
- Гл.асистент Сирма Милева Димитрова, МУ-София, МФ, К-ра Педиатрия
- Гл.асистент Димитринка Събкова Митева, МУ-София, МФ, К-ра Педиатрия
- Вера Емилова Папочиева МУ-София, МФ, К-ра Педиатрия
- Доц. Стефан Найденов Найденов, МУ-София, МФ, К-ра Ортопедия и травматология
- Яна Ангелова Андонова, студент 5-курс, МФ, МУ-София.
- Проф. Таня Василева Стратева, дбн, МУ-София, МФ, К-ра Педиатрия
- Проф. Албена Първанова Тодорова – Георгиева, дбн, МУ-София, МФ, К-ра Педиатрия
- Гл. асистент Биляна Георгиева Георгиева, дм, МУ-София, МФ, К-ра Педиатрия
- Анна Карастанева, дм, Детска клиника, МУ-Грац, Австрия
- Асистент Мартин Абу Шахид, дм, МУ-София, МФ, К-ра Дерматология
- Гл.асистент Хасан Алиев Бурнусузов, дм, МУ-Пловдив, МФ, К-ра Педиатрия и Медицинска генетика.

Базова организация: МУ - София, МФ при МУ-София, К-ра Педиатрия, Клиника по детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“
Адрес за контакти: Експертен център редки доброкачествени хематологични заболявания, КДКХО, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, ул. „Бяло Море“ 8, София 1527, +359 883383202

РЕЗУЛТАТИ:

Имунната тромбоцитопения (ИТП), се характеризита с имунно-медиирано разрушаване на тромбоцитите. При деца, засегнати от ИТП, се наблюдава връзка между заболяването и първичен имунен дефицит (ПИД) в 8–10% от случаите. ПИД представляват вродени нарушения, причинени от дефекти в гените, участващи в развитието, функцията и регулирането на имунната система, което води не само до повишена чувствителност към инфекции, но също и до възпалителни, автоимунни, алергични, немалигнени лимфопролиферативни и неопластични прояви. ПИД, които най-често се свързват с ITP включват: общ вариабилен имунен дефицит, автоимунен лимфопролиферативен синдром, синдром на Wiskott-Aldrich и комбиниран имунодефицит. Свързаните с ПИД имунни цитопении се различават от спорадичните с късно начало, многолинейно участие, хронично/рецидивиращо протичане и тенденция към рефрактерност на лечението. Цел на настоящето изследване е са се открият клинични и лабораторни признаци на първични имунни дефицити при деца с хронична форма на ИТП чрез имунофенотипизиране, изследвания за хуморален имунитет и пълно геномно секвениране. Изследвани са 20 деца с хронична форма на имунна тромбоцитопения, техните родители, братя и сестри. Извършихме прицелно екзомно секвениране с генен панел За потвърждение на находките и

определяне произхода на мутациите е използвано секвениране по Sanger. Класифицирането на новооткритите варианти извършено съгласно критериите на ACMG.

При 15 от изследваните 20 индексни пациенти са открити генетични мутации в гените, отговорни за появата на вродени имунни дефицити. Откритите мутации са класифицирани в 7 групи според типа на имунния дефицит, който те обуславят. Голяма част от откритите мутации спадат към категорията VUS (вариант с неясна значимост). Въпрос на бъдеш анализ и допълнителни проучвания е да се уточни сигнификантността им за появата на хронична тромбоцитопения. Благодарение на изследването е започнато патогенетично лечение при двама пациенти.

Научни публикации и прояви:

- Банчев А, Симеонова С, Аврамова Б, Петрова Г, Костова П, Бурнусузов Х, Константинов Д. Хроничната имунна тромбоцитопения като проява на първични имунни дефицити в детска възраст. Педиатрия LXIII, 2023, 16-20, ISSN 0479-7876
- А. Банчев, П. Костова, С. Симеонова, В. Папочиева, С. Лесичкова, Д. Митева, Г. Петрова, Д. Константинов, Е. Наумова. Имуноглобулинова профилактика при дете с имунен дефицит и имунна тромбоцитопения. Годишна научна конференция по имунология, БАКИ, Декември 2022, София.

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Blood. Blood Diseases; Diseases of Chidhood; Molecular Biology and Genetics

<u>Contract Nr. D-177/14.06.2022</u> Clinical, immunological and genotypic aspects of chronic immune thrombocytopenia in the continuum of childhood congenital immune deficiencies

Leading researcher Ch. assistant Atanas Mitkov Banchev, PhD, MU-Sofia, Medical faculty, Department of Pediatrics

Research team:

- Professor Dobrin Nikolov Konstantinov, MD, MU-Sofia, Medical faculty, Department of Pediatrics
- Associate Professor Boryana Emanuilova Avramova, MD, MU-Sofia, Medical faculty, Department of Pediatrics
- Prof. Gergana Petrova Stoyanova, MD, MU-Sofia, Medical faculty, Department of Pediatrics
- Assistant Polina Yordanova Shahid MU-Sofia, Medical faculty, Department of Pediatrics
- Chief assistant Sirma Mileva Dimitrova MU-Sofia, Medical faculty, Department of Pediatrics
- Chief assistant Dimitrinka Sabkova Miteva MU-Sofia, Medical faculty, Department of Pediatrics
- Vera Emilova Papochieva MU-Sofia, Medical faculty, Department of Pediatrics
- Prof. Stefan Naydenov Naydenov MU-Sofia, Medical faculty, Department of Orthopedics and Traumatology
- Yana Angelova Andonova, 5th-year student, MU-Sofia, Medical faculty
- Prof. Tanya Vasileva Strateva, PhD, MU-Sofia, Medical faculty, Department of Biochemistry
- Prof. Albena Parvanova Todorova – Georgieva, PhD, MU-Sofia, Medical faculty, Departmentof Biochemistry
- Ch. assistant Bilyana Georgieva Georgieva, MD, MU-Sofia, Medical faculty, Department of Pediatrics
- Anna Karastaneva, MD, Children's Clinic, MU-Graz, Austria
- Assistant Martin Abu Shahid, MD, MU-Sofia, MF, Department of Dermatology

- Chief assistant Hasan Aliyev Burnusuzov, MD, MU-Plovdiv, Medical faculty, Department Pediatrics and Medical Genetics.

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of Pediatrics, Clinic of pediatric clinical hematology and oncology, UMBAL "Queen Joanna - ISUL"

RESULTS:

Immune thrombocytopenia (ITP) is characterized by immune-mediated destruction of platelets. In children affected by ITP, an association between the disease and primary immunodeficiency (PID) is observed in 8–10% of cases. PIDs are congenital disorders caused by defects in genes involved in the development, function and regulation of the immune system, leading not only to increased susceptibility to infections, but also to inflammatory, autoimmune, allergic, non-malignant lymphoproliferative and neoplastic manifestations. PIDs most commonly associated with ITP include: common variable immunodeficiency, autoimmune lymphoproliferative syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome, and combined immunodeficiency. PID-related immune cytopenias differ from sporadic ones in late onset, multilineage involvement, chronic/relapsing course, and a tendency toward treatment refractoriness. The aim of the present study is to detect clinical and laboratory signs of primary immune deficiencies in children with chronic ITP through immunophenotyping, humoral immunity studies and whole genome sequencing. 20 children with a chronic form of immune thrombocytopenia, their parents and siblings were investigated. We performed targeted exome sequencing with a gene panel. Sanger sequencing was used to confirm the findings and determine the origin of the mutations. Classification of newly discovered variants was performed according to ACMG criteria. In 15 of the 20 index patients examined, genetic mutations in the genes responsible for the occurrence of congenital immune deficiencies were found. The detected mutations are classified into 7 groups according to the type of immune deficiency they cause. A large proportion of the detected mutations fall into the VUS (variant of unclear significance) category. It is a matter of future analysis and further studies to clarify their significance for the occurrence of chronic thrombocytopenia. Thanks to the study, pathogenetic treatment was started in two patients.

Scientific publications and presentations:

- Banchev A, Simeonova S, Avramova B, Petrova G, Kostova P, Burnusuzov H, Konstantinov D. Chronic immune thrombocytopenia as a manifestation of primary immune deficiencies in childhood. Pediatrics LXIII, 2023, 16-20, ISSN 0479-7876
- A. Banchev, P. Kostova, S. Simeonova, V. Papochieva, S. Lesichkova, D. Miteva, G. Petrova, D. Konstantinov, E. Naumova. Immunoglobulin prophylaxis in a child with immune deficiency and immune thrombocytopenia. Annual Scientific Conference on Immunology, BAKI, December 2022, Sofia.

Научно направление: Ревматология; Имунна система

Договор № Д-178/14.06.2022 г ИЗСЛЕДВАНЕ НА МАРКЕРИ ЗА ГЕНЕТИЧНО ПРЕДРАЗПОЛОЖЕНИЕ КЪМ СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС

Водещ изследовател: Проф. д-р Симеон Валентинов Монов, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл.ас. д-р Валентина Симеонова Решкова, дм, доктор на науките, МФ, Катедра по ревматология, УМБАЛ ”Св. Иван Рилски”, Клиника по ревматология, ул „Урвич” 13, София 1612

- Проф.д-р Доброслав Станимиров Кюркчиев, дмн, МФ, Катедра по клинична имунология, УМБАЛ ”Св. Иван Рилски”, УМБАЛ ”Св. Иван Рилски”, Бул „Иван Гешов”15
- Емилия Иванова Златанова Лаборант УМБАЛ ”Св. Иван Рилски”, Клиника по ревматология, ул „Урвич” 13, София 1612

Базова организация: УМБАЛ ”Св. Иван Рилски”, Клиника по Ревматология, Катедра по Ревматология, Медицински факултет, София, ул. „Урвич” 13, София 1612

Адрес за контакти: Д-р Валентина Симеонова Решкова, дм, доктор на науките, Клиника по Ревматология, при УМБАЛ ”Св. Иван Рилски”, МУ-София, ул ” Урвич” 13, София 1612

РЕЗУЛТАТИ:

Цел на изследването: Да се проведе изследване на биомаркери за генетично предразположение към СЛЕ и да се установи връзката между лабораторните биомаркери и клиничната и имунологичната активност при болните със СЛЕ.

Използвани методи. Провеждане на анамнеза за протичането на СЛЕ, **о**ценка на активността на заболяването чрез индекс за активност – SLEDAI-2H (Systemic Lupus Erythematosus Disease Index), вземане на кръв за изследване на маркери и анализ в серум – Interleukin-1 – Receptor Antagonist Human, Human IL-6, Human Il-10, Human IL-15, Human sIL-2R, Thrombomodulin (CD141) Human, Anti-C1-q.

Резултати: Изследвани са 48 болни със СЛЕ (43 жени и 5 мъже) със средна оценка за активност на болестта по SLEDAI-2K 4,32 точки (min 0 max 12 точки) и 34 здрави лица / контроли (31 жени и 3 мъже на средна възраст 53 години). Основното болестно ангажиране включва артрит и кожно-лигавични прояви. Дванадесет от болните имат бъбречно ангажиране с протеинурия повече от 0,5 г/ 24 часа. Основната терапия за болестта на 28 от болните със СЛЕ е с хидроксихлорохин 200 до 400 мг дневно и метилпреднизолон дневно доза от 4 до 16 мг дневно. Резултатите от количественото определяне на Interleukin-1 – Receptor Antagonist Human показват концентрация от 738,2 pg/ml за болните със СЛЕ и 604,32 pg/ml за здравите лица. Концентрацията на Human IL-6 при болните със СЛЕ е статистически сигнификантно по-висока, сравнена със здравите лица - 2,71 pg/ml (min 0 max 16,32 pg/ml) спрямо 0,9 pg/ml (min 0 max 9,71 pg/ml) – $p<0,05$. Резултатите за концентрацията на Human Il-10 е 0 за здравите лица и средно 0,48 pg/ml за групата на болните със СЛЕ. Резултатите за концентрацията на Human IL-15 е 0 pg/ml, не се открива при болните със СЛЕ и здравите лица. Резултатите за концентрацията на Human sIL-2R е със средна стойност 11,7 ng/ml за групата на болните със СЛЕ и 8,9 ng/ml за контролната група, като нормалните стойности за тази концентрация е до 20 ng/ml. Резултатите за концентрацията на Thrombomodulin (CD141) Human е със средна стойност 1681,18 pg/ml за групата на болните със СЛЕ и 2706 pg/ml за контролната група, сигнификантна е разликата между двете групи $p<0,05$. Резултатите за концентрацията на Anti-C1-q е със средна стойност 37,5 U/ml за групата на болните със СЛЕ и 6,3 U/ml за контролната група, сигнификантна е разликата между двете групи $p<0,05$. Резултатът се счита за положителен при повече от 10 U/ml. Анализът на резултатите показва статистически сигнификантна разлика в резултатите за Human IL-6, Thrombomodulin (CD141) Human, Anti-C1-q. Няма разлика в концентрацията на Human Il-10, Human Il-15 и Human sIL-2R между болните със СЛЕ и здравите лица. **ИЗВОД:** Human IL-6, Thrombomodulin (CD141) Human, Anti-C1-q са чувствителни маркери и краен проукт на гени, които ги кодират. Те могат да се използват за генетична предиспозиция за развитието на СЛЕ при българската популация.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Rheumatology; Immune system

<u>Contract Nr. D-178/14.06.2022</u> Evaluation of biomarkers for genetic predisposition to systemic lupus erhythematodes

Leading researcher Prof. Simeon Valentinov Monov, PhD, MD

Research team:

- Valentina Reshkova, MD, PhD, DSc, Clinic of Rheumatology, UMHAT "St. Ivan Rilski", Departement of rheumatology, Medical University, Sofia, 13 Urvich Str., 1612 Sofia, Bulgaria
- Prf. Dobroslav Kjurkchiev, MD, PhD, DSc, UMHAT "St. Ivan Rilski", 15 str bul "ivan Geshov", Departement of immunology, Medical University, Sofia,
- Emilia Ivanova Zlatanova, laboratory, Clinic of Rheumatology, UMHAT "St. Ivan Rilski", Departement of rheumatology, Medical University, Sofia, 13 Urvich Str., 1612 Sofia, Bulgaria

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Rheumatology, "St. Ivan Rilski" Multiprofile University Hospital for Active Treatment, 13 Urvich Str. 1612 Sofia, Bulgaria

RESULTS:

Arm. The scope of the present clinical study is to be held research of biomarkers of genetic predisposition of SLE and to determine connection under laboratory biomarkers and clinical and immunological activity of the disease.

Metods: 1. Anamnesis and evaluation on history of SLE, age, gender. 2. Evaluation of the activity of the disease by SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Index). 3. Analysis of biomarkers in serum – Interleukin-1 – Receptor Antagonist Human, Human IL-6, Human Il-10, Human IL-15, Human sIL-2R, Thrombomodulin (CD141) Human, Anti-C1-q. 4. Analysis of laboratory and clinical results.

Results. In the present study were included 48 patients with SLE (43 women and 5 men) age 53 years ± with 4,32 points (min 0 max 12 points) of activity of SLE be SLEDAI-2K and 34 healthy controls (31 women and 3 men). Clinical symptoms include arthritis and skin damage. Twelve patient have renal damage with proteinuria more than 0,5 g/ 24 h. Patients are treated with hydroxychloroquine 200-400 mg/ daily (28 patients). The dose of corticosteroide is 4 – 16 mg / daily. The result of quantitatively determination of Interleukin-1 – Receptor Antagonist Human in serum of patient with SLE is 738,2 pg/ml. The result in healthy controls is 604,32 pg/ml. The results is higher in patients with SLE. The result of quantitatively determination of Human IL-6 in patients with SLE is statistically significant higher 2,71 pg/ml (min 0 max 16,32 pg/ml) than healthy controls 0,9 pg/ml (min 0 max 9,71 pg/ml) – $p<0,05$. The result of quantitatively determination of Human Il-10 is 0 in healthy controls and 0,48 pg/ml in serum of patient with SLE. The result of quantitatively determination of Human IL-15 is 0 pg/ml in both groups. The result of quantitatively determination of Human sIL-2R in patients with SLE is not statistically significant higher 11,7 ng/ml than healthy controls 8,9 ng/ml. The normal mesure of Human sIL-2R in serum is up to 20 ng/ml. The result of quantitatively determination of Thrombomodulin (CD141) Human in serum of patient with SLE is 1681,18 pg/ml and 2706 pg/ml for healthy controls. The result of quantitatively determination of Anti-C1-q is 3,27 U/ml (min 0 max 37,5 U/ml). This is statistically significant higher than healthy controls - U/ml. The analysis of biomarkers in serum is statistically significant higher than healthy controls for Human IL-6. The result of quantitatively determination of Human IL-6 in patients with SLE is statistically significant higher than healthy controls. This is marker for autoimmune and inflamatory activity of the disease. The result of quantitatively determination of Interleukin-1 – Receptor Antagonist Human in serum of patient with SLE is higher than healthy controls. This marker is neutralised activity of Interleukin-1. Interleukin-1, an inflammatory cytokine, is considered to have diverse physiological functions and pathological significances and play an important role in health and disease, including SLE. The analysis of biomarkers in serum Human Il-10, Human Il-15 and Human sIL-2R is not statistically significant higher than healthy controls.

Conclusion. Human IL-6, Thrombomodulin (CD141) Human, Anti-C1-q are sensitivity markers and products for genetic function and predisposition in Bulgarian population with SLE.

Научно направление: Ревматология; Имунна система

Договор № Д–179/14.06.2022 г. Изследване на маркери за болестна активност при клиничната оценка на системен лупус еритематодес

Водещ изследовател: Гл.ас. д-р Валентина Симеонова Решкова, дм, доктор на науките

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Симеон Валентинов Монов, дм, МФ, Катедра по ревматология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски", Клиника по ревматология, ул „Урвич" 13, София 1612
- Проф. д-р Доброслав Станимиров Кюркчиев, дмн, МФ, Катедра по клинична имунология, УМБАЛ "Св. Иван Рилски", УМБАЛ "Св. Иван Рилски", бул. „Акад. Иван Гешов" 15
- Емилия Иванова Златанова, Лаборант УМБАЛ "Св. Иван Рилски", Клиника по ревматология, ул. „Урвич" 13, София 16129

Базова организация: УМБАЛ "Св. Иван Рилски", Клиника по Ревматология, Катедра по Ревматология, Медицински факултет, София, ул. "Урвич" 13, София 1612
Адрес за контакти: Д-р Валентина Симеонова Решкова, дм, доктор на науките, Клиника по Ревматология, при УМБАЛ "Св. Иван Рилски", МУ-София, ул. "Урвич" 13, София 1612
РЕЗУЛТАТИ:
Цел на изследването: Да се проведе изследване на биомаркери за болестна активност при СЛЕ и да се установи връзката между лабораторните биомаркери и клиничната и имунологичната активност при болните със СЛЕ.
Използвани методи. Провеждане на анамнеза за протичането на СЛЕ, оценка на активността на заболяването чрез индекс за активност – SLEDAI-2H (Systemic Lupus Erythematosus Disease Index), вземане на кръв за изследване на маркери и анализ в серум – Human IFN-gamma, Human IFN-alpha, Human sICAM-1, Human sVCAM-1, Human sIL-2R, TNF-R.
Резултати: Изследвани са 48 болни със СЛЕ (43 жени и 5 мъже на средна възраст 53 години) със средна оценка за активност на болестта по SLEDAI-2K 4,32 точки (min 0 max 12точки) и 34 здрави лица / контроли (31 жени и 3 мъже на средна възраст 53 години). Основното болестно ангажиране включва артрит и кожно-лигавични прояви. Дванадесет от болните имат бъбречно ангажиране с протеинуриа повече от 0,5 г/ 24 часа. Основната терапия за болестта на 28 от болните със СЛЕ е с хидроксихлорохин 200 до 400 мг дневно и метилпреднизолон дневно доза от 4 до 16 мг дневно. Резултатите от количественото определяне на Human IFN-gamma показват средна концентрация от 0,4 pg/ml за болните със СЛЕ и 0.32 pg/ml за здравите лица, $p>0,05$. Концентрацията на Human IFN-alpha при болните със СЛЕ е статистически сигнификантно по-висока, сравнена със здравите лица – 14,91 pg/ml (min 0 max 628,75 pg/ml) спрямо 7,94 pg/ml (min 0 max 218,95 pg/ml) – $p<0,05$. Резултатите за концентрацията на Human sVCAM-1 за групата на болните със СЛЕ е 1072 ng/ml (min 151 max 3072 ng/ml), а за здравите лица е средно 1740,5 ng/ml (min 373 max 849 ng/ml) – $p<0,05$. Резултатите за концентрацията на Human IL-12p40/ p70 е със средна стойност 157,61 pg/ml (min 0 pg/ml max 1231,94 pg/ml) за групата на болните със СЛЕ и 108,78 pg/ml (min 0 pg/ml max 401,4 pg/ml) за контролната група, сигнификантна е разликата между двете групи $p<0,05$. Анализът на резултатите показва статистически сигнификантна разлика в резултатите за Human IFN-alpha, Human sVCAM-1, Human IL-12 p40/ p70. Няма разлика в концентрацията на Human IFN-gamma, Human sICAM-1 и Human IL-12p40/ p70 между болните със СЛЕ и здравите лица. **Извод:** Human IFN-alpha, Human sVCAM-1, Human IL-12p40/ p70 са

чувствителни биомаркери за болестна активност при СЛЕ. Те могат да се използват за оценка на клиничното състояние на СЛЕ при българската популация.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Rheumatology; Immune system
Contract Nr. D-179/14.06.2022 Evaluation of biomarkers for clinical activity of systemic lupus erhythematodes
Leading researcher: Valentina Reshkova, MD, PhD, DSc
Research team:

- Prof Simeon Valentinov Monov, MD, PhD, Clinic of Rheumatology, UMHAT "St. Ivan Rilski", Departement of rheumatology, Medical University, Sofia, 13 Urvich Str., 1612 Sofia, Bulgaria
- Prof. Dobroslav Kjurkchiev, MD, PhD, DSc, UMHAT "St. Ivan Rilski", 15 str bul "ivan Geshov", Departement of immunology, Medical University, Sofia,
- Emilia Ivanova Zlatanova, laboratory, Clinic of Rheumatology, UMHAT "St. Ivan Rilski", Departement of rheumatology, Medical University, Sofia, 13 Urvich Str., 1612 Sofia, Bulgaria

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Rheumatology, "St. Ivan Rilski" Multiprofile University Hospital for Active Treatment, 13 Urvich Str. 1612 Sofia, Bulgaria
RESULTS:
Arm. The scope of the present clinical study is to be held research of biomarkers of genetic predisposition of SLE and to determine connection under laboratory biomarkers and clinical and immunological activity of the disease.
Metods: 1. Anamnesis and evaluation on history of SLE, age, gender. 2. Evaluation of the activity of the disease by SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Index). 3. Analysis of biomarkers in serum – Human IFN-gamma, Human IFN-alpha, Human sICAM-1, Human sVCAM-1, Human sIL-2R, TNF-R. 4. Analysis of laboratory and clinical results.
Results. In the present study were included 48 patients with SLE (43 women and 5 men) age 53 years ± with 4,32 points (min 0 max 12 points) of activity of SLE be SLEDAI-2K and 34 healthy controls (31 women and 3 men). Clinical symptoms include arthritis and skin damage. Twelve patient have renal damage with proteinuria more than 0,5 g/ 24 h. Patients are treated with hydroxychloroquine 200-400 mg/ daily (28 patients). The dose of corticosteroide is 4 – 16 mg / daily. The result of quantitatively determination of Human IFN-gamma in patients with SLE is not statistically significant higher 0,4 pg/ml (min 0 max 19,54 pg/ml) than healthy controls 0,32 pg/ml (min 0 max 7,44 pg/ml) – $p<0,05$. The result of quantitatively determination of Human IFN-alpha is 7,94 pg/ml (min 0 max 218,95 pg/ml) in healthy controls and 14,91 pg/ml (min 0 max 628,75 pg/ml) in serum of patient with SLE $p<0,05$.
The result of quantitatively determination of Human sVCAM-1 is 1072 ng/ml (min 151 max 3072 ng/ml) in patients with SLE and 1740,5 ng/ml (min 373 max 849 ng/ml)) in healthy controls – $p<0,05$. The result of quantitatively determination of Human IL-12p40/ p70) in serum of patient with SLE is157,61 pg/ml (min 0 pg/ml max 1231,94 pg/ml) and 108,78 pg/ml (min 0 pg/ml max 401,4 pg/ml) in healthy controls – $p<0,05$.
The analysis of biomarkers in serum is statistically significant higher than healthy controls for Human IFN-alpha, Human sVCAM-1, Human IL-12 p40/ p70. The analysis of biomarkers in serum of Human IFN-gamma, Human sICAM-1 и Human IL-12p40/ p70 is not statistically significant higher than healthy controls.
Conclusion. Human IFN-alpha, Human sVCAM-1, Human IL-12p40/ p70 are sensitivity markers and products for diverse physiological functions and pathological significances and play an important role in activity of the disease in Bulgarian population with SLE.

Научно направление: Бременност и фетално развитие; Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-181/14.06.2022 г. Оценка на риска за усложнения по време на бременност и раждане при жени с наднормено тегло и затлъстяване. МиРНК-и – потенциален биомаркер за усложнения по време на бременност

Водещ изследовател: Доцент д-р Весела Иванова Карамишева, „доктор“

Членове на изследователския екип:

- Доцент д-р Весела Иванова Карамишева, „доктор“ по медицина, лекар във Втора гинекологична клиника, ЦБАЛАГ „Майчин дом“; доцент в МУ-София, Катедра по Акушерство и гинекология, МФ,
- Професор д-р Савина Петрова Хаджидекова, „доктор“ по медицина; професор в МУ-София, Катедра по Медицинска генетика, МФ
- Гл. асистент д-р Виктория Лазарова Спасова, „доктор“ по медицина; гл. асистент в МУ-София, Катедра по Медицинска генетика, МФ
- Асистент д-р Лилия Иванова Колева, „доктор“ по обществено здраве, лекар в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов”, лекар в УМБАЛ „Софиямед“, асистент в МУ-София, ФОЗ, Катедра по здравни грижи
- Главен асистент д-р Олга Сергеевна Антонова, „доктор“ по биология; гл. асистент в МУ-София, Катедра по Медицинска генетика, МФ
- Главен асистент д-р Рада Георгиева Станева Цветкова, „доктор“ по биология; гл. асистент в МУ-София, Катедра по Медицинска генетика, МФ
- Професор д-р Венцислава Пенчева Пенчева-Генова, „доктор“ по медицина; професор в МУ-София, Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести; лекар в КПВБ-УМБАЛ „Александровска”
- Професор д-р Иван Атанасов Костов, „доктор“ по медицина; лекар в СБАЛАГ „Майчин дом“, професор в Катедра по Акушерство и гинекология, МУ-София
- Професор д-р Милен Венциславов Димитров, „доктор“ по фармация; професор в МУ-София, Катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“
- Доцент д-р Манол Бонев Соколов, „доктор“ по медицина; доцент в МУ-София, Катедра по хирургия; лекар в УМБАЛ “Александровска“
- Д-р Михаил Бориславов Ганев - асистент в МУ-София, Катедра по Медицинска генетика
- Зора Акрам Хамуде, „доктор“ по биология, биолог в Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда
- Блага Борисова Рукова-Кунчева, „доктор“ по биология; биолог към МУ-София, Катедра по Медицинска генетика
- Главен асистент д-р Диана Миткова Христова, „доктор“ по медицина; главен асистент в МУ-София, НЦЗПБ Отдел Имунология
- Гл. ас. д-р Станислава Георгиева Хитрова-Николова, дм, - лекар в Клиника по Неонатология, СБАЛАГ„Майчин дом”; гл. асистент в МУ-София, Катедра по акушерство и гинекология

- Анатоли Живков Колев - студент в МФ, Медицински университет-София, фак.номер: 39 392, 5ти курс

Базова организация: МУ - София, СБАЛАГ „Майчин дом“, Втора гинекологична клиника
Адрес за контакти: ул.“Здраве“2, гр.София ПК 1431, Втора гинекологична клиника, СБАЛАГ“Майчин дом‘, +359 888 41 80 76

РЕЗУЛТАТИ:

Все по-нарастващият дял на жени в репродуктивна възраст с наднормено тегло/затлъстяване дава основание за допълнителни изследвания за влиянието на състоянието върху репродукцията. Детайлното изследването, насоченото наблюдение и сравнението на протичането на бременността и раждането между жени с нормален и с повишен ИТМ е от важно значение за повишаването на информираността по проблема. В тази връзка все повече проучвания детектират променена РНК експресия в случаи на наднормено тегло и затлъстяване.

В разработката бяха включени 25 бременни с наднормено тегло/затлъстяване и 25 бременни с нормално тегло. След изолиране на РНК от кръв с кит miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit (Qiagen®) бяха формирани 2 РНК сборни проби – 1) бременни с наднормено тегло/затлъстяване и 2) бременни с нормално тегло. Всяка сборна проба беше подложена на обратна транскрипция чрез miRCURY LNA RT Kit (Qiagen®). За експресионен анализ на 84 миРНКи в кръв беше използван miRCURY LNA miRNA Focus PCR Panel Array (Qiagen®). Количествената PCR реакция беше извършена на апарат Applied Biosystems™7500. Данните са обработени с Qiagen’s GeneGlobe Data analysis centre софтуер.

По време на целия период на бременността участничките в проучването бяха проследявани чрез ежемесечни ехографски прегледи и съответните изследвания на кръв, урина и вагинален секрет. След раждането беше проследено и състоянието на родените деца.

При жените с наднормено тегло/затлъстяване беше детектиран по-висок процент трудности при зачеване, спонтанни аборти, както и усложнения на бременността като хипертония, гестационен диабет и анемия… Не се установяват съществени разлики по отношение на демографските данни и Апгар скора между новородените на двете групи пациентки.

Проведеният експресионен анализ показа статистическа значимост на промените само на miR-21-5p (fold change = 2.58, p value= 0.03).

Научни публикации и прояви:

- Spasova V., Pencheva V., Koleva L., Hristova D., Yanachkova V., Kolev A., Karamishev B., Koleva D., Genov K., Muzikadzhieva G., Hristov N., Maseva A., Shumnalieva Sv. MiRNAs role in risk evaluation of obese pregnant women. Med Mag. 2024;126 (7)
- Hitrova-Nikola St., Nikolova S., Kolev A., Koleva L., Karamisheva V. Lipid profile of umbilical cord blood in neonates born at term, Национална конференция по неонатология, гр. Хисаря, 21-23.04.2023

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pregnancy and fetal development; Molecular biology and genetics
Contract Nr. D-181/14.062022 “Evaluating the complications risk during pregnancy and delivery in overweight and obese women. MiRNAs – a potential biomarker for pregnancy complications”
Leading researcher Associated Prof. Vesela Ivanova Karamisheva, MD, PhD, Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Sofia; Second Gynecology Clinic, SBALAG Maichin dom
Research team:

- Associated Prof. Vesela Ivanova Karamisheva, MD, PhD, Faculty of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Sofia; Second Gynecology Clinic, SBALAG Maichin dom
- Prof. Savina Petrova Hadhzidekova, MD, PhD, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics,
- Senior Assist Prof. Victoria Lazarova Spasova, MD, PhD . Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics
- Assistant Liliya Ivanova Koleva, MD, PhD; UMBALSM "Pirogov', UMBAL "Sofiamed"; Assistant at Faculty of Public Health, MU-Sofia
- Senior Assist. Prof. Olga Sergeevna Antonova, MD, PhD, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics
- Senior Assist Prof. Rada Georgieva Staneva Tsvetkova, MD, PhD, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics
- Prof. Ventsislava Penkova Penkova-Genova, MD, PhD; Professor at MU-Sofia; UMBAL "Aleksandrovska"
- Prof. Ivan Atanasov Kostov, MD, PhD; Professor at MU-Sofia; SBALAG "Maichin dom"
- Prof. Milen Ventsislavov Dimitrov, PhD; Professor at MU-Sofia
- Associate Prof. Manol Bonev Sokolov, MD, PhD; Associate Professor at MU-Sofia; Surgery Clinic, UMBAL "Aleksandrovska"
- Assist. Prof. Mihail Borislavov Ganev, Assist. Prof., Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics,
- Zora Akram Hammoudeh, PhD; Acibadem City Clinic, UMBAL "Tokuda"
- Blaga Borisova Rukova-Kuncheva, PhD, Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics
- Senior Assistant Professor Diana Mitkova Hristova, MD, PhD; NCZPB
- Senior Assistant Professor Stanislava Georgieva Hitrova-Nikolova, MD, PhD; Neonatology Clinic, SBALAG "Maichin dom"; Senior Assistant Professor at MU-Sofia
- Anatoli Zhivkov Kolev, student at Faculty of Medicine, MU-Sofia

Organization unit: MU - Sofia, SBALAG "Maichin dom", Second Gynecology Clinic

RESULTS:

The increasing proportion of women of reproductive age who are overweight/obese warrants further research into the effect of the condition on reproduction. Detailed research, targeted observation and comparison of the course of pregnancy and birth between women with normal and elevated BMI is important to raise awareness of the problem. In this regard, more and more studies detect altered RNA expression in cases of overweight and obesity.

25 overweight/obese pregnant women and 25 normal weight pregnant women were included in the study. After isolation of RNA from blood with the miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit (Qiagen®), 2 RNA pools were formed – 1) overweight/obese pregnant women and 2) normal weight pregnant women. Each pooled sample was subjected to reverse transcription using the miRCURY LNA RT Kit (Qiagen®). The miRCURY LNA miRNA Focus PCR Panel Array (Qiagen®) was used for expression analysis of 84 miRNAs in blood. The quantitative PCR reaction was performed on an Applied Biosystems™ 7500 instrument. Data were processed with Qiagen's GeneGlobe Data analysis center software.

During the entire period of pregnancy, the study participants were followed up with monthly ultrasound examinations and corresponding tests of blood, urine and vaginal secretions. After the birth, the condition of the born children was also monitored.

In overweight/obese women, a higher rate of difficulties in conception, spontaneous abortions, as well as pregnancy complications such as hypertension, gestational diabetes and anemia were detected.... No significant differences were found in terms of demographics and Apgar scores between the newborns of both groups of patients.

The performed expression analysis showed statistical significance of the changes only of miR-21-5p (fold change = 2.58, p value= 0.03)

Scientific publications and presentations:

- Spasova V., Pencheva V., Koleva L., Hristova D., Yanachkova V., Kolev A., Karamishev B., Koleva D., Genov K., Muzikadzhieva G., Hristov N., Maseva A., Shumnalieva Sv. MiRNAs role in risk evaluation of obese pregnant women. Med Mag. 2024;126 (7)
- Hitrova-Nikola St., Nikolova S., Kolev A., Koleva L., Karamisheva V. Lipid profile of umbilical cord blood in neonates born at term, Национална конференция по неонатология, гр. Хисаря, 21-23.04.2023

Научно направление: Бъбреци и отделителна система

Договор № Д-182/14.06.2022 г. Клинико-лабораторни и прогностични маркери за бъбречна увреда при пациенти с Covid-19

Водещ изследовател: Доц. Мила Любомирова Цанкова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. Борис Илиев Богов, дм – УМБАЛ „Св. Анна“ АД
- Д-р Румен Стефанов Филев, дм – УМБАЛ „Св. Анна“ АД

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Анна“ АД, Клиника по вътрешни болести II

Адрес за контакти: УМБАЛ „Св.Анна“АД; Клиника по вътрешни болести II, Отделение по нефрология; База Запад, 7 етаж; ул. „Димитър Моллов“ № 1; +359 888363816

РЕЗУЛТАТИ:

Ранното диагностициране на остра бъбречна увреда (ОБУ) и предприемането на подходящи превантивни и терапевтични мерки може ефективно да подобри възстановяването. Понастоящем стандартът за диагностициране на ОБУ се основава на нивото на серумния креатинин и обема на отделената урина, в съответствие с препоръките, издадени от организацията Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) през 2012 г. Със задълбочените проучвания на патологията на ОБУ са открити по-ефективни и потенциални ранни биомаркери, като например неутрофил-желатиназа-асоцииран липокалин (NGAL) в кръвта (sNGAL) или урината (uNGAL).

В нашето проучване установихме, че uNGAL при здрави контроли и при пациенти без COVID-19 е много подобен; въпреки това той е почти пет пъти по-висок при тези с COVID-19. Изненадващо е обаче, че uNGAL е бил значително по-нисък при тези, които ще развият АКИ, в сравнение с тези, които няма да развият АКИ (115,48 срещу 218,47 ng/mL; p = 0,0002). Нямаме обяснение за този неочакван резултат.

Освен това установихме, че някои биомаркери са значително свързани с оценката на за степен на засягане на белите дробове като един от тях е uNGAL. Тази взаимовръзка е силно предсказваща необходимостта от механична вентилация.

От проведеното проучване се установи, че в изследваната кохорта uNGAL има лимитирана възможност за предсказване на ОБУ.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Kidneys and urinary system

Contract Nr. D-182/14.06.2022 CLINICO-LABORATORY AND PROGNOSTIC MARKERS OF KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH COVID-19

Leading researcher: Assoc.Prof. Mila Lyubomirova Cankova PhD
Research team:
- Prof. Boris Bogov, PhD – UMHAD “Saint Anna”AD
- Dr. Rumen Stefanov Filev - UMHAD “Saint Anna”AD

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Internal disease, UMHAD “Saint Anna”AD, Second Ward for Internal disease

RESULTS:

Early diagnosis of acute kidney injury (AKI) and taking appropriate preventive and therapeutic measures can effectively improve recovery. Currently, the standard for diagnosing UC is based on serum creatinine level and urine output volume, in line with recommendations issued by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) organization in 2012. With the in-depth studies of UTI pathology, more effective and potential early biomarkers have been discovered, such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in blood (sNGAL) or urine (uNGAL).

In our study, we found that uNGAL in healthy controls and patients without COVID-19 was very similar; however, it was almost five times higher in those with COVID-19. Surprisingly, however, uNGAL was significantly lower in those who would develop AKI compared to those who would not develop AKI (115.48 vs. 218.47 ng/mL; $p = 0.0002$). We have no explanation for this unexpected result.

In addition, we found that some biomarkers were significantly associated with the assessment of lung involvement grade, one of them being uNGAL. This correlation was strongly predictive of the need for mechanical ventilation.

From the study, it was found that in the cohort studied, uNGAL had a limited ability to predict AKI.

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ’ 2022”

Научно направление: Обществено дентално здраве

Договор № Д-151/14.06.2022 г. Бърнаут синдром и ковид-19 – крос-секционно проучване на нивата на бърнаут сред лекарите по дентална медицина в България в условията на пандемия

Водещ изследовател: Гл. асистент д-р Надя Цецова Аврамова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. асистент д-р Иванка Михайлова Василева, дм – ФДМ, Катедра по Обществено дентално здраве

Базова организация: МУ - София, ФДМ, Катедра по Обществено дентално здраве
Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел. +359 898609286

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото изследване е да се проучат нивата на бърнаут синдрома сред лекарите по дентална медицина в България в контекста на професионалната им дейност и в условията на ковид-19 пандемията, както и да се предложат ефективни стратегии за справяне с него. Работната хипотеза е свързана с твърдението, че трите компонента на бърнаут (емоционално изтощение, деперсонализация и персонални постижения) са изявени в различна степен при изследваната група лица, поради особеностите в социо-демографския им статус и тъй като професионалната им дейност се извършва при конкретни условия и организация на работата, обусловени от индивидуалните особености на всяка дентална практика. Проведено е анонимно анкетно проучване по електронен път, което се базира на комплексна методика от собствено изработени и стандартизирани инструменти. Анкетната карта се състои от две части: социо-демографски профил и характеристики на работното място; методика за изследване на бърнаут, чрез Maslach Burnout Inventory (MBI; Maslach & Jackson, 1996). Според получените резултати средните стойности на трите подскали на бърнаут попадат в интервала на умереното ниво. Установени за статистически значими зависимости между изследвания феномен и следните вариабилни: възраст, пол, семеен статус, местоположение, собственост и вид на денталната практика, планиране и продължителност на работното време, наличие на клинични дейности, които се избягват или не практикуват, работа с помощен персонал, самооценката за доходите от денталната практика и условията на труд (дентална апаратура и обзавеждане) в денталния кабинет, начин на живот (хоби и странични интереси извън професионалните, употреба на успокоителни медикаменти, антидепресанти или сънотворни, наличие на безсъние), отношение към ковид-19 пандемията, намерение за ваксиниране срещу COVID-19 и намерения за работа след пенсиониране. На базата на посочените резултати, касаещи нивата и детерминантите на синдрома на прегаряне сред денталните лекари, са очертани основните насоки, препоръки и практически съвети, имащи потенциала да станат част от разработването на ефективни стратегии за справяне с горепосочения феномен в денталната практика.

Научни публикации и прояви:

- Avramova N. Burnout and COVID-19 vaccination intention among dentists in Bulgaria: A survey. Acta Medica Mediterranea. 2023; 39(2):557-563.
- Avramova N. Lifestyle patterns associated with burnout dimensions during SARS-COV2 pandemic. A web-based survey of dental healthcare workers. Int J Med Dent. 2023; 27(1): 23-31.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Public Dental Health
Contract Nr. D-151/14.06.2022 Burnout syndrome and COVID-19 - a cross-sectional study on burnout levels among dentists in Bulgaria during SARS-CoV-2 pandemic
Leading researcher: Senior Asst. Prof. Dr Nadya Tsetsova Avramova, DDS, PhD
Research team:

- Senior Asst. Prof. Dr Ivanka Mihaylova Vasileva, DDS, PhD - Dept. of Dental Public Health

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Dental Public Health, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia, tel. +359 898 609 286
RESULTS:

The purpose of the current study was to study the levels of burnout syndrome among dentists in Bulgaria in the context of their professional activity and under the conditions of the COVID-19 pandemic, as well as to propose effective coping strategies for burnout. The working hypothesis was related to the statement that the three dimensions of burnout (emotional exhaustion, depersonalization, and personal accomplishment) were manifested to varying degrees in the studied group of persons, due to the peculiarities of their socio-demographic status and because their professional activity was carried out under specific conditions and work organization, determined by the individual characteristics of each dental practice. An anonymous survey was conducted electronically, which was based on a complex methodology of self-designed and standardized instruments. The questionnaire consisted of two parts: socio-demographic profile and workplace characteristics; Maslach Burnout Inventory (MBI; Maslach & Jackson, 1996). According to the results, the average values of all three dimensions of burnout corresponded to moderate level of burnout. Statistically significant relationships between the studied phenomenon and the following variables were established: age, sex, marital status, location, ownership and type of dental practice, planning and duration of working hours, clinical activities that were avoided or not practiced, availability of dental auxiliaries, self-assessment of income from the dental practice and working conditions (dental equipment and supplies), lifestyle patterns (hobbies and side interests outside the professional ones, use of sedatives, antidepressants or sleeping pills, presence of insomnia), attitude to COVID -19 pandemic, intention to vaccinate against COVID-19, and intentions to work after retirement. Based on these outcomes regarding burnout levels and determinants, the main guidelines and recommendations were outlined, having the potential to play a key role in the development of effective strategies to cope with the phenomenon mentioned above.
Scientific publications and presentations:

- Avramova N. Burnout and COVID-19 vaccination intention among dentists in Bulgaria: A survey. Acta Medica Mediterranea. 2023; 39(2):557-563.
- Avramova N. Lifestyle patterns associated with burnout dimensions during SARS-COV2 pandemic. A web-based survey of dental healthcare workers. Int J Med Dent. 2023; 27(1): 23-31.

Научно направление: Технология на лекарствата; Бременност и фетално развитие

Договор № Д-152/14.06.2022 г. Сравнителни проучвания на лекарствени продукти с прогестерон в превенцията на предтерминно раждане
Водещ изследовател: Професор Милен Венциславов Димитров, доктор

Членове на изследователския екип:

- Доцент Весела Иванова Карамишева- МФ на МУ-София, Катедра по Акушерство и гинекология, ул.“Здраве“2, „Майчин дом“
- Главен асистент Диляна Петрова Георгиева- ФФ на МУ-София, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“
- Асистент Виктория Лазарова Спасова- МФ на МУ-София, Катедра по Медицинска генетика, ул.“Здраве“2, „Майчин дом“, ет.6
- Лилия Иванова Колева- УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов”, София
- Анатоли Живков Колев, студент- МФ на МУ-София, 3 курс, група 8, фак. № 39392

Базова организация: МУ – София, Фармацевтичен факултет, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация”
Адрес за контакти: ул. Дунав №2, София, п.к. 1000, +359 2 987 9874
РЕЗУЛТАТИ:

Употребата на прогестерон при жени изложени на повишен риск от преждевремено раждане може да се окаже благоприятна по отношение на изхода на бременността.

На пациентите, обособени в две подгрупи, беше прилаган търговски продукт, меки капсули, всяка, съдържаща 100 mg прогестерон.

В първата обособена подгрупа продуктът беше прилаган перорално, а във втората, вагинално, като нивата на прогестерон, бяха проследявани в продължение на 12 седмици.

На базата на проведените изследвания, не беше потвърдена хипотезата, че прогестерон приложен вагинално, осигурява по- висока бионаличност, в сравнение с пероралното му приложение, като проучването на тази хипотеза, изисква, разширен дизайн на проучването и допълнителни изследвания.

Екстемпоралното приготвяне на песарии съдържащи прогестерон за вагинално приложение, може да се окаже преимуществено, предвид новата европейска тенденция за осигуряване на пациентска центричност, посредством индивидуализиране и рационализиране на терапията, чрез осигуряване гъвкавост на дозите и бърза адаптивност към нуждите на конкретния пациент. В дизайна на проучването, бяха приготвени и охарактеризирани технологично и биофармацевтично, глобули с два вида липофилна основа- какаово масло и Witepsol W35 и два вида хидрофилна основа – ПЕГ и глицерогелна основа.

От гледна точка на скорост и степен на освобождаване на включеното лекарствено вещество, решаващо значение има вида на избраната супозиторна основа- липофилна или хидрофилна.

Прогестерон притежава висок афинитет към липофилните основи и се освобождава с по-ниска скорост от тях.

Независимо от факта, че глицерогелната основа е хидрофилна по своя характер, освобождаването от нея не протича с висока скорост, поради факта, че съдържащия се в основата желатин, оказва съществено влияние върху скоростта и степен на освобождаване на лекарственото вещество от нея

Оптимална за освобождаваното на включения в глобулите прогестерон, в конкретния случай, се оказва ПЕГ основа, която има температура на стапяне близка до температурата на стапяне на какаовото масло и телесната температура на вагината.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmaceutical technology; Pregnancy and Fetal Development
Contract Nr. D-152/14.06.2022 Comparative studies of medicinal products with progesterone in the prevention of preterm birth
Leading researcher Prof. Milen Ventsislavov Dimitrov, PhD
Research team:

- Associate Professor Vessela Ivanova Karamisheva- Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, 2 Zdrave St., Maichin Dom
- Chief assistant prof. Dilyana Petrova Georgieva - Faculty of Pharmacy, Department "Pharmaceutical Technology and Biopharmacy"
- Assistant professor Victoria Lazarova Spasova- Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics, 2 Zdrave St., Maichin Dom, floor 6
- Lilia Ivanova Koleva- University Multi-profile Hospital for Active Treatment and Emergency Medicine "N. I. Pirogov", Sofia
- Anatoly Zhivkov Kolev, student- Faculty of Medicine, 3rd year, group 8, faculty No. 39392

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of pharmacy

RESULTS:

Progesterone administration to women at increased risk of preterm birth has the potential to improve pregnancy outcomes.

In a study conducted, participants were categorized into two subgroups, each receiving a commercial product in soft capsule form, each capsule containing 100 mg of progesterone. One subgroup received the product orally, while the other subgroup received it vaginally. Progesterone levels were monitored for 12 weeks.

The hypothesis that vaginal administration of progesterone results in higher bioavailability compared to oral administration was not supported by the study results. Therefore, there is a need for an expanded study design and further investigation.

The preparation of extemporaneously formulated progesterone-containing pessaries for vaginal use may provide several advantages, especially in light of the emerging European trend towards patient-centered care. This approach emphasizes individualization and rationalization of therapy, allowing for flexible dosing and the ability to quickly adapt to the specific requirements of the patient.

In the study design, the globules were formulated using two types of lipophilic bases, namely cocoa butter and Witepsol W35, as well as two types of hydrophilic bases: PEG and glycerinated gelatin. Each formulation was characterized accordingly.

From the perspective of the rate and extent of release of the drug substance, the choice of suppository base - whether lipophilic or hydrophilic - plays a critical role. It should be noted that progesterone exhibits a strong affinity for lipophilic bases, which results in a slower release rate. Furthermore, although glycerinated gelatin is classified as hydrophilic, it also demonstrates a reduced release rate due to the significant influence of gelatin on the drug release kinetics.

In this context, the PEG base was determined to be optimal for the release of progesterone from the globules, considering that its melting point is closely related to the physiological temperature of the vaginal environment

Научно направление: Социална медицина и обществено здраве

Договор № Д-163/14.06.2022 г. Етични и правни измерения на професионалния дълг на специалисти по здравни грижи

Водещ изследовател: Доц. д-р Радка Николаева Горанова-Спасова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. Магдалена Банчева Александрова, дм, ФОЗ, Катедра „Биоетика“
- Доц. Александрина Цекомирова Воденичарова, дм, ФОЗ, Катедра „Биоетика“
- Доц. д-р Наталия Михайлова Щерева-Николова, дм, ФОЗ, Катедра „Биоетика“
- Доц. Нели Пламенова Градинарова, дм, ФОЗ, Катедра „Биоетика“

- Доц. Емилиян Николаев Радев, дм - ФОЗ, Катедра „Превантивна медицина“
- Проф. Тодор Георгиев Кундурджиев, дм - ФОЗ, Катедра „Трудова медицина“
- Николай Иванов Николов, докторант, ФОЗ, Катедра „Икономика на здравеопазването“
- Янка Иванова Шакина-Църнева - студент, ФОЗ, специалност „Управление на здравните грижи”, I курс

Базова организация: МУ - София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Биоетика“

Адрес за контакти: ул. „Бяло море“ № 8, ет. 4, гр. София, ПК 1527, сл. тел:. +359 2 9432 510, мобилен тел: +359 898 240 976

РЕЗУЛТАТИ:

Присъщо за професионалистите по здравни грижи (в т.ч. медицински сестри, акушерки, медицински лаборанти и др.) е уважението на правата на човека, включително културалните особености, правото на живот и личен избор, човешкото достойнство. Добрата информираност относно правната регламентация на здравните грижи в страната сред медицинските специалисти е необходимо условие за превенцията на настъпили конфликти, както и за допуснати нарушения.

Целта на настоящото изследване е да се проучат етичните и правни измерения на професионалния дълг на студенти от ПН „Здравни грижи“ и практикуващи професионалисти по здравни грижи от различни специалности и да се разработят и разпространят учебни пособия по етика на здравните грижи и социално и здравно законодателство за нуждите на таргетната група**.**

Методика: Проведена е пряка индивидуална и онлайн анкета върху студенти, обучавани в ПН „Здравни грижи“ (n=310) и професионалисти по здравни грижи (n=252), подбрани на случаен принцип и попълнили анкетната карта доброволно. Използвани са документален, социологически и математико-статистически методи.

Резултати: Както студентите (69.5%), така и вече практикуващите специалисти (76.6%) съобщават, че са запознати с Кодекса по професионална етика на Българската асоциация по здравни грижи. Почти всички анкетирани потвърждават, че имат еднакво отношение към болните с различно обществено, социално и материално положение. Практикуващите специалисти в по-голяма степен посочват отговора „неутрален“- 6.0% и разликата в отговорите на двете извадки е статистически значима ($X^2 = 6.86$; $p= 0.032$).

Заключение: Въз основа на получените резултати съсловните организации биха могли да организират обучителни семинари за практикуващите професионалисти, с което да подобрят и надградят техните знания относно видовете отговорности, които биха могли да бъдат реализирани спрямо тях и по този начин да ги предпазят от бъдещи нарушения и неблагоприятни последици. Допълнителното обучение за етичните и правни въпроси в медицинската професия е предпоставка за разширяване на знанията на практикуващите специалисти и придобиване на умения за справяне с конфликтни ситуации от различно естество, които неизменно съпътстват ежедневната практика на медиците.

Научни публикации и прояви:

- Горанова-Спасова, Р., Н. Градинарова, Н. Щерева-Николова, Възприятия за професионалния дълг на студенти по здравни грижи и практикуващи специалисти, сп. Сестринско дело, бр. 3/2023г.- *под печат*
- Градинарова, Н., Р. Горанова-Спасова, Административно-наказателна отговорност на специалистите по здравни грижи при предоставяне на медицинска помощ, сп. Управление и образование, 2023; 19 (1)- *под печат*
- Градинарова, Н., Р. Горанова-Спасова, Н. Щерева-Николова, Осведоменост на професионалистите по здравни грижи относно професионалните им отговорности - правни аспекти, сп. Здравна политика и мениджмънт, 2023;23 (1): 22-25.

- Щерева-Николова, Н., Р. Горанова-Спасова, Н. Николов, Дискриминация в сестринската практика, сп. Здравна политика и мениджмънт, 2023;23(1):12-16.
- Щерева-Николова, Н., Р. Горанова-Спасова, А.Воденичарова, Казване на истината, конфиденциалност и почтеност във взаимоотношенията в сестринската практика, 50 НТС „ИНГА“, Изд. ТЕМПО, 2023г.- *под печат*
- Щерева-Николова, Н., Р. Горанова-Спасова, Н. Градинарова, Негативни последици от дехуманизацията в сестринската практика, 50 НТС „ИНГА“, Изд. ТЕМПО, 2023г.- *под печат*
- Goranova-Spasova RN, Shtereva-Nikolova NM, Vodenicharova, AT, Health care students' knowledge of the ethical dimensions of professional responsibilities, International Journal Knowledge, 2022;55(1):61-167.
- Gradinarova NP, Radev ER, Aleksandrova MB, Awareness of the legal aspects of professional duty of students in the field of health care, International Journal Knowledge, 2022;55(1):155-160.
- Goranova-Spasova RN, Shtereva-Nikolova NM, Vodenicharova AT, Gradinarova NP, Ethical dimensions of professional duty in nursing, Trakia Journal of Sciences, 2023;2:199-204.
- Щерева-Николова, Н., Р. Горанова-Спасова, Ал. Воденичарова, Ръководство по етика на здравните грижи, С., 2022г., Изд. Централна медицинска библиотека, с. 159, ISBN:978-619-7491-57-9
- Градинарова, Н. Ръководство по социално и здравно законодателство, С., 2022г., Изд. Централна медицинска библиотека, с. 159, ISBN:978-619-7491-58-6

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Social Medicine and Public Health
Contract Nr. D-163/14.06.2022 Ethical and legal dimensions of the professional duty of health care professionals
Leading researcher: Assoc. Prof. Radka Nikolaeva Goranova-Spasova, MD, PhD
Research team:

- Prof. Magdalena Bancheva Alexandrova, PhD, Dept. "Bioethics"
- Assoc. Prof. Aleksandrina Tzekomirova Vodencharova, PhD, Dept. "Bioethics"
- Assoc. Prof. Natalia Mihaylova Shtereva-Nikolova, DD, PhD, Dept. "Bioethics"
- Assoc. Prof. Neli Plamenova Gradinarova, PhD, Dept. "Bioethics"
- Assoc. prof. Emilian Nikolaev Radev, PhD, Dept. "Preventive medicine"
- Prof. Todor Georgiev Kundurdzhiev, PhD, Dept "Occupational medicine"
- Nikolay Ivanov Nikolov, PhD student, Dept, "Health economics"
- Yanka Ivanova Shakina-Tsarneva- student, specialty Health care management, 1st course bachelor degree

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tzekomir Vodenicharov, DSc"
RESULTS:

Inherent to health care professionals (including nurses, midwives, medical laboratory technicians, etc.) is respect for human rights, including cultural features, the right to life and personal choice, human dignity. Good awareness of the legal regulation of health care in the country among medical specialists is a necessary provison for the prevention of conflicts, as well as for violations of the law.

The **aim** of our study is to explore the ethical and legal dimensions of professional duty of healthcare students and practicing healthcare professionals from various specialties and to develop and disseminate manuals in Healthcare ethics and Social and health legislation for the needs of the target group.

Methodology: A direct individual and online survey was conducted on students in "Health Care" (n=310) and health care professionals (n=252), randomly selected and filling out the survey card voluntarily. Documentary, sociological and statistical methods were used.
Results: Both students (69.5%) and already practicing specialists (76.6%) report that they are familiar with the Code of Professional Ethics of the Bulgarian Association of health care professionals. Almost all respondents confirm that they have the same attitude towards patients with different public, social and material situations. Specialists to a greater extent indicate the answer "Neutral" - 6.0% and the difference in the answers of the two samples is statistically significant (X^2 = 6.86; p= 0.032).
Conclusion: Based on the results obtained, the professional organizations could organize training seminars for health professionals and improve and upgrade their knowledge about the types of responsibilities that could be realized against them. Additional training on ethical and legal issues in the medical profession is a prerequisite for expanding the knowledge of specialists and acquiring skills for dealing with conflict situations of a different nature, which invariably accompany the daily practice of medical staff.
Scientific publications and presentations:

- Goranova-Spasova RN, Gradinarova, NP, Shtereva-Nikolova, NM, Perceptions of professional duty of health care students and practitioners, Journal of Nursing, no. 3/2023 – in print
- Gradinarova NP., Goranova-Spasova RN, Administrative and criminal liability of health care specialists in the provision of medical assistance, Journal of Management and Education, 2023; 19 (1) - in print
- Gradinarova NP, Goranova-Spasova RN, Shtereva-Nikolova NM, Health care professionals' awareness of their professional responsibilities - legal aspects, Health Policy and Management, 2023;23 (1):22-25.
- Shtereva-Nikolova, NM., Goranova-Spasova RN, Nikolov NI, Discrimination in nursing practice, Health Policy and Management, 2023;23(1):12-16. 2023, pp. 12-16.
- Shtereva-Nikolova NM, Goranova-Spasova RN, Vodenicharova ATz, Telling the truth, confidentiality and integrity in relationships in nursing practice, 50 NTS "INGA", Ed. TEMPO, 2023- - in print
- Shtereva-Nikolova NM, Goranova-Spasova RN, Gradinarova NP, Negative consequences of dehumanization in nursing practice, 50 NTS "INGA", Ed. TEMPO, 2023- in print
- Goranova-Spasova RN, Shtereva-Nikolova NM, Vodenicharova, AT, Health care students' knowledge of the ethical dimensions of professional responsibilities, International Journal Knowledge, 2022;55(1):61-167.
- Gradinarova NP, Radev ER, Aleksandrova MB, Awareness of the legal aspects of professional duty of students in the field of health care, International Journal Knowledge, 2022;55(1):155-160.
- Goranova-Spasova RN, Shtereva-Nikolova NM, Vodenicharova AT, Gradinarova NP, Ethical dimensions of professional duty in nursing, Trakia Journal of Sciences, 2023; 2:199-204.
- Shtereva-Nikolova NM., Goranova-Spasova RN, Al. Vodenicharova, Manual of Healthcare ethics, S., 2022, Ed. Central Medical Library, p. 159, ISBN:978-619-7491-57-9
- Gradinarova NP. Manual of social and health legislation, S., 2022, Ed. Central Medical Library, p. 159, ISBN:978-619-7491-58-6

Научно направление: Мускули. Кости. Стави; Нови методи; Ревматология; Околна среда: общи и професионални фактори; Социална медицина и обществено здравеопазване

Договор № Д-164/14.06.2022 г. Управление на здравния риск от развитие на мускулно скелетни заболявания при съвременни форми на труд
Водещ изследовател: Доц. д-р Лидия Илиева Христова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Каролина Дошева Любомирова, дм – ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Трудова медицина
- Проф. д-р Янка Петкова Проданова, дм – ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Трудова медицина
- Проф. Тодор Георгиев Кундуржиев, дм – ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Трудова медицина
- Доц. д-р Марина Николаева Самунева - Желябова, дм – ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Трудова медицина
- Д-р Сийка Иванова Димчева – редовен докторант, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“ , Катедра по Трудова медицина
- Спаска Стефанова Григорова – студент, 2 курс, фак. № М 188 ТМР ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Трудова медицина

Базова организация: МУ - София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Трудова медицина
Адрес за контакти: ул. Бяло море 8, София 1527, тел. +359 2 9432 542, +359 887 228 774
РЕЗУЛТАТИ:

Цел на изследването бе оптимизиране на ергономичните фактори на работната среда, причиняващи мускулно-скелетни заболявания при съвременни форми на труд, чрез подобряване на работната поза и движения на работещите от сектор здравеопазване, текстилна промишленост и информационни технологии. В проучването за оценка на професионалния риск от развитие на мускулно-скелетни увреждания в посочените икономически дейности използвахме следните методи: модифицирания от проф. Я. Проданова и проф. Т. Кундуржиев (Nordic Musculoskeletal Questionnaire – NMQ) за субективното усещане (парене, изтръпване, дискомфорт, болка) в посочените в анкетата 27 области от тялото през последните 12 месеца; картографиране на тялото: техника за събиране на информация при групови срещи и обучения при които работещите посочат къде изпитват оплаквания и болки по време на работа; извършване на експеримент, чрез носимо електронно устройство (wearable) Dynaback, снабдено със сензори, свързани със софтуеър за ергономична оценка на работещите. В продължение на няколко работни дни се анализира работната поза и работни движения на 30 души от всяка гореизброена дейност. Полученият персоналният анализ предостави възможност за корекция на неправилните движения и поза на всяко работно място и потвърди тезата, че разпространението на мускулно -скелетните смущения сред изследваните лица и в трите групи е високо и те са изложени на риск от МСЗ. Интегрираният подход към оценката на риска и насърчаването на превантивна култура е от съществено значение за управлението на тези рискове. Паралелно с прилаганене на добри стандарти за ергономичност на работното място, е необходимо и обучение на работещите за ергономична работна поза. Управлението на здравния риск от развитие на мускулно скелетни заболявания изисква и здравно наблюдение: мониторинг, рехабилитация и реинтеграция на работниците, страдащи от МСЗ и разработването и прилагане на политика за подобряване на

организацията на работа и психо-социалната работна среда и укрепване на здравето на мускулно-скелетната система чрез физически упражнения.

Научни публикации и прояви:

- Христова Л, Проданова Я, Кундуржиев Т, Разпространение на мускулно-скелетни нарушения сред здравни работници. Разпространение на мускулно-скелетни нарушения сред здравни работници. Сборник доклади. Шеста научна конференция на БНДОЗ „Общественото здраве: Предизвикателства пред здравната система "Медицински университет – Плевен, 26 - 27 май 2023, Издателски център на МУ – Плевен 2023; 472 - 479
- Проданова Я, Христова Л, Кундурджиев Т, и др. Разпространение на мускулно скелетни нарушения сред шивачи, Здравна политика и мениджмънт, бр.1, 2023: 31- 35
- Hristova L, Prodanova Y, Kondurdzhiev T, et al.K. Health Risk of Developing Musculoskeletal Diseases in IT Industry Workers. Supplement Journal of IMAB, 2022, Section Varia, e-ISSN: 1312-773X: 93 – 96
- Zhelyabova M, Hristova L, Lyubomirova K, Prevention of Musculoskeletal Disorders among Outpatient Care Workers. Supplement Journal of IMAB, 2022, Section Varia, e-ISSN: 1312-773X: 61 – 64
- Любомирова К, Христова Л, Проданова Я, Ергономичните рискове на работното място. Национална конференция „Здравословни работни места – облекчете товара“ София, Гранд Хотел „София“, 27.09. 2022
- Христова Л, Проданова Я, Кундуржиев Т. и др. Управление на здравния риск от развитие на мускулно-скелетни заболявания при съвременни форми на труд. Кръгла маса по Проект „ГРАНТ 2022“№164/14.06.2022, София - ИСУЛ, 23.11.2023

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Muscles. Bones. Put on; New methods; Rheumatology; Environment: general and occupational factors; Social Medicine and Public Health

Contract Nr. D-164/14.06.2022 Management of the health risk of developing musculoskeletal diseases in modern forms of work

Leading researcher: Associate Professor Lidiya Ilieva Hristova, MD, PhD

Research team:

- Prof. Karolina Dosheva Lubomirova, MD, PhD, FPH "Prof. Ts.Vodenicharov, MD, PhD, DSci,, Department of Occupational Medicine
- Prof. Dr. Yanka Petkova Prodanova, MD, PhD, FPH "Prof. Ts.Vodenicharov, MD, PhD, DSci,, Department of Occupational Medicine
- Prof. Todor Georgiev Kundurzhiev, PhD, FPH "Prof. Ts.Vodenicharov, MD, PhD, DSci,, Department of Occupational Medicine
- Associate Professor Marina Nikolaeva Samuneva - Zhelyabova, MD, PhD, FPH "Prof. Ts.Vodenicharov, MD, PhD, DSci,, Department of Occupational Medicine
- Siika Ivanova Dimcheva, PhD Student, FPH "Prof. Ts.Vodenicharov, MD, PhD, DSci,, Department of Occupational Medicine
- Spaska Stefanova Grigorova – student, FPH "Prof. Ts.Vodenicharov, MD, PhD, DSci,, Department of Occupational Medicine

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Ts.Vodenicharov, MD, PhD, DSci,, Department of Occupational Medicine

RESULTS:

The aim of the study was to optimize the ergonomic factors of the working environment, causing musculoskeletal diseases in modern forms of work, by improving the working posture and

movements of workers from the health care, textile industry and information technology sectors. In the study to assess the occupational risk of developing musculoskeletal injuries in the mentioned economic activities, we used the following methods: modified by prof. Y. Prodanova and Prof. T. Kundurjiev (Nordic Musculoskeletal Questionnaire – NMQ) for the subjective sensation (burning, tingling, discomfort, pain) in the 27 areas of the body specified in the survey during the last 12 months; body mapping: a technique for collecting information in group meetings and trainings where workers indicate where they experience complaints and pains during work; carrying out an experiment using a Dynaback wearable electronic device equipped with sensors connected to software for ergonomic assessment of workers. Over the course of several working days, the working posture and working movements of 30 people from each of the above-mentioned activities are analysed. The resulting personal analysis provided an opportunity to correct incorrect movements and posture at each workplace and confirmed the thesis that the prevalence of musculoskeletal disorders among the subjects in all three groups was high and they were at risk of MSDs. An integrated approach to risk assessment and fostering a preventative culture is essential to managing these risks. In parallel with the application of good ergonomics standards in the workplace, it is also necessary to train workers in ergonomic working posture. The management of the health risk of the development of musculoskeletal diseases also requires health surveillance: monitoring, rehabilitation and reintegration of workers suffering from MSDs and the development and implementation of a policy to improve the organization of work and the psycho-social work environment and strengthen the health of musculoskeletal - the skeletal system through physical exercises.

Scientific publications and presentations:

- Hristova L, Prodanova Y, Kundurzhiev T, Prevalence of musculoskeletal disorders among health workers. Prevalence of musculoskeletal disorders among healthcare workers. Collection of reports. Sixth scientific conference of BNDOZ "Public health: Challenges to the health system" Medical University - Pleven, May 26 - 27, 2023, Publishing Center of MU - Pleven 2023; 472 - 479
- Prodanova Y, Hristova L, Kundurdzhiev T, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders among tailors, Health Policy and Management, issue 1, 2023: 31-35
- Hristova L, Prodanova Y, Kondurdzhiev T, et al.K. Health Risk of Developing Musculoskeletal Diseases in IT Industry Workers. Supplement Journal of IMAB, 2022, Section Varia, e-ISSN: 1312-773X: 93 – 96
- Zhelyabova M, Hristova L, Lyubomirova K, Prevention of Musculoskeletal Disorders among Outpatient Care Workers. Supplement Journal of IMAB, 2022, Section Varia, e-ISSN: 1312-773X: 61 – 64
- Lyubomirova K, Hristova L, Prodanova Y, Ergonomic risks in the workplace. National conference "Healthy workplaces - lighten the load" Sofia, Grand Hotel "Sofia", 27.09. 2022
- Hristova L, Prodanova Y, Kundurzhiev T. and others. Management of the health risk of developing musculoskeletal diseases in modern forms of work. Round table on "GRANT 2022" Project No. 164/14.06.2022, Sofia - ISUL, 23.11.2023

Научно направление: Социална медицина и обществено здравеопазване

Договор № Д-165/14.06.2022 г. Изследване на информираността и нагласите на студентите на МУ-София и обществеността по отношение на донорството и трансплантацията на органи

Водещ изследовател: Доц. Александрина Цекомирова Воденичарова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. Галина Стамова Чанева, дм, МУ-София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Здравни грижи“
- Доц. Наталия Михайлова Щерева – Николова, дм, МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Биоетика“
- Доц. Радка Николаева Горанова – Спасова, дм, МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Биоетика“
- Проф. Деляна Петрова Хаджиделева, дм, МУ-София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Здравни грижи“
- Доц. Нели Пламенова Градинарова, дм, МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Медицинска етика и право“
- Гл. ас. Сергей Светославов Славов, дм, МУ – София, Медицински Факултет, Катедра по акушерство и гинекология
- Гл. ас. Камелия Костадинова Богданова, дм, МУ-София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Здравни грижи“
- Асистент Илиана Иванова Соколова - докторант на самостоятелна подготовка, МУ-София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Здравни грижи“
- Асистент Димитрина Иванова Миликина - докторант на самостоятелна подготовка, МУ-София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Здравни грижи“
- Марин Мануилов Маринов. Аджибадем Сити Клиник – Клиника „Нуклеарна медицина“, МУ – София - задочен докторант, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по здравни грижи
- Теодора Живкова Куманова - студент втори курс, специалност „медицинска сестра” Фак. № МС 1700, МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по здравни грижи
- Борислава Андриянова Милотинова - студент първи курс, специалност „Управление на здравни грижи“ Фак. № Р 699 УЗГ, МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по здравни грижи

Базова организация: МУ - София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Биоетика”

Адрес за контакти: ул. „Бяло море“ № 8, гр. София, п. к. 1527, +359 29432 370

РЕЗУЛТАТИ:

Напредъка на медицината в световен мащаб наложи трансплантацията като най-доброто и често е единственото животоспасяващо лечение при крайна /терминална/ фаза на органна недостатъчност. През втората половина на XX –ти век трансплантацията на органи, тъкани и клетки се утвърди като лечебна дейност, успешно практикувана и в България. Първите трансплантации на органи в нашата страна се извършват едновременно с тези в повечето европейски страни. В този аспект от изключително значение за българското общество е целенасоченото и систематично развитие на трансплантацията и свързаната с нея дейност по насърчаване на донорството в страната. Анализът на трансплантационните процеси в страната извежда на преден план поредица от проблеми – недостиг на органи за трансплантация; липса на достатъчно информация на българските граждани относно необходимостта от човешка солидарност и насърчаване на донорството; лимитирано възстановяване на разходите за трансплантационния процес в страната; нормативни ограничения. Проучването имаше за цел да установи каква е информираността и нагласите на студентите, които се обучават в Медицински Университет – София и населението от гр. София по отношение на донорството и трансплантацията на органи, тъкани и клетки. Използваните методи са социологически и статистически. Проведени бяха две анкетни

проучвания на студентите и населението. За постигането на крайната цел, участниците в проекта, разработиха документи и материали, съдържащи информация за донорството и трансплантацията на органи, които ще бъдат качени в интернет пространството. Повишаването на информираността относно донорството и трансплантацията ще спомогне за активното участие в тези процеси от страна на бъдещите специалисти и хора. Също така ще ги мотивира и провокира за участие в дискусии за етичните аспекти на донорството и трансплантацията на органи в съвременното общество.

Научни публикации и прояви:

- А. Воденичарова, Р. Горанова, Н. Щерева, К. Богданова, Обучението по отношение на трансплантацията на органи и тъкани като предпоставка за повишаване компетенциите на студентите от медицинските специалности, сп. Здраве и наука 2 бр. 2023 г.
- А. Воденичарова, Р. Горанова, Н. Щерева, К. Богданова, Нагласи и информираност на обществото относно проблемите на трансплантацията на органи и тъкани, сп. Обществено здраве и здравен мениджмънт, 2 бр. 2023 г.
- Vodenicharova, A., Awareness and attitudes of health care students regarding the ethical aspects of tissue and organ donation, Nursingmeet2023, 2 nd International meet on nursing and health care, 9 june, 2023, Paris.

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Social Medicine and Public Health

Contract Nr. D-165/14.06.2022 Investigation of the awareness and attitudes of MU-Sofia students and the public regarding organ donation and transplantation

Leading researcher Assoc. Prof. Aleksandrina Tsekomirova Vodenicharova, PhD

Research team:

- Prof. Galina Stamova Tchaneva, PhD, MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D, "Department of Health Care
- Assoc. prof. Nataliya Mihailova Shtereva – Nikolova, PhD, MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D "Department of "Bioethics"
- Prof. Radka Nikolaeva Goranova – Spasova, PhD, MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D“, Department of Bioethics
- Prof. Delyana Petrova Hadjideleva PhD, MU-Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D“, Department of Health Care
- Assoc. Prof. Neli Plamenova Gradinarova PhD, MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, PhD", Department of "Medical Ethics and Law"
- Ch. assistant Sergey Svetoslavov Slavov, MD, PhD, MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology
- Ch. assistant Kamelia Kostadinova Bogdanova, PhD, MU-Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D“, Department of Health Care
- Assistant Iliana Ivanova Sokolova - PhD student, MU-Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D“, Department of Health Care
- Assistant Dimitrina Ivanova Milikina - PhD student, MU-Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D”, Department of Health Care
- Marin Manuelov Marinov. Acibadem City Clinic - Nuclear Medicine Clinic, MU - Sofia - PhD student. Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D”, Department of Health Care
- Teodora Jivkova Kumanova - second-year student, speciality "nursing", No. MC 1700. MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tsekomir Vodenicharov, MD", Department of Health Care

- Borislava Andriyanova Milotinova - first-year student, speciality "Health care management" No. P 699 Speciality – Management of Health care, MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tsekomir Vodenicharov, MD", Department of Health Care

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tsekomir Vodenicharov, MD"

RESULTS:

Advances in medicine worldwide have made transplantation the best and often the only life-saving treatment in end-stage organ failure. In the second half of the 20th century, the transplantation of organs, tissues and cells became established as a medical activity successfully practiced in Bulgaria as well. The first organ transplants in our country took place at the same time as those in most European countries. In this aspect, the purposeful and systematic development of transplantation and the related activity of promoting donation in the country is extremely important for the Bulgarian society. The analysis of the transplantation processes in the country brings to the fore a series of problems - shortage of organs for transplantation; lack of sufficient information of Bulgarian citizens regarding the need for human solidarity and promotion of donation; limited reimbursement of costs for the transplantation process in the country; regulatory restrictions. The aim of the study was to establish the awareness and attitudes of the students studying at the Medical University - Sofia and the population of the city of Sofia regarding the donation and transplantation of organs, tissues and cells. The methods used are sociological and statistical. Two surveys of students and the population were conducted. To achieve the ultimate goal, the project participants developed documents and materials containing information on organ donation and transplantation, which will be uploaded to the Internet. Raising awareness about donation and transplantation will help the active participation in these processes by future professionals and people. It will also motivate and provoke them to participate in discussions about the ethical aspects of organ donation and transplantation in modern society.

Scientific publications and presentations:

- A. Vodenicharova, I. Sokolova, D. Milikina, D. Hadjideleva. Attitudes and public awareness of the issue of organ and tissue transplantation. Journal of Health Policy and Management, (in print).
- A. Vodenicharova, R. Goranova, N. Shchereva, K. Bogdanova, G. Tchaneva. Training in organ and tissue transplantation as a prerequisite for increasing the competencies of medical students. Journal Health and Science, (in print).
- Vodenicharova, A., Awareness and attitudes of health care students regarding the ethical aspects of tissue and organ donation, Nursingmeet 2023, 2- nd International meet on nursing and health care, 9 june, 2023, Paris.

Научно направление: Социална медицина и обществено здравеопазване

Договор № Д-166/14.06.2022 г. Насоки за подобряване на контрола по изпълнението на договорите за оказване на първична извънболнична медицинска помощ

Водещ изследовател: Проф. д-р Тихомира Златанова Златанова, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. Николай Ангелов Попов, дм – МУ-София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Икономика на здравеопазването
- Проф. Цветелина Милчева Петрова-Готова, дм – МУ-София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Икономика на здравеопазването

- Доц. Румяна Тодорова Янева, дм – МУ-София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Икономика на здравеопазването
- Доц. Доротея Тенчева Щерева-Тзуни, дм – МУ-София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Икономика на здравеопазването
- Гл. ас. Емилия Красимирова Насева, дм – МУ-София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Икономика на здравеопазването
- Гл. ас. Мария Красимирова Лазарова, дм – МУ-София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Икономика на здравеопазването
- Гл. ас. Мирослава Петрова Джугларска, дм – МУ-София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Икономика на здравеопазването
- Цветелина Стоянова Стоянова – редовен докторант, МУ-София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Икономика на здравеопазването
- Николай Николаев Попов – студент, МУ-София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“

Базова организация: МУ - София, ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра по Икономика на здравеопазването

Адрес за контакти: ул. „Бяло море“ № 8, София 1527, +359 2 943 2416

РЕЗУЛТАТИ:

Контролът върху разходването на публичните средства за здраве, осъществяван от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), придобива все по-значима роля за повишаване ефективността на здравноосигурителната система в България. Към момента изследванията в тази област, на ниво първична извънболнична медицинска помощ (ПИМП), са недостатъчно застъпени. Същевременно се прокрадват съмнения относно неговата ефективност, които могат да бъдат разсеяни чрез включване на гражданския контрол в процеса.

Целта на изследването е чрез задълбочен анализ на контрола от НЗОК в ПИМП да се изведат насоки и предложения за неговото подобряване в посока издигане авторитета на институцията. Включени са две анкетни проучвания, проведени в периода юни-октомври 2022г. сред 394 общопрактикуващи лекари (ОПЛ), договорни партньори на НЗОК и 1045 пълнолетни здравноосигурени лица (ЗОЛ). Данните са набрани чрез онлайн платформата Google Forms и са статистически обработени.

Обобщените резултати показват значителен дял на анкетираните ОПЛ, изразили притесненията си за съществуващи нерегламентирани практики при отчитането на оказаната ПИМП (53%), които предварителният контрол не успява да идентифицира. Вместо това е насочен към установяване на пропуски и неточности в документацията, предвид отчетения им значителен дял (82,2%, съответно 66,2%), което е основание за отказ на НЗОК да заплати извършената дейност. Близо половината от запитаните (46,7%) не са били уведомявани по електронен път за основанията на направените откази. По време на пандемията с COVID-19, сред над две трети (71,6%) са налице съмнения за неоснователно завишен брой на отказите. Преобладава и общото недоволство по отношение на разписания механизъм за компенсиране на намалените обеми от дейности в ПИМП и изплатените допълнителни възнаграждения за работа в условията на обявена епидемична обстановка (87,8%, съответно 89,6%). Отчетена е слаба активност на оспорване на отказите от заплащане (10,3%), подаване на възражения по връчени протоколи с установени нарушения (11,9%), както и обжалване на наложени финансови санкции (11,8%). Преобладават изразените съмнения относно осигуряване чрез контрола на законосъобразно и ефективно разходване на нормативно определените за ПИМП публични средства (близо 78% и в двата случая). Значителен е делът на препоръките от НЗОК с формален характер. При гражданския контрол е отчетена слаба активност, поради ниската степен на информираност на ЗОЛ за неговите възможности.

За оптимизиране на контролния процес, е необходимо предприемане на адекватни действия, за които в проекта са дадени предложения от изследователския екип.

Научни публикации и прояви:

- Джугларска М, Златанова Т, Попов Н и др. Мнението на общопрактикуващите лекари относно допълнителното финансиране за работа в условията на обявена епидемична обстановка, Медицински преглед, 2023, 59 (2), 49-55.
- Джугларска М, Златанова Т, Попов Н. и др. Арбитражът при решаване на спорове в първичната извънболнична медицинска помощ – възможности и реалности, Обща медицина, 2023, **(под печат)**.
- Джугларска М, Златанова Т, Попов Н и др. Динамика в мнението на общопрактикуващите лекари за контрола на НЗОК преди и по време на пандемията с COVID-19, Обща медицина, 2023 **(под печат)**.
- Златанова Т, Джугларска М, Попов Н и др. Контролът от НЗОК в условията на COVID-19 по мнение на общопрактикуващите лекари, Обща медицина, 2022, 24 (6), 26-35.
- Zlatanova T, Djuglarska M, Popov N et al. Citizen control in primary outpation care – opportunities and realities in Bulgaria, Acta Medica Bulgarica, 2023, 50 (2), 49-59.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Social Medicine and Public Health

Contract Nr. D-166/14.06.2022 GUIDELINES FOR IMPROVING CONTROL OVER THE EXECUTION OF CONTRACTS FOR THE PROVISION OF PRIMARY OUTPATIENT CARE

Leading researcher: Prof. Tihomira Zlatanova Zlatanova, MD, DsC

Research team:

- Prof. Nikolay Angelov Popov, PhD - Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Prof. Tsvetelina Milcheva Petrova-Gotova, PhD, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Assoc. Prof. Rumyana Todorova Yaneva, PhD, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Assoc. Prof. Doroteya Tencheva Shtereva-Tzouni, PhD, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Assist. Prof. Emilia Krassimirova Naseva, PhD, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Assist. Prof. Mariya Krasimirova Lazarova, PhD, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Assist. Prof. Miroslava Petrova Djuglarska, PhD, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Tsvetelina Stoynova Stoynova, full-time PhD student, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Nikolay Nikolaev Popov – student at Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Medical University of Sofia

Organization unit Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics

RESULTS:

The control over public health spending is exercided by the National Health Insurance Fund (NHIF) and has taken an increasingly important role in improving the Bulgarian health insurance system's effectiveness. Currently, research in this area at the primary outpatient care (POC) level is not sufficiently supported. The doubts about its effectiveness can be resolved by incorporating public scrutiny in the process.

The goal of this research is to develop guidelines and suggestions for improving the NHIF's scrutiny in POC by conducting a thorough analysis, with aimed at elevating the institution's authority. Two questionnaire surveys conducted in the June-October 2022 period were included in the research. 394 general practitioners (GP), contractual partners to the NHIF, and 1045 health-insured persons (HIP) participated.

The summarised results show a significant portion of the GPs expressed concerns regarding unregulated practices in reporting the provided POC (53 %) being overlooked by preventative control. Instead, the scrutiny is directed towards detecting documentation oversights and inaccuracies, which have a considerable reported share (82.2%, 66.2% respectively). This is grounds for the NHIF refusing to payments for performed activities. Almost half of the respondents (46.7%) weren't informed of the reasons for the denied payments via digital means. Two thirds of them reported suspecting that, during the COVID-19 pandemic, there denied payments were inflated. There was also a predominant overall dissatisfaction with the compensation mechanism for the decreased volume of activity in POC and the additional payments provided for work in the declared epidemic situation (87.8%, respectively 89.6%). The respondents were very inactive in contesting denied payments (10.3%), challenging violation protocols (11.9%) and filing complaints regarding imposed financial penalties (11.8%). There were predominant doubts regarding insuring via the scrutiny of lawful and effective spending of public resources allocated for POC (near 78% in both cases). There was a significant share of formal suggestions from the NHIF. Little public scrutiny was reported due to the HIPs' low informedness on the opportunities to exercise it.

In order to optimise the scrutiny process, there need to be adequate measures taken, suggestions for which were given in the project by the research team.

Scientific publications and presentations:

- Djuglarska M., Zlatanova T, Popov N et al. General practitioners' opinions on additional financing for work in the conditions of an announced epidemiological situation. – Medical Review, 2023, 59 (2), 49-55.
- Djuglarska M., Zlatanova T, Popov N et al. Arbitration as dispute resolution in primary outpatient care – potential and reality, General medicine, 2023, **(in press)**.
- Djuglarska M., Zlatanova T, Popov N et al. dynamics of general practitioners' opinions on the NIHF'S control before and during the COVID-19 pandemic, General medicine, 2023 **(in press)**.
- Zlatanova T, Djuglarska M, Popov N et al. The regulation by the nhif in the context of covid-19 in opinion of general practitioners, General medicine, 2022, 24 (6), 26-35.
- Zlatanova T, Djuglarska M, Popov N et al. Citizen control in primary outpation care – opportunities and realities in Bulgaria, Acta Medica Bulgarica, 2023, 50 (2), 49-59.

Научно направление: Социална медицина и обществено здравеопазване

Договор № Д-167/14.06.2022 г. Анализ и оценка на качеството на хибридното обучение, провеждано в Катедра „Икономика на здравеопазването“

Водещ изследовател: Проф. Николай Ангелов Попов, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Тихомира Златанова Златанова, дмн - МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Икономика на здравеопазването”
- Проф. Цветелина Милчева Петрова-Готова, дм - МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Икономика на здравеопазването”
- Доц. Румяна Тодорова Янева, дм - МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Икономика на здравеопазването”
- Доц. Доротея Тенчева Щерева-Тзуни, дм - МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Икономика на здравеопазването”
- Гл. ас. Емилия Красимирова Насева, дм - МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Икономика на здравеопазването”
- Гл. ас. Мария Красимирова Лазарова, дм - МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Икономика на здравеопазването”
- Гл. ас. Мирослава Петрова Джугларска, дм - МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Икономика на здравеопазването”
- Николай Иванов Николов – редовен докторант - МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Икономика на здравеопазването”
- Ивайло Емилов Иванов – студент - МУ – София, Медицински факултет

Базова организация: МУ - София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Икономика на здравеопазването“
Адрес за контакти: ул. „Бяло море“ 8, гр. София 1527, +359 2 9432 416

РЕЗУЛТАТИ:

В периода 2020-2022 г. образователната система у нас, а и в целия свят, претърпя значителни промени под въздействието на редица външни и вътрешни фактори, най-значителен от които беше кризата, породена от коронавируса. Едно от най-големите предизвикателства, с които се сблъскаха всички преподаватели и студенти беше ускореното модернизиране и дигитализиране на образователните подходи, методи и практики.

Целта на проведеното изследване е на базата на задълбочен анализ на хибридното обучение, осъществявано от катедра „Икономика на здравеопазването“ да се направят предложения за подобряване на обучението и повишаване на качеството му. При обработката на данните и анализа на резултатите са използвани документален метод, социологически метод, статистически методи и сравнителен анализ.

Резултатите от проведената анкета показаха, че хибридното обучение, съчетаващо присъствена и дистанционна форма е предпочитано и удобно за по-голямата част от обучаващите се. Мнозинството от студентите смятат, че хибридното обучение трябва да се запази като трайна форма на преподаване и комуникация като най-много колебания имат студентите, обучаващи се в специалност „Медицинска сестра“ и „Акушерка“. Анкетираните обаче са единодушни (с малки изключения), че биха надграждали своето образование, ако има възможност за такава форма на обучение.

Хибридното обучение, провеждано в Катедрата по икономика на здравеопазването, респективно във ФОЗ „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“ успява в максимална степен да съчетае предоставянето и усвояването на необходимите теоретични знания по време на

лекциите, провеждани дистанционно с практическата подготовка по време на присъствена клинична практика и преддипломен стаж, което е предпоставка за добре обучени и конкурентно способни здравни специалисти и успешни ръководители.

По-голямата част от студентите, участващи в проучването смятат, че използваните от преподавателите методи и средства осигуряват достатъчно практически умения, свързани с избраната от тях професия и включването на актуални, атрактивни и модерни методи в обучението на бъдещите медицински специалисти ще подобрят учебния процес и ще създадат условия за ефективно усвояване и изграждане на знания и професионални умения.

Научни публикации и прояви:

- Петрова-Готова Ц, Попов НА, Златанова ТЗ, и др. Хибридното обучение на студентите от регулираните професии и влиянието му върху качеството на здравните грижи. Сестринско дело. 2023; 55(2) - под печат
- Попов Н, Петрова-Готова ЦМ, Златанова ТЗ, и др. Проучване мнението на студентите от професионалните направления „Здравни грижи“ и „Обществено здраве“ относно хибридното обучение. Сестринско дело. 2023; 55(1):19-25
- Янева Р, Попов НА, Златанова ТЗ, и др. Оценка на студентите на качеството на образователния процес в катедра „Икономика на здравеопазването“ чрез хибридна форма на обучение. Здраве и наука. 2023; година XIII, 1-2 - под печат
- Popov N, Yaneva RT, Zlatanova TZ, et al. An analysis of student satisfaction with the organization of hybrid teaching in the Department of Health Economics. Trakia Journal of Sciences. 2023; No 2:155-161 http://doi:10.15547/tjs.2023.02.014
- Yaneva R, Popov NA, Zlatanova TZ, et al. Student satisfaction with the quality of hybrid teaching in the education process of the Department of Health Economics. Sciences of Europe. 2023; No 113:24-27 http://DOI: 10.5281/zenodo.7773748
- Янева Р, Попов НА, Златанова ТЗ, и др. Мнение на студентите за проблемите и перспективите на хибридното обучение, провеждано в катедра „Икономика на здравеопазването“. сб. материали от L Научно-технологична сесия “Контакт 2023” на ИНГА. 2023 - под печат
- Янева Р, Попов НА, Златанова ТЗ, и др. Оценка на студентите на качеството на образователния процес в катедра „Икономика на здравеопазването“ чрез хибридна форма на обучение. Доклад, представен на Юбилейна научна конференция „Традиции и бъдеще в медицинското образование“, организирана от Медицински колеж към МУ-София. гр. София. 22 март 2023 г. (под печат)
- Янева Р, Попов НА, Златанова ТЗ, и др. Мнение на студентите за проблемите и перспективите на хибридното обучение, провеждано в катедра „Икономика на здравеопазването“. Доклад, който ще бъде представен на L Юбилейна Научно-технологична сесия “Контакт 2023” на ИНГА. София. 30 юни 2023 г. (под печат)

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Social Medicine and Public Health

Contract Nr. D-167/14.06.2022 г. Analysis and evaluation of the quality of the hybrid teaching conducted in the Department of Health Economics

Leading researcher: Prof. Nikolay Angelov Popov, PhD

Research team:

- Prof. Tihomira Zlatanova Zlatanova, MD, DSc, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc”, Department of Health Economics
- Prof. Tsvetelina Milcheva Petrova-Gotova, PhD, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc”, Department of Health Economics

- Assoc. Prof. Rumyana Todorova Yaneva, PhD, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Assoc. Prof. Doroteya Tencheva Shtereva-Tzouni, PhD, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Assist. Prof. Emilia Krassimirova Naseva, PhD, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Assist. Prof. Mariya Krasimirova Lazarova, PhD, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Assist. Prof. Miroslava Petrova Djuglarska, PhD, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Nikolay Ivanov Nikolov, full-time PhD student, Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics
- Ivaylo Emilov Ivanov, student at Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

Organization unit: Medical University of Sofia, Faculty of Public Health „Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", Department of Health Economics

RESULTS:

In the 2020-2022 period our country's education system, like the rest of the world, underwent considerable changes due to a series of external and internal factors, the most important of which the coronavirus crisis. One of the biggest challenges with which all teaching staff and students faced was the rapid modernisation and digitalisation of educational processes, methods and practices.

The purpose of this research is to make recommendations for bettering training and improving its quality based on a thorough analysis of the Department of Health Economics' hybrid learning. The documentary method, sociological method, statistical methods and comparative analysis were used to process the data and analyse the results.

The questionnaire's results show that hybrid learning, which combines the in-person and distance learning forms, is preferred and convenient for the majority of students. Most student believe hybrid teaching should become a permanent teaching and communication form, whereby the students trained in the Nursing and Midwifery speciaties express the most doubts. However, the participants are unanimous (with small exceptions) that they would build on their education if provided with opportunities for hybrid learning.

It, as carried out in the Department of Health Economics at the FoPH "Prof. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc", managed to combine on-line lectures, where the students are provided with and attain the needed theoretical knowledge, with the practical training during the in-person clinical practice and the pre-graduation internship. This is prerequisite for creating well-trained and competitive health professionals and successful managers.

The majority of the respondents believe that the methods and means used by the teaching staff provide sufficient practical skills, relevant to their chosen profession, and that incorporating current, attractive and modern methods in the future medical specialists' training will improve the educational process, creating conditions for effective attainment and development of knowledge and professional skills.

Scientific publications and presentations:

- Petrova-Gotova T, Popov NA, Zlatanova TZ, et al., Hybrid Teaching of the Students from the Regulated Professions and its influence on Medical Care Quality, Nursing journal. 2023; 55 (2) – in print
- Popov N, Petrova-Gotova TM, Zlatanova TZ, et al., A Survey into the Opinions of Students from the Healthcare and Public Health Professional Fields on Hybrid Teaching, Nursing journal. 2023; 55 (1):19-25

- Yaneva R, Popov NA, Zlatanova TZ, et al. Students' evaluation of the quality of the educational process in the Department of "Health Economics" through a hybrid form of training. Health and Science, 2023; year XIII, 1-2 – in print
- Popov N, Yaneva RT, Zlatanova TZ, et al. An analysis of student satisfaction with the organization of hybrid teaching in the Department of Health Economics. Trakia Journal of Sciences. 2023; No 2:155-161 http://doi:10.15547/tjs.2023.02.014
- Yaneva R, Popov NA, Zlatanova TZ, et al. Student satisfaction with the quality of hybrid teaching in the education process of the Department of Health Economics. Sciences of Europe. 2023; No 113:24-27 http://DOI: 10.5281/zenodo.7773748
- Yaneva R, Popov NA, Zlatanova TZ, et al. Opinion of students on the problems and perspectives of hybrid learning held in the Department of Health Economics. In: Coll. materials from the L Science and Technology Session „Contact 2023“ – in print
- Yaneva R, Popov NA, Zlatanova TZ, et al. Students' evaluation of the quality of the educational process in the Department of "Health Economics" through a hybrid form of training. Report, presented at the Jubilee Scientific Conference "Traditions and Future in Medical Education", organized by Medical College at MU – Sofia, Sofia, March 22, 2023 (in print)
- Yaneva R, Popov NA, Zlatanova TZ, et al. Opinion of students on the problems and perspectives of hybrid learning held in the Department of Health Economics. Report to be presented at L Jubilee Science and Technology Session „Contact 2023“, Sofia, June 30, 2023 (in print)

Научно направление: Социална медицина и обществено здравеопазване

Договор № Д-168/14.06.2022 г. Повишаване на уменията и компетенциите на студентите от специалностите „медицинска сестра“, „акушерка“ и „лекарски асистент“ за извършване на интензивни грижи

Водещ изследовател: Проф. Галина Стамова Чанева, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Стоян Георгиев Миланов, дм, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Здравни грижи“.
- Проф. Силвия Младенова Младенова, дм, МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Медицинска педагогика“.
- Доц. Анушка Нишан Димитрова, дм, МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Здравни грижи“.
- Доц. Петя Димитрова Трендафилова-Ванчева, дм, МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Здравни грижи“.
- Проф. Деляна Петрова Хаджиделева, дм, МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Здравни грижи“.
- Гл. ас. Камелия Костадинова Богданова, дм, МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Здравни грижи“.

- Асистент Илиана Иванова Соколова - докторант на самостоятелна подготовка, МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн, “Катедра „Здравни грижи“.
- Асистент Димитрина Иванова Миликина - докторант на самостоятелна подготовка, МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“
- Преподавател Елена Георгиева Георгиева, дм, МУ – София, Медицински колеж „Йорданка Филаретова“, Ръководител специалност „Парамедик“.
- Асистент Татяна Костадинова Славкова, дм, МУ – София Филиал „Проф. д-р Иван Митев“, гр. Враца.
- Валентина Евдокимова Флорова, Студент втори курс, специалност „медицинска сестра”, Фак. № МС 1680. МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Здравни грижи“.
- Симона Бориславова Гугова. Студент втори курс, специалност „медицинска сестра”
- Фак. № МС 1686. МУ – София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Здравни грижи“.

Базова организация: МУ - София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, Катедра „Здравни грижи“.
Адрес за контакти: ул. „Бяло море“ № 8, гр. София, п. к. 1527, +359 29432 370

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото изследване е създаване на оптимална учебна среда за развитие на професионалните компетенции на студентите от специалностите „медицинска сестра“, „акушерка“ и „лекарски асистент“ за справяне със сложни професионални казуси и задачи в интензивните грижи. Използваните методи са социологически, педагогически и статистически. Проведени са две анкетни проучвания на студентите – преди и след организираното обучение. За целите на практическото обучение са закупени мулажи и тренажор за дефибрилация, а преподавателският състав разработва протоколи, алгоритми, казуси и ситуационни задачи от реалната практика на интензивните грижи. Получените резултати показват, че студентите от направление „здравни грижи” получават достатъчно теоретични знания от сферата на интензивните грижи, но е необходимо да се използват и прилагат нагледни методи и средства при практическото им обучение и развитието на умения за извършване на специфичните дейности от сферата на интензивните грижи. Усвояването на професионални компетенции по отношение на интензивните грижи от студентите от специалностите „медицинска сестра”, „акушерка” и „лекарски асистент” е необходимо да се осъществява в добре оборудвани практически кабинети, със съответната медицинска апаратура и консумативи, които да доближават лабораторните условия до реалната среда от практиката. Развитието на компетенциите на студентите за участие в основните дейности от интензивните грижи – кислородотерапия, инфузионна терапия, кардиопулмонална ресусцитация, изискват използването на комплекс от педагогически методи и средства, като водещо място заемат ситуационните задачи и казуси от реалната практика. За да се повиши увереността на студентите и да се стимулира тяхната активност за участие в реалната практика, е необходимо да се постави акцент върху развитие на клиничното мислене, бързо и адекватно вземане на решения при животозастрашаващи ситуации. Необходимо е да се използват възможностите на симулационното обучение за да се осигури ефективно практическо обучение на студентите в областта на интензивните грижи.

Научни публикации и прояви:

- Trendafilova, P., Dimitrova, A, Bogdanova, K, et al. (2023). COMPETENCES DEVELOPMENT OF" HEALTH CARE" STUDENTS IN RELATION TO INTENSIVE CARE. In INTED2023 Proceedings (pp. 3469-3473). IATED. ISBN: 978-84-09-49026-4, ISSN: 2340-1079, doi: 10.21125/inted.2023.0939

- Младенова, С., К. Богданова, Д. Миликина, и др. Потребност от иновативни методи в обучението по интензивни грижи, Сестринско дело, бр.4, 2023 г.
- Trendafilova, P., Dimitrova, A., Bogdanova, K., & Tchaneva, COMPETENCES DEVELOPMENT OF" HEALTH CARE" STUDENTS IN RELATION TO INTENSIVE CARE, Conference proceedings, 17th International Technology, Education and Development conference, 6-8 march, 2023, Valencia, Spain.
- Bogdanova, K., D. Milikina, I. Sokolova. Practical skills of students from the "health care" direction for participation in life-threatening situations, XL International Scientific Conference Knowledge without borders, april 07-09 2023, Sokobanja, Serbia.

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Social Medicine and Public Health
Contract Nr. D-168/14.06.2022 Improving the skills and competencies of students from the specialties "nurse", "midwife" and "physician assistant" to perform intensive care
Leading researcher Prof. Galina Stamova Tchaneva, PhD
Research team:

- Prof. Stoian Georgiev Milanov, MD, PhD, UMBALSM "N. I. Pirogov", Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D, Department of Health Care.
- Prof. Silvia Mladenova Mladenova, PhD, MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D." Department of "Medical Pedagogy".
- Assoc. Prof. Anushka Nishan Dimitrova, PhD, MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D, Department of Health Care.
- Assoc. Prof. Petya Dimitrova Trendafilova – Vancheva, PhD. MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D, Department of Health Care.
- Prof. Delyana Petrova Hadjideleva, PhD, MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D. Department of Health Care.
- Ch. assistant Kamelia Kostadinova Bogdanova, PhD, MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D. Department of Health Care.
- Assistant Iliana Ivanova Sokolova - PhD student, MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D. Department of Health Care.
- Assistant Dimitrina Ivanova Milikina - PhD student, MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, PhD". Department of Health Care.
- Teacher Elena Georgieva Georgieva, PhD, MU - Sofia, "Yordanka Filaretova" Medical College, Head of "Paramedic" specialty.
- Assistant Tatiana Kostadinova Slavkova, PhD, MU - Sofia Branch "Prof. Dr. Ivan Mitev", Vratsa.
- Valentina Evdokimova Florova, Second-year student, "Nurse" specialty, Faculty No. MS 1680. MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D. Department of Health Care.
- Simona Borislavova Gugova, Second-year student, specialty "nurse", Fac. No. MS 1686. MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D. Department of Health Care.

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Tsekomir Vodenicharov, MD, Ph.D" Department of Health Care.
RESULTS:

The aim of the present study is to create an optimal learning environment for the development of the professional competencies of students from the "nurse", "midwife" and "medical assistant" specialties to deal with complex professional cases and tasks in intensive care. The methods used are sociological, pedagogical and statistical. Two student surveys were conducted -

before and after the organized training. For the purposes of practical training, dummies and a defibrillation simulator were purchased, and the teaching staff developed protocols, algorithms, case studies and situational tasks from the real practice of intensive care. The obtained results show that the students from the "health care" field receive sufficient theoretical knowledge in the field of intensive care, but it is necessary to use and apply visual methods and tools in their practical training and the development of skills to perform the specific activities in the field of intensive care. The acquisition of professional competences in relation to intensive care by the students of the specialties "nurse", "midwife" and "medical assistant" must be carried out in well-equipped practical laboratories, with the relevant medical equipment and consumables, which bring the laboratory conditions closer to the real environment of practice. The development of students' competencies for participation in the main activities of intensive care - oxygen therapy, infusion therapy, cardiopulmonary resuscitation, require the use of a complex of pedagogical methods and tools, with situational tasks and case studies from real practice occupying the leading place. In order to increase students' confidence and stimulate their activity to participate in real practice, it is necessary to emphasize the development of clinical thinking, quick and adequate decision-making in life-threatening situations. It is necessary to use the capabilities of simulation training to provide effective practical training to students in the field of intensive care.

Scientific publications and presentations:

- Trendafilova, P., Dimitrova, A, Bogdanova, K, et al. (2023). COMPETENCES DEVELOPMENT OF" HEALTH CARE" STUDENTS IN RELATION TO INTENSIVE CARE. In INTED2023 Proceedings (pp. 3469-3473). IATED. ISBN: 978-84-09-49026-4, ISSN: 2340-1079, doi: 10.21125/inted.2023.0939
- Mladenova, S., K. Bogdanova, D. Milikina, et al. Need for innovative methods in intensive care training, Nursing journal, No. 4, 2023.
- Trendafilova, P., Dimitrova, A., Bogdanova, K., & Tchaneva, COMPETENCES DEVELOPMENT OF" HEALTH CARE" STUDENTS IN RELATION TO INTENSIVE CARE, Conference proceedings, 17th International Technology, Education and Development conference, 6-8 march, 2023, Valencia, Spain.
- Bogdanova, K., D. Milikina, I. Sokolova. Practical skills of students from the “health care” direction for participation in life-threatening situations, XL International Scientific Conference Knowledge without borders, april 07-09 2023, Sokobanja, Serbia.

Научно направление: Социална медицина и обществено здравеопазване, Околна среда: общи и професионални фактори, Имунна система

Договор № Д-169/14.06.2022 г. Оценка на честотата от изява на контактна свръхчувствителност към ингредиенти на козметични продукти и управление на здравния риск

Водещ изследовател: Доц. д-р Мая Григориевна Ляпина, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Каролина Дошева Любомирова, дм – ФОЗ, Катедра „Трудова медицина“, МУ – София
- Проф. Мая Любомирова Визева, дм – Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София
- Доц. Дончо Николов Етугов, дм – Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София

- Гл. асистент Мариана Димитрова Алберт, дм, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София
- Преподавател Бинназ Музаферова Асанова, дм, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София
- Преподавател Ясен Петров Събев, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София
- Ренета Росенова Георгиева - студент, Специалност „Медицинска козметика“ – 2 курс Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София

Базова организация: МУ - София, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”
Адрес за контакти: ул. "Йорданка Филаретова" № 3, София, 1606, служ. тел.: +359 2 915-46-46

РЕЗУЛТАТИ:

Рискът от изява и честотата на контактна свръхчувствителност към ингредиенти на козметични продукти както при професионална, така и при потребителска експозиция в наши дни са все по-високи, успоредно с все по-масовата им употреба. Цел на настоящето проучване бе да се оцени честотата на контактна свръхчувствителност към ингредиенти на козметични продукти и да се изготви комплексна програма за управлението на здравния риск. Извършено бе епикутанно алергологично тестуване към 20 подбрани алергена, основни ингредиенти на козметични продукти - консерванти, аромати, сърфактанти/емулгатори, антиоскиданти и др. Обхванати бяха общо 120 лица, като пробите бяха отчетени при 109 участници: 37 студенти от Медицински колеж – София, 26 професионално експонирани козметици и 46 лица без професионална експозиция на козметични продукти – контролна група. Чрез специално разработени анкети бяха събрани данни относно наличието на алергична предиспозиция и предишни професионални експозиции на алергени, както и на нивото на информираност на студентите във връзка с рисковете от експозиция на сенсибилизиращи агенти при работа. За статистическия анализ на данните бяха използвани Fisher Exact Test ($p<0.05$), изследване на съотношение на две вероятностни съотношения (Odds ratio=OR) и многопроменлива двоична логистична регресия. От изследваните консерванти, формалдехидът бе идентифициран като основен контактен сенсибилизатор. Честотата на контактна сенсибилизация към формалдехид бе достоверно по-висока при професионално експонираните козметици и при студентите в сравнение с контролната група ($p = 0,005$) [OR=0,290 (95% CI: 0,092) - 0,916]). Честотата на положителните реакции към DMDM hydantoin бе 11%, а към quaternium-15, methylisothiazolinone + methylchloroisothiazolinone и methyldibromo-glutaronitrile – по 9,2%. Не се установиха достоверни разлики между изследваните групи. Най-висока бе честотата на сенсибилизация към quaternium-15 сред студентите – 13,5%, а към imidazolidinyl urea - 2,7% при студентите и 11,5% при козметиците. Най-висок бе рискът от сенсибилизация към DMDM хидантоин при студентите и козметиците, а към метилизотиазолинон/метилхлоро-изотиазолинон и метилдибромо глутаронитрил и парабени – при козметиците. От парфюмните алергени, общо за всички тестувани най-чест сенсибилизатор бе hydroxy-isohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde, следван от Перуванския балсам. При професионално икспонираните, основен алерген бе Fragrance mix-I, с достоверно по-висока честота на сенсибилизация спрямо тази при студентите и контролната група ($p=0,005$). От повърхностноактивните вещества/емулгаторите, честотата на положителни реакции към децил глюкозид бе достоверно по-висока сред студентите в сравнение с контролите ($p=0,028$). Ланолинът бе идентифициран като основен контактен сенсибилизатор както за цялата изследвана популация, така и за козметиците, при които честотата на положителни реакции бе достоверно по-висока в сравнение със студентите. В заключение, установихме високи честота и риск от развитие на контактна сенсибилизация към изследваните ингредиенти на козметични продукти. В изготвената превантивна програма се подчертава необходимостта

от информирането на студентите и професионално експонираните лица относно присъствието на сенсибилизиращи ингредиенти в козметичните продукти, обучението им относно правилната грижа за кожата на ръцете и използването на предпазни средства, с обосновка на необходимостта от ранна алергологична диагностика с оглед предотвратяване или минимализиране на риска при бъдеща или настояща професионална експозиция.

Научни публикации и прояви:

- Ляпина М, Визева М, Савова З. Контактни алергени в състава на козметични продукти – актуален преглед. Здраве и наука. 2022;1-2:53-58.
- Ляпина М, Любомирова К, Етугов Д, и др. Алергичен контактен дерматит при фризьори – актуален преглед, случай от практиката и насоки за превенция. Здраве и безопасност при работа. 2022;8:47-54.
- Ляпина М, Савова З, Събев Я, и др. Управление на информационните процеси за превенция на професионална сенсибилизация при студенти от направление "Здравни грижи". Сестринско дело. 2023;4, 31-37.
- Lyapina M, Lyubomirova K, Kundurzhiev T, et al. Contact sensitization to fragrance markers and surfactants/emulsifiers/ emollients among cosmetologists and cosmetology students – a pilot study. Medinform: Journal of Medical and Dental Practice. 2023;10(1):1691-1700.
- Lyapina M, Lyubomirova K, Kundurzhiev T, Vizeva M. Prevalence of contact sensitization to preservatives as cosmetic ingredients in occupational and educational exposures in Bulgaria – a cross sectional study. Acta Medica Bulgarica – 2023; 50(3): 29-35.
- Lyapina M, Tsanova-Savova S, Nikolova M, et al. Gallates – toxicological data and a pilot study on the prevalence of contact sensitization. Pharmacia, 2024, 71: 1–6. https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e120507.
- Ляпина М, Визева М, Събев Я, и др. Подходи за управление и оптимизиране на информационните процеси при рискове от професионална сенсибилизация при студенти от медицински колеж „Й. Филаретова". Юбилейна научна конференция „Традиции и бъдеще в медицинското образование" по случай 180 години от рождението на Йорданка Филаретова, 21 март 2023. (доклад).

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Social Medicine and Public Health, Environment: General and Occupational Factors, Immune System

Contract Nr. D-169/14.06.2022 Evaluation of the prevalence of contact sensitization to ingredients of cosmetic products and health risk management

Leading researcher Assoc. Prof. Maya Grigorievna Lyapina, MD, PhD

Research team:

- Prof. Karolina Dosheva Lyubomirova, MD, PhD – Faculty of Public Health, Dept. of Occupational Medicine, MU – Sofia
- Prof. Maya Lyubomirova Vizeva, PhD – Medical college "Iordanka Filaretova", MU – Sofia
- Assoc. Professor Doncho Nikolov Etugov, MD - Medical College "Yordanka Filaretova", MU – Sofia
- Senior Assit. Prof. Mariana Dimitrova Albert, MD, Medical College "Yordanka Filaretova", MU – Sofia
- Lecturer Binnaz Muzaferova Asanova, MD, Medical College "Yordanka Filaretova", MU - Sofia
- Lecturer Yasen Petrov Sabev, Medical College "Yordanka Filaretova", MU - Sofia

- Reneta Rosenova Georgieva - student, Specialty "Medical Cosmetics" - 2nd year Medical College "Yordanka Filaretova", MU - Sofia

Organization unit: MU - Sofia, Medical college “Iordanka Filaretova”, 3 Yordanka Filaretova St., Sofia, 1606

RESULTS:

The risk of onset and the prevalence of contact sensitization to cosmetic ingredients in both occupational and consumer nowadays exposure are increasingly high, in parallel with their increasing use. The aim of the present study was to evaluate the prevalence of contact sensitization to cosmetic ingredients and to elaborate a comprehensive health risk management program. Skin patch testing to 20 selected allergens, main ingredients of cosmetic products - preservatives, fragrances, surfactants/emulsifiers, antioxidants, etc. was performed. A total of 120 individuals were included, and the patch test reading was performed among 109 participants: 37 students from Medical College - Sofia, 26 occupationally exposed cosmeticians, and 46 individuals without occupational exposure to cosmetic products served as a control group. Through an inquiry surveys, data were collected regarding allergic predisposition and previous occupational exposures to allergens, as well as on the level of awareness of students in regarding the risks of exposure to sensitizing agents at work. Fisher Exact Test ($p<0.05$), Odds ratio=OR and multivariable binary logistic regression were used for statistical data analysis. Among the tested preservatives, formaldehyde was identified as the main contact sensitizer. The prevalence of contact sensitization to formaldehyde was significantly higher among the occupationally exposed cosmeticians and the students, if compared to the control group ($p = 0.005$) [OR=0.290 (95% CI: 0.092) - 0.916]). The prevalence of positive reactions to DMDM hydantoin was 11%, and to quaternium-15, methylisothiazolinone + methylchloro-isothiazolinone and methyldibromo-glutaronitrile – 9.2%. No significant differences were found between the studied groups. Highest was the prevalence of sensitization to quaternium-15 among the students - 13.5%, and to imidazolidinyl urea - 2.7% among students, and 11.5% among the cosmeticians. Highest was the risk of sensitization to DMDM hydantoin among the students and the cosmeticians, and to methylisothiazolinone/methylchloro-isothiazolinone, methyldibromo glutaronitrile and parabens - among the cosmeticians. Among the perfume allergens, for the whole tested population, the main sensitizer was hydroxy-isohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde, followed by Peru balsam. Among the occupationally exposed cosmeticians, the main allergen was Fragrance mix-I, with a significantly higher prevalence of sensitization if compared to the students and the control group ($p=0.005$). Regarding the surfactants/emulsifiers, the prevalence of positive reactions to decyl glucoside was significantly higher among the students if compared to the controls ($p=0.028$). Lanolin was identified as the main contact sensitizer for both the whole study population and the cosmeticians, with the prevalence of positive reactions being significantly higher if compared to the students. In conclusion, we established high prevalence and risk of contact sensitization to the tested ingredients of cosmetic products. The proposed preventive program emphasizes on the need to provide the students and the occupationally exposed individuals information about presence of sensitizing ingredients in cosmetic products, training on the proper hands skin care and use of protective equipment, justifying the need of early diagnosis of contact allergy, aiming to prevent or minimize the risk in future or present occupational exposure.

Scientific publications and presentations:

- Lyapina M, Vizeva M, Savova Z. Contact allergens in the composition of cosmetic products - an up-to-date review. Health and science. 2022;1-2:53-58.
- Lyapina M, Lyubomirova K, Etugov D, et al. Allergic contact dermatitis among hairdressers - an up-to-date review, case from the practice and guidelines for prevention. Health and safety at work. 2022;8:47-54.

- Lyapina M, Savova Z, Sabev Y, et al. Management of information processes for prevention of occupational sensitization among Health care students. Information for Nursing Staff. 2023;4, 31-37.
- Lyapina M, Lyubomirova K, Kundurzhiev T, et al. Contact sensitization to fragrance markers and surfactants/emulsifiers/ emollients among cosmetologists and cosmetology students – a pilot study. Medinform: Journal of Medical and Dental Practice. 2023;10(1):1691-1700.
- Lyapina M, Lyubomirova K, Kundurzhiev T, Vizeva M. Prevalence of contact sensitization to preservatives as cosmetic ingredients in occupational and educational exposures in Bulgaria – a cross sectional study. Acta Medica Bulgarica – 2023; 50(3): 29-35.
- Lyapina M, Tsanova-Savova S, Nikolova M, et al. Gallates – toxicological data and a pilot study on the prevalence of contact sensitization. Pharmacia, 2024, 71: 1–6. https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e120507.
- Lyapina M, Vizeva M, Sabev Y, et al. Approaches for management and optimization of information processes in risks of occupational sensitization among students of the Medical College "J. Filaretova". Jubilee scientific conference "Traditions and future in medical education" on the occasion of the 180th anniversary of the birth of Yordanka Filaretova, March 21, 2023. (Oral presentation).

КОНКУРС „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2022“

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ „МЛИС’ 2022”

Научно направление: Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-184/14.06.2022 г. Генотип-фенотипни корелации при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия в България
Изпълнител: Петя Пламенова Ангелова, редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-2708/05.12.2019 г.

Медицински Университет-София, Медицински факултет, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- Акад. проф. д-р. Ваньо Иванов Митев, дм, дбн – МУ-София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София
- Проф. Албена Първанова Тодорова – Георгиева, дбн – МУ-София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): Медицински Университет-София, Медицински факултет, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София, мобилен телефон: +359 887399854
Базова организация за изпълнение на проекта: Медицински Факултет, Катедра „Медицинска Химия и биохимия“, Секция „Биохимия“
РЕЗУЛТАТИ:

Хипертрофичната кардиомиопатия (ХКМП) е често наследствено сърдечно заболяване, което се свързва с внезапна сърдечна смърт, сърдечна недостатъчност и инсулт. Известно е, че ХКМП може да се причинява от значителен брой мутации в гените, кодиращи саркомерните и саркомер-свързаните протеини. Други особености на заболяването са непълната пенетрантност и разнообразната експресия. Настоящата разработка има за цел да определи наличието и характеристиката на генотип-фенотипните корелации при пациенти с ХКМП в България. За провеждането на молекулярно-генетични изследвания беше изолиран генетичен материал от венозна кръв на 20 български пациенти, диагностицирани с ХКМП. Изолираната пациентска ДНК беше подложена на цялостно екзомно секвениране, като получените данни бяха анализирани със специфичен софтуер. Сегрегационен анализ за потвърждаване на патогенните находки в семействата беше извършен чрез директно секвениране по Sanger. Получените резултати бяха интерпретирани с помощта на статистически методи. Резултатите бяха сравнени с тези в научната литература и докладвани в световните бази данни. Получените резултати показват наличието на патогенни/вероятно патогенни варианти и варианти с неясно значение при 75% от изследваните пациенти, като приблизително 1/3 от тях представляват нови варианти, които досега не са докладвани в световните бази данни. При пациентите с патогенни/вероятно патогенни варианти или варианти с неясно значение в сравнение с пациентите с вероятно непатогенни или без установени генетични варианти се установява по-висока чесота на обструктивна ХКМП, перкутанна аблация/реаблация на септума, диастолна дисфункция II или III степен и умерено тежка митрална регургитация, както и по-ниска честота на сърдечна недостатъчност, без статистически значими разлики между двете групи по отношение на останалите изследвани

критерии. Установява се по-ранно начало на заболяването при пациентите с 2 патогенни/вероятно патогенни варианта спрямо пациентите с 1 открит генетичен вариант. Наличието на позитивна фамилна амамнеза за ХКМП или ВСС при само 5% от изследваните пациенти е в подкрепа на необходимостта от разширяване на генетичния и клиничния скрининг при засегнатите семейства.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics
Contract Nr. D-184/14.06.2022 Genotype-phenotype correlations in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Bulgaria
PhD student: Petya Plamenova Angelova
PhD supervisor:

- Acad. Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc – MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical chemistry and biochemistry, 2 Zdrave str., Sofia
- Prof. Albena Parvanova Todorova-Georgieva, DSc – MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical chemistry and biochemistry, 2 Zdrave str., Sofia

Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical chemistry and biochemistry, Section "Biochemistry"
RESULTS:

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a common inherited heart disease, associated with sudden cardiac death (SCD), heart failure, and stroke. It is known that HCM can be caused by a significant number of mutations in genes, encoding sarcomere and sarcomere-associated proteins. Other features of the disease are incomplete penetrance and variable expression. The present study aims to determine the presence and characteristics of genotype-phenotype correlations in patients with HCM in Bulgaria. For conducting molecular-genetic studies, genetic material was isolated from venous blood of 20 Bulgarian patients, diagnosed with HCM. The isolated patient DNA was subjected to whole-exome sequencing, and the resulting data was analyzed using specific software. Family segregation analysis by direct Sanger sequencing was performed for pathogenic findings confirmation. The obtained results were interpreted using statistical methods. Results were compared with those in the scientific literature and reported in global databases. The obtained results show the presence of pathogenic/likely pathogenic variants and variants of uncertain significance in 75% of the studied patients, with approximately 1/3 of them presenting as novel variants that have not been reported in global databases to date. Patients with pathogenic/likely pathogenic variants or variants of uncertain significance compared to patients with likely benign or no detected genetic variants had a higher incidence of obstructive HCM, percutaneous septal ablation/reablation, grade II or III diastolic dysfunction, and moderately severe mitral regurgitation, as well as a lower incidence of heart failure, with no statistically significant differences between the two groups in terms of the other criteria studied. An earlier onset of disease was found in patients with 2 pathogenic/likely pathogenic variants compared to patients with 1 detected genetic variant. The presence of a positive family history of HCM or SCD in only 5% of the studied patients highlights the need to expand genetic and clinical screening in affected families.

Научно направление: Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-186/14.06.2022 г. Генетично охарактеризиране на MAPT H1, H2 хаплотипове и подтипове при пациенти с невродегенеративни заболявания в българската популация
Изпълнител: Иван Иванов Туртуриков, Редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-4070/27.10.2020 г.

МУ - София, Медицински факултет, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- Акад. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн, МУ-София, Катедра по „Медицинска Химия и Биохимия“
- Проф. Албена Първанова Тодорова-Георгиева, дбн, МУ-София, Катедра по „Медицинска Химия и Биохимия“

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, МУ - София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София, +359 899738911
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, МУ - София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София
РЕЗУЛТАТИ:

Амиотрофичната латерална склероза (ALS) е невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с широка клинична и биологична хетерогенност, като голяма част от пациентите с ALS проявяват и симптоми от спектъра на фронтотемпоралната деменция (FTD). С настоящата разработка бяха анализирани 100 ДНК проби на пациенти с ALS, както и контролни генотипни данни за 2504 индивида от проекта 1000 генома фаза 3. Целта на проекта беше характеризиране на рисковите хаплотипове и подтипове на гена *MAPT*, спрямо техният възможен ефект като рисков фактор и като модифициращ фактор спрямо възраст на начало на заболяването. Избраните полиморфизми бяха изследвани чрез директно секвениране по Sanger и резултатите послужиха за последващ статистически анализ. Генотип-фенотипна корелация беше изследвана в контекста на възрастта на начало на заболяването и риск от развитие на заболяването. Бяха използвани методи за определяне на статистическа значимост на хипотезата чрез прилагане на Хи-квадрат метод и линейна регресия, имплементирани в софтуера за анализ SPSS. За възстановяване на най-честите хаплотипове и техният ефект като рисков и модифициращ фактор бяха използвани софтуерните инструменти Haploview и SHEsisPlus. При ниво на значимост 0.05 не беше установена корелация между изследваните генетични варианти и възраст на начало на заболяването. Въпреки това, беше открита корелация между специфичният хаплотип GGAGCA (H1b) и риск от развитие на ALS, като носителството на този хаплотип води до близо два пъти повишен риск от развитие на ALS в сравнение с други хаплотипове в гена *MAPT*.Тези резултати са статистически значими срещу праг от p <0,05 и подкрепят допълнителни изследвания, фокусирани в това направление. Допълнителното характеризиране на ефекта на *MAPT* H1/H2 хаплотиповете и техните подтипове за клиничната изява на невродегенеративни заболявания би могло да доведе до подобрения в прогнозирането и диагностицирането на този тип заболявания.

Научни публикации и прояви:

- **Ivan Tourtourikov**, Kristiyan Dabchev, Tihomir Todorov et al. **„Haplotype association analysis of the tau gene in amyotrophic lateral sclerosis”** Европейска конференция по

човешка генетика 2023 (ESHG 2023), Глазгоу, Шотландия, 10-13 юни 2023г., Електронен постер **EP10.012**

- **Ivan Tourtourikov**, Kristiyan Dabchev, Tihomir Todorov et al.. "**Navigating the ALS Genetic Labyrinth: The Role of MAPT Haplotypes**". *Genes*. 2023; 14(11):2023. https://doi.org/10.3390/genes14112023

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ОТЛИЧНА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Molecular biology and genetics
Contract Nr. D-186/14.06.2022 Genetic characterization of MAPT H1, H2 haplotypes and subtypes in patients with neurodegenerative diseases in the Bulgarian population
PhD student: Ivan Ivanov Tourtourikov
PhD supervisor:
Acad. Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc
Prof. Albena Parvanova Todorova-Georgieva, DSc
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, 2 "Zdrave" Str., 1431 Sofia, Bulgaria
RESULTS:

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by a broad clinical and biological heterogeneity, with a large proportion of ALS patients also exhibiting frontotemporal dementia (FTD) spectrum symptoms. Within the present work, 100 DNA samples of ALS patients were analyzed, as well as control genotypic data for 2504 individuals from the 1000 Genomes project phase 3. The aim of the project was to characterize the risk haplotypes and subtypes of the *MAPT* gene, according to their possible effect as a risk factor and as a modifying factor in relation to age of disease onset. Selected polymorphisms were investigated by direct Sanger sequencing and the results served for subsequent statistical analysis. Genotype-phenotype correlation was investigated in the context of age of disease onset and risk of disease development. Methods were used to determine statistical significance of the hypothesis by applying the Chi-square method and linear regression implemented in SPSS analysis software. Haploview and SHEsisPlus software tools were used to recover the most frequent haplotypes and their effect as a risk and modifying factor. At a significance level of 0.05, no correlation was found between the studied genetic variants and age of disease onset. However, a correlation was found between the specific haplotype GGAGCA (H1b) and risk of developing ALS, as individuals carrying this haplotype were found to have a nearly two-fold increased risk of developing ALS compared to other haplotype carriers for the *MAPT* gene. These results were statistically significant against a threshold of $p < 0.05$ and support further research focused in this direction. Further characterization of the effect of *MAPT* H1/H2 haplotypes and their subtypes on the clinical presentation of neurodegenerative diseases could lead to improvements in the prognosis and diagnosis of this type of disease.

Scientific publications and presentations:

- **Ivan Tourtourikov**, Kristiyan Dabchev, Tihomir Todorov et al.. **„Haplotype association analysis of the tau gene in amyotrophic lateral sclerosis"** European Human Genetics Conference 2023 (ESHG 2023), Glasgow, Scotland, 10-13 June 2023, E-poster **EP10.012**
- **Ivan Tourtourikov**, Kristiyan Dabchev, Tihomir Todorov et al."Navigating the ALS Genetic Labyrinth: The Role of MAPT Haplotypes". Genes. 2023; 14(11):2023. https://doi.org/10.3390/genes14112023

Научно направление: Рак: биология, епидемиология, терапия; Инфекции. Микробиология

Договор № Д-187/14.06.2022 г. Присъствие и биологична роля на CMV, HSV1/2, HHV6 и HHV 8 вируси в туморни блокчета от български пациенти с простатен карцином
Изпълнител: Елена Иванова Тодорова, Редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК 36 – 4612/ 16.12.20 г.

МУ – София, Медицински факултет, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- Академик Ваньо Иванов Митев, дм, дбн, МУ–София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София
- Професор Албена Първанова Тодорова – Георгиева, дбн, МУ–София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София, +359 888716151
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София
РЕЗУЛТАТИ:
Цел: Да се проучи присъствието и биологичната роля на *CMV, HSV 1/2, HHV6* и *HHV8* вируси в туморни блокчета от български пациенти с простатен карцином.
Материали и методи: Анализирахме 25 фиксирани във формалин и вградени в парафин туморни тъкани (FFPE) от български пробанди, маркирани за туморно съдържание (ПК). Приложени бяха: ДНК екстракция, PCR, Real Time qPCR, хистологичен анализ и техники за фотодокументиране.
Резултати: Активна инфекция с *HSV2, CMV и HHV6* беше детектирана в 36% от FFPE биопсиите. От позитивните вирусни инфекции 78% се дължат на *HHV6* и по 11% на *HSV2* и *CMV*. *HSV1* и *HHV8* не бяха открити в нито една проба.
В позитивните за вируси FFPE биопсии се наблюдава висок дял ПК/ДПХ. Хистопатологичната картина включва: интратуморна лимфоцитна инфилтрация с фиброза и некроза, перидуктална възпалителна реакция и инфилтрация, хроничен лимфоденит, *PIA, HGPIN* и др. FFPE пробите бяха класифицирани преобладаващо, като ниско и умерено диференцирани простатни тумори, съвременно градирани по Gleason - G3, G4 и G5 с характеристики за лоша прогноза, агресивност и прогресия: периневрална, периваскуларна, лимфоваскуларна инвазия, инвазия на семенни мехурчета и др.
Изводи: *CMV, HSV2 и HHV6* са биологично активни във всички клинични стадии на ПК. Персистиращата инфекция с изброените вируси, особено с *HHV6* се интерпретира, като предпоставка за прогресивно клинично поведение на ПК. Активната инфекция с *HHV6* корелира с ниско и умерено диференцирани тумори с хистологични характеристики за неблагоприятна прогноза, агресивност и метастатичен потенциал. Превенцията и лечението на инфекции с вирусна етиолоия в простатната жлеза може да подобри контрола и дори прогресията на ПК. Включването на антивирусна терапия в общата антитиворакова схема за лечение на ПК, би могло да допринесе до по-продължителна ремисия и забавяне на прогресията му.
Научни публикации и прояви:

- Е. Тодорова, А. Кавръкова, Б. Георгиева и др, Вирусите като кофактори в поява и прогресия на простатен карцином. сп. Онкология, 2023. /статус: submitted, приета за публикация/
- A. Kavrakova, E. Todorova, B. Georgieva1, K. Mesechkova, K. Yanev, G. Ivanov, G. Derimachkovski,V. Mitev and A. Todorova. Association of viral factors with prostate cancer onset and progression. Global Congress on Prostate and Bladder cancer; 10. 2022, Athens, Greece. /абстракт и постер/

https://www.morressier.com/o/event/622f09afb52e8900125b88dd/article/631861b47e215f5e7f3851cd

- Е. Тодорова, А. Кавръкова, Б. Георгиева и др., Връзка на вирусните фактори с появата и прогресията на простатния карцином“. Национална Конференция по Онкология: “Рак на бъбрека и уротела. Рак на белия дроб. Малигнен меланом. Тумори на глава и шия.“ 19-20.05.2023 г., гр. София, България /орална презентация и резюме/
- A. Kavrakova, E. Todorova, B. Georgieva, K. Mesechkova, K. Yanev, G. Ivanov, G. Derimachkovski, F. Odzhakov, S. Bachurska, V. Mitev and A. Todorova. Association of viral factors with prostate cancer onset and progression. ECCMID 15-18.04.2023, Copenhagen, Denmark. /абстракт и постер/

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ВИСОКА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy; Infections. Microbiology
Contract Nr. D-187/14.06.2022 Presence and biological role of *CMV*, *HSV 1/2*, *HHV6* and *HHV8* viruses in tumor blocks from Bulgarian patients with prostate cancer
PhD student: Elena Ivanova Todorova
PhD supervisor Acad. Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc
Prof. Albena Parvanova Todorova-Georgieva, DSc
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry
RESULTS:

We **aim** to investigate the presence of ***CMV, HSV 1/2, HHV6* and *HHV8*** viruses in FFPE samples from Bulgarian patients with PCa diagnosis.

Material and methods: 25 formalin-fixed and paraffin-embedded tumor tissues (FFPE) by marking the tumor target zones in advance were analyzed. DNA extraction, PCR, Real-Time PCR, histological examination and photo documentation techniques were applied.

Results: Active infection with ***CMV, HSV 1/2, HHV6* and *HHV8*** viruses was detected in 36% of the patients with FFPE samples. Of these positive results, 78% was proven for *HHV6*, 11% for each of *HSV2* and *CMV*. *HSV1* and *HHV8* were detected in none of the samples.

In FFPE *HHV*s infected a high proportion of PCa/BPH was observed. The histo-pathological picture includes: intratumor lymphocyte infiltration with fibrosis and necrosis, periductal chronic inflammatory reaction, granulomatous lesions with foci of abscesses and necrosis, inflammatory infiltration, chronic lymphodenitis, *PIA, HGPIN*, etc. The majority of FFPE viral infected samples were determined as poorly and moderately differentiated prostatic tumors, contemporarily graded by Gleason - G 3,4 and 5 with features for aggressiveness, poor prognosis and progression: perineural, perivascular, lymphovascular and seminal vesicle invasion, senile vesicle amyloidosis, etc.

Conclusions: *CMV, HSV2 и HHV6* are active in all clinical stages of PCa. Persistent infection with *HHVs*, especially *HHV6,* should be considered as a predictor for PCa progressive clinical behavior

and correlates with poorly and moderately differentiated prostatic tumors with histological characteristics for unfavorable prognosis, aggressiveness and metastatic potential. The prevention and treatment of viral infections into prostate gland could improve the monitoring and even limitation of PCa frequency and progression. Considering the inclusion of antiviral therapy in the general anticancer treatment of PCa could contribute to a longer remission and delay its progression.

Scientific publications and presentations:

- E. Todorova, A. Kavrakova, B. Georgieva et.al., Viruses as co-factors in prostate cancer onset and progression. J Bulgarian Oncological Scientific Society, 2023/ in print /
- A. Kavrakova, E. Todorova, B. Georgieva1, K. Mesechkova, K. Yanev, G. Ivanov, G. Derimachkovski,V. Mitev and A. Todorova. Association of viral factors with prostate cancer onset and progression, Global Congress on Prostate and Bladder cancer, 10. 2022, Athens, Greece /Abstract and Poster/ https://www.morressier.com/o/event/622f09afb52e8900125b88dd/article/631861b47e215f5e7f3851cd
- E. Todorova, A. Kavrakova, B. Georgieva et al., Viral factors in the onset and progression of prostate cancer. National Oncology Conference: "Kidney and Urothelial Cancer. Lung Cancer. Malignant melanoma. Head and Neck Tumors Sofia, 19-20.05.2023, Sofia, Bulgaria. /Oral presentation and Abstract/
- A. Kavrakova, E. Todorova, B. Georgieva, K. Mesechkova, K. Yanev, G. Ivanov, G. Derimachkovski, F. Odzhakov, S. Bachurska, V. Mitev and A. Todorova. Association of viral factors with prostate cancer onset and progression. ECCMID 15-18.04.2023, Copenhagen, Denmark. /Abstract and Poster/

Договор № Д-192/14.06.2022 г. Изолиране и структурно охарактеризиране на фенолни съединения от Аухерова звъника Hypericum aucheri Jaub et. Spach (сем. Hypericaceae)

Изпълнител: маг. фарм. Теодор Юлианов Маринов, редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-328/10.02.21г.

МУ - София, Фармацевтичен факултет, Катедра Фармакогнозия

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- Доц. Параскев Тодоров Недялков, дф - МУ - София, катедра Фармакогнозия

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, Фармацевтичен факултет, катедра Фармакогнозия, ул. „Дунав“ № 2, 1000 София, тел. +359 2 9236529

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, Фармацевтичен факултет, Катедра Фармакогнозия

РЕЗУЛТАТИ:

С помощта на съвременни хроматографски и спектрални техники от метанолен екстракт от изсушени надземни части на *Hypericum aucheri* Jaub. et Spach са изолирани три нови ацилирани бензофенонови О-гликозида аухерозид А, В, С и познатите 5-хидрокси-2-изопропилхромон-7-О-β-D-глюкопиранозид, маклурин-6-О-β-глюкопиранозид (родантенон В), 1-О-галоил-β-D-глюкоза и мангиферин. Структурата на съединенията е определена чрез 1D и 2D NMR и MS спектроскопски техники. В допълнение UHPLC-ESI-MS/MS анализа на отделни фракции от екстракта води за пръв път до условното идентифициране на 3-О-ферулоилхинна, 5-О-ферулоилхинна, 5-О-кафеоилхинна киселини във вида и познатите миквелианин, хлорогенова киселина, хиперозид, изокверцитрин, мирицетрин, кверцитрин, астрагалин и мирицетин.

Научни публикации и прояви:

- Marinov T, Kokanova-Nedialkova Z, Nedialkov PT. Isolation and structural characterization of phenolic compounds from *Hypericum aucheri* Jaub et. Spach (family Hypericaceae). First scientific conference for students and PhD students "PharmaNova". Sofia. 16-17 december 2022. page 31.
- Marinov T, Kokanova-Nedialkova Z, Nedialkov PT. Isolation and structural elucidation of two acylated benzophenone O-glucosides from *Hypericum aucheri* Jaub et. Spach (fem. *Hypericaceae*). 5th International conference on natural products utilization from plants to pharmacy shelf. Sts. Constantine and Helena Resort. 30 may - 02 june 2023. page 67.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Pharmacognosy and Botany
Contract Nr. D-192/14.06.2022 г. Isolation and structural characterization of phenolic compounds from *Hypericum aucheri* Jaub et. Spach (family *Hypericaceae*)
PhD student: Teodor Yulianov Marinov
PhD supervisor: Assoc. Prof. Paraskev Todorov Nedialkov, PhD
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacognosy.
RESULTS:

Using modern chromatographic and spectral techniques, three new acylated benzophenone O-glycosides aucheroside A, B, C and the known 5-hydroxy-2-isopropylchromone-7-O-β-D-glucopyranoside, maclurin-6-O-β-glucopyranoside (rhodantenone B), 1-O-galloyl-β-D-glucose and mangiferin were isolated from a methanolic extract of air-dried aerial parts of *Hypericum aucheri* Jaub. et Spach. The structure of the compounds was determined by 1D and 2D NMR and MS spectroscopic techniques. In addition, the UHPLC-ESI-MS/MS analysis of individual fractions of the extract leads for the first time to the tentative identification of 3-O-feruloylquinic, 5-O-feruloylquinic, 5-O-caffeoylquinic acids in the species and the known miquelianin, chlorogenic acid, hyperoside, isoquercitrin, myricetrin, quercitrin, astragalin and myricetin.

Scientific publications and presentations:

- Marinov T, Kokanova-Nedialkova Z, Nedialkov PT. Isolation and structural characterization of phenolic compounds from *Hypericum aucheri* Jaub et. Spach (family Hypericaceae). First scientific conference for students and PhD students "PharmaNova". Sofia. 16-17 december 2022. page 31.
- Marinov T, Kokanova-Nedialkova Z, Nedialkov PT. Isolation and structural elucidation of two acylated benzophenone O-glucosides from *Hypericum aucheri* Jaub et. Spach (fem. *Hypericaceae*). 5th international conference on natural products utilization from plants to pharmacy shelf. Sts. Constantine and Helena Resort. 30 may - 02 june 2023. PP 67.

Научно направление: Фармакология и токсикология, БАВ и лекарства

Договор № Д-193/14.06.2022 г. Оценка възможната МАОВ инхибиторна активност на новосинтезирани хидразони, съдържащи пиролов цикъл в карбоксилния фрагмент на структурата

Изпълнител: маг. фарм. Христина Венелинова Кутева, редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-1730/02.09.2021

МУ - София, ФФ, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- Проф. Магдалена Спасова Кондева-Бурдина, дф - МУ - София, ФФ, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология
- Проф. Мая Боянова Георгиева, дф - МУ - София, ФФ, Катедра по фармацевтична химия

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, ФФ, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология, ул. Дунав 2, София 1000, тел. +359 2 9236 573

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, ФФ, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология

РЕЗУЛТАТИ:

В този проект са проучени ефектите на общо 10 новосинтезирани хидразони, съдържащи пиролов цикъл в карбоксилния фрагмент на структурата, върху човешки рекомбинантен MAOA/B ензим.

Флуориметрично е определена потенциалната им инхибираща MAOA/B активност.

Цялата серия новосинтезирани хидразони съдържащи пиролов цикъл в карбоксилния фрагмент на структурата (в концентрация 1 μM), НЕ проявяват статистически значим инхибиращ ефект върху човешки рекомбинантен MAOA ензим (*h*MAOA), спрямо контролата (чист *h*MAOA).

Цялата серия обаче, в концентрация 1 μM, проявяват статистически значим инхибиращ ефект върху човешки рекомбинантен MAOB ензим (*h*MAOB), спрямо контролата (чист *h*MAOB).

В резултат на проведените допълнителни проучвания се установи, че от цялата серия с най-добър *h*MAOB селективен индекс (> 204) са веществата **MI_d** и **MII_d**.

Тези две вещества се оказват преспективни за по-нататъшни изследвания като потенциални MAOB инхибитори.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Pharmacology and toxicology, BAS and drugs

Contract Nr. D-193/14.06.2022 Evaluation of the possible MAOB inhibitory activity of newly synthesized hydrazones containing a pyrrole cycle in the carboxyl fragment of the structure

PhD student: MPharm Christina Venelinova Kuteva

PhD supervisor:

- Prof. Magdalena Spasova Kondeva-Burdina, PhD – MU-FF, Department of pharmacology, pharmacotherapy and toxicology
- Prof. Maya Boyanova Georgieva, PhD – MU-FF, Department of pharmaceutical chemistry

Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of pharmacology, pharmacotherapy and toxicology

RESULTS:

In this project, the effects of 10 newly synthesized hydrazones containing a pyrrole cycle in the carboxyl fragment of the structure on a human recombinant MAOA/B enzyme were investigated.

Their potential MAOA/B inhibitory activity was determined fluorimetrically.

The whole series of newly synthesized hydrazones containing a pyrrole loop in the carboxyl fragment of the structure (at a concentration of 1 μM) did NOT exhibit a statistically significant inhibitory effect on human recombinant MAOA enzyme (*h*MAOA), relative to the control (pure *h*MAOA).

However, the entire series, at a concentration of 1 μM, exhibited a statistically significant inhibitory effect on human recombinant MAOA enzyme (*h*MAOB), relative to control (pure *h*MAOB).

As a result of further studies, it was found that of the whole series, the compounds with the best hMAOB selectivity index (> 204) were **MI_d** and **MII_d**.

These two compounds appear to be promising for further studies as potential MAOB inhibitors.

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ „МЛИС’ 2022”

Научно направление: Зрение, Ревматология, Детски болести

Договор № Д-183/14.06.2022 г. Проследяване на очно засягане (неинфекциозен увеит) при деца с Ювенилен идиопатичен артрит в България
Изпълнител: Малина Дилянова Стефанова-Маркова - задочен докторант.

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-2702/0.5.12.2019 г.

Медицински факултет, МУ - София, Катедра Офталмология, УМБАЛ „Александровска“ЕАД.

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- Проф. д-р Александър Хуго Оскар, дм, Началник Очна клиника УМБАЛ “Александровка“ ЕАД, Ръководител на Катедра по офталмология

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, Катедра Офталмология, Медицински факултет МУ-София, ул. Георги Софийски, тел.: +359 888336486
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, Катедра по Офталмология, Медицински факултет, МУ-София
РЕЗУЛТАТИ:

Нашето проучване включва 56 деца с ЮИА. При 21 (37,5%) от тях е диагностициран увеит. 84% от децата с JIA-U са жени. Средната възраст при поставяне на диагнозата увеит е 3,76 години. Средната възраст на диагнозата ЮИА е 4,26 години. При 57,89 % от децата увеитът засяга и двете очи. При 2 (10,5%) деца с ЮИА увеитът е диагностициран преди началото на артрита. Увеитът е най-чест при деца с положителени ANA (70%), момичета (84%), възраст под 4 години. ANA е прогностичен фактор за развитие на увеит, което доказват и други европейски проучвания. Ревматоидният фактор (RF) е положителен само при едно дете в нашето проучване с ювенилен полиартрит.

Характеристика на неинфекциозния увеит при деца с ЮИА: иридоциклит се наблюдава при 15 (71,42%) от децата с увеит, едно дете (4,76%) е с парспланит, 3 (14,28%) от децата са с панувеит. 68,42% от пациентите с неинфекциозен увеис имат очни усложнения: катаракта при 8 (38,09%), вторична глаукома при 3 (14,28%), поясовидна кератопатия при 10 (47,61%). Подобряване на най-добре коригирана зрителна острота се наблюдава при 5 от пациентите. Всички те са лекувани с биологични агенти. На 12 (57,14%) от пациентите без увеит са на биологична терапия. Наблюдавахме подобрение на зрителната острота в 9 (23,68%) от 38 очи с очно възпаление, свързано с артрит. Най-често вирусна инфекция, свързана с влошаване на протичането на ЮИА е варицела зостер. Дългосрочните лоши зрителни резултати са свързани с: кратък интервал между началото на ЮИА и увеита ($p<0,01$), високи стпйности на ANA ($p<0,01$), женски пол ($p=0,013$), възраст под 4 години ($p<0,01$). Макулен едем като очно усложнение се наблюдава при 4 (7,14%) от наблюдаваните деца.

В групата на децата с увеит (2[9%]) от тях са лекувани с локални стероиди, от тях трима (14,28%) със системни кортикостероиди - метилпреднизолон, с MTX и системни кортикостероиди - 3 (14,28%), с MTX в комбинация с биологична терапия -9 (42,85%), а с биологичен препарат -4 (19,04%). Най-разпространената биологична терапия е адалимумаб – анти-TNFα моноклонално антитяло. Синтезира се от моноцити, неутрофили, мастоцити и макрофаги. Тоцилизумаб е антитяло срещу IL-6. Намалява отока на макулата при пациенти

с увеит. Три от децата бяха подложени на очна операция (две факоемулсификации и една операция за глаукомна- клапа на Ахмед).

Научни публикации и прояви:

- Malina Markova, Prof. Stefan Stefanov, Albena Teltcharova Mihaylovska, Alexander Oscar, Uveitis in children with Juvenile Idiopathic Arthritis, Biotechnology & Biotechnological Equipment,Volume 37, 2023 - Issue 1

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ОТЛИЧНА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Vision, Rheumatology, Diseases of Chidhood

Contract Nr. D-183/14.06.2022 Follow-up of ocular involvement (non-infectious uveitis) in children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Bulgaria

PhD student: Malina Dilyanova Stefanova-Markova, MD

PhD supervisor: Prof. Alexander Hugo Oscar, MD, PhD

Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty Medicine Dept. of Ophthalmology

RESULTS:

Our study includes 56 children with JIA. Uveitis was diagnosed in 21(37.5%) of them. 84% of the children with JIA-U were female. The median age at the diagnosis the uveitis is 3.76 years. The average age of the diagnose of the JIA is 4.26 years. In 57.89 % of the children the uveitis affected both of the eyes. By 2(10.5%) the children with JIA, uveitis was diagnosed before the onset of the arthritis. Uveitis was most common in children with positive ANA (70%), female gender (84%), age under 4 years. ANA was significantly predictor factor for developing uveitis, like in other European studies. Rheumatoid factor (RF) was positive only in one child in our study with juvenile polyarthritis.

Characteristics of the noninfectious uveitis in children with JIA: Iridocyclitis was observed in 15(71,42%) of the children with uveitis. 1(4.76%) was with parsplanitis, 3(14.28%) of the children have panuveitis. 68.42% of the patients with noninfectious uveitis have ocular complication: cataract in 8 (38.09%), secondary glaucoma in 3 (14.28%) 'band' keratopathy in 10 (47.61%). Improving the BCVA is observed in 5 of the patients. All of them were threated with biological agents. Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs were given also to 12 (57.14%) of the patients without uveitis. We observed improvement of BCVA in 9 (23.68%) of 38 eye with ocular inflammation, associated with arthritis. Visual impairment was observed in one of the children. The most often reported viral infection, associated with worsening the course of the JIA the was varicella zoster. Long-term poor visual outcomes were associate with: short interval between the onset of the JIA and the uveitis ($p<0.01$), high positive ANA ($p<0.01$), female gender ($p=0.013$), age under 4 years ($p<0.01$). Macular edema as an ocular comlication was observed in 4 (7.14%) of the observed children.

In the group of children with uveitis (2[9%]) of them were treated with topical steroids, three of them (14.28%) with systemic corticosteroids -Methylprednisolone, with MTX and systemic corticosteroids- 3 (14.28%), with MTX and biological therapy -9 (42.85%), and with biological agent -4 (19.04%). The most common biological medicament was adalimumab –anti-TNFα monoclonal antibody. It is synthesized by monocytes, neutrophils, mast cells and macrophages. Tocilizumab is antibody against IL-6. It reduces the macular edema in patients with uveitis. Three of the children were undergo ocular operation (two- phacoemulsification and one operation with Ahmed glaucoma valve).

Scientific publications and presentations:

- Malina Markova, Prof. Stefan Stefanov, Albena Teltcharova Mihaylovska, Alexander Oscar, Uveitis in children with Juvenile Idiopathic Arthritis, Biotechnology & Biotechnological Equipment,Volume 37, 2023 - Issue 1

Научно направление: Молекулярна биология и генетика; ЦНС. Невронауки и поведение

Договор № Д-185/14.06.2022 г. Молекулярно-генетичен анализ на панел от гени, свързани със заболяването Амиотрофична латерална склероза (АЛС) при български пациенти
Изпълнител: Теодор Антониев Ангелов, редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-1392/02.07.2021

МУ - София, Медицински факултет-София, Катедра по неврология, УМБАЛ „Александровска", Клиника по нервни болести

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):
- Проф. д-р Ивайло Людмилов Търнев, дмн, Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска", София
- Доц. д-р Теодора Кънчева Чамова, дмн, Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска", София

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, Медицински факултет-София, Катедра по неврология, УМБАЛ „Александровска", Клиника по нервни болести, ул. „Георги Софийски" № 1, град София
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, Медицински факултет-София, Катедра по неврология, УМБАЛ „Александровска", Клиника по нервни болести
РЕЗУЛТАТИ:

Настоящата научна разработка цели да се установят молекулярно-генетичните характеристики на заболяването Амиотрофична латерална склероза (АЛС) в България.
Използваните методи в изследването са:

1. Подбор на група пациенти с клинична диагноза АЛС по данни от клинична документация, резултати от ЕМГ изследване, КАТ на главен мозък, оценка на невропсихологичния статус, неврофталмологичен преглед, УНГ изследване и АКР изследване. Подборът на семействата се осъществява от лекари-невролози в Клиника по Нервни болести към УМБАЛ „Александровска".
2. Вземане на кръвни проби (6 мл венозна кръв) от всички пациенти и техните родители (при възможност) след провеждане на необходимата генетична консултация и подписване на информирано съгласие. От кръвните проби ще се изолира геномна ДНК.
3. Намножаване с полимеразна верижна реакция и секвениране на всички кодиращи региони и екзон-интронни граници за търсене на мутации в посочените таргетните гени по вече оптимизирани протоколи.
4. Интерпретация на резултатите за българските пациенти, сравняване на нашите данни с публикуваните до момента в световната литература и оформяне на научни и теоретични изводи и приноси по проблема.

Верифицирани са трима български пациенти, принадлежащи към две семейства – съответно с мутация в *SOD1* гена (ALS1 форма; 1 клинично проявен и 1 асимптомен носител)

и *ANG* гена (ALS9 форма; 1 клинично проявен пациент). Описаните двама пациенти с мутация в *SOD1* гена са продължение на голямо българско семейство със засегнати 4 поколения, като за първи път се проявявя асимптомен носител, която е майка на засегнатия пациент. За първи път се открива в българската популация пациент с мутация в *ANG* гена.

Научни публикации и прояви:

- Амиотрофична латерална склероза клинико-генетична форма 9 (АЛС9) – представяне на клиничен случай – **Ангелов Т**, Чамова Т, Чернинкова С, Търнев И – Списание "Българска Неврология". 2023; 24(2) (под печат).

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ВИСОКА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics; CNS. Neuroscience and Behavior

Contract Nr. D-185/14.06.2022 Molecular-genetic analysis of a panel of genes associated with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Bulgarian patients

PhD student: TEODOR ANTONIEV ANGELOV

PhD supervisor:

Prof. Dr. Ivailo Ludmilov Tournev, MD, PhD, DMedSc

Assoc. Prof. Dr. Teodora Kancheva Chamova, MD, PhD, DMedSc

Address of project implementation: MU - Sofia, FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF NEUROLOGY, ALEXANDROVSKA University Hospital, 1 GEORGI SOFIYSKI STR.

RESULTS

The current project aims to establish the molecular genetic characteristics of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Bulgaria.

Research methods used for the project are:

1. Selection of a group of patients with a clinical diagnosis of ALS according to data from clinical documentation, results of EMG examination, CT of the brain, assessment of neuropsychological status, neuro-ophthalmological examination, ENT examination and ACR examination. The selection of the families is carried out by neurologists at the Clinic of Nervous Diseases at "Alexandrovska" UMHAL.
2. Taking blood samples (6 ml of venous blood) from all patients and their parents (if possible) after conducting the necessary genetic consultation and signing an informed consent. Genomic DNA will be isolated from the blood samples.
3. Polymerase chain reaction amplification and sequencing of all coding regions and exon-intron boundaries to search for mutations in the indicated target genes according to already optimized protocols.
4. Interpretation of the results for the Bulgarian patients, comparing our data with those published so far in the world literature and forming scientific and theoretical conclusions and contributions on the problem.

Three Bulgarian patients belonging to two families were verified - respectively with a mutation in the *SOD1* gene (ALS1; 1 clinically manifested and 1 asymptomatic carrier) and the *ANG* gene (ALS9; 1 clinically manifested patient). The described two patients with a mutation in the *SOD1* gene are a continuation of a large Bulgarian family with 4 affected generations, and for the first time, an asymptomatic carrier, who is the mother of the affected patient, is manifested. For the first time, a patient with a mutation in the *ANG* gene was described in the Bulgarian population.

Scientific publications and presentations:

- Amyotrophic lateral sclerosis form 9 (ALS9) - presentation of a case report – **Angelov T**, Chamova T, Cherninkova S, Tournev I – Journal „Bulgarian Neurology", 2023; 24(2) (in print).

Научно направление: Ендокринни жлези

Договор № Д-188/2022 г. Изследване на цистатин С и фетуин А при състояния на предиабет
Изпълнител: Мартина Илкова Салкова, редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-4071/27.10.2020г.

МУ - София, Медицински факултет, Катедра Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев", Клиника по Диабетология, 1431 София, ул. Здраве №2

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):
- Проф. д-р Цветалина Иванова Танкова, дмн, МУ-София, Медицински факултет, Катедра Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев", Клиника по Диабетология, 1431 София, ул. Здраве №2

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, Медицински факултет, Катедра Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев", Клиника по Диабетология, 1431 София, ул. Здраве №2
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, Медицински факултет, Катедра Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев", Клиника по Диабетология, 1431 София, ул. Здраве №2
РЕЗУЛТАТИ:
Цел: В настоящото проучване се направи оценка на връзката между серумния цистатин С, маркерите за бъбречно увреждане и кардиометаболитните показатели при лица в ранните етапи на отклонения в глюкозния толеранс.
Методи: В изследването са включени 106 лица с повишен риск за захарен диабет тип 2, разделени в две сходни по възраст, антропометрични и липидни показатели групи според глюкозния толеранс – 47 с нормален глюкозен толеранс и 59 с предиабет. При всички участници е проведен стандартен ОГТТ и глюкозният толеранс е дефиниран според критериите на СЗО (2006). Изследвани са следните лабораторни маркери: плазмена глюкоза, инсулин и С-пептид на 0 и 120 минута в хода на теста (изчислен е HOMA-IR); цистатин С, креатинин, HbA1c, серумни липиди, чернодробни ензими и hsCRP на гладно. Гломерулната филтрация (eGFR) е изчислена по формулата CKD-EPI - на базата на серумния креатинин и на базата на серумния креатинин в комбинация с цистатин С. В средна порция първа сутрешна урина е изследвано отношението албумин-креатинин (ACR).
Резултати: Установи се статистически значима корелация между нивата на цистатин С и креатинин, както в общата кохорта, така и в групите с различен глюкозен толеранс. Не се установи връзка между нивата на цистатин С и нивата на ACR. Нивото на цистатин С корелира значимо с hsCRP, като маркер за нискостепенно възпаление, нивата на инсулин на гладно и HOMA-IR, пикочната киселина, индекс на телесна маса, висцералното (обиколка на талия и площ на висцерална мастна тъкан) и общотелесното мастно отлагане в цялата кохорта и в групата с предиабет.

Заключение: Цистатин С показва значима връзка както със серумния креатинин като маркер за бъбречна увреда, така и с инсулиновата резистентност, висцералното мастно натрупване, пикочната киселина и hsCRP. Тези резултати потвърждават високата чувствителност на маркера за откриване на ранни прояви на хронично бъбречно заболяване и оценка на сърдечно-съдов риск.

Научни публикации и прояви:

- Салкова, М., Димова, Р., Танкова, Цв. Цистатин С и връзката му с ранно бъбречно увреждане и сърдечно-съдов риск при лица с предиабет. Нефрология, диализа и трансплантация. 2025
  Salkova, M., Dimova, R., Tankova, T. Cystatin C and its relationship to early kidney damage and cardiovascular risk in subjects with prediabetes. Nephrology, dialysis and transplantation. 2025 – под печат
- Салкова, М., Димова, Р., Танкова, Цв. Връзка между цистатин с и индиректни индекси за чернодробна стеатоза при лица от високорисковата популация. – приет за представяне постер на XIII Национален конгрес по ендокринология 2-5.10.2025г. Пловдив

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Endocrine Glands

<u>Contract Nr. D-188/2022</u> Assessment of cystatin C and fetuin A in prediabetes conditions

PhD student: Martina Ilkova Salkova

PhD supervisor: Prof. Tsvetalina Ivanova Tankova

Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology, USHATE "Acad. Ivan Penchev", Department of Diabetology, 2, Zdrave str., Sofia 1431

RESULTS:

Aim: The present study investigate the relationship between serum cystatin C, markers for renal impairment and cardiometabolic markers in individuals with early-stage glucose tolerance abnormalities.

Methods: The study enrolled 106 individuals at increased risk for type 2 diabetes mellitus, divided into two groups, matched in age, anthropometric, and lipid profiles, according to glucose tolerance: 47 with normal glucose tolerance and 59 with prediabetes. All participants underwent a standard oral glucose tolerance test (OGTT), with glucose tolerance defined according to World Health Organization criteria (2006). The following laboratory markers were assessed: plasma glucose, insulin, and C-peptide at 0 and 120 minutes during the test (HOMA-IR was calculated); cystatin C, creatinine, HbA1c, serum lipids, liver enzymes, and high-sensitive C-reactive protein (hsCRP) in the fasting state. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI formula based on serum creatinine alone and in combination with cystatin C. The albumin-to-creatinine ratio (ACR) was measured in a midstream sample of first morning urine.

Results: A statistically significant correlation was observed between cystatin C and creatinine levels in the overall cohort and across the groups with different glucose tolerance. No association was found between cystatin C levels and ACR. Cystatin C levels were significantly correlated with hsCRP (as a marker of low-grade inflammation), fasting insulin, HOMA-IR, uric acid, body mass index, visceral (waist circumference and visceral fat area), and total body fat accumulation in the entire cohort and the prediabetes group.

Conclusion: Cystatin C demonstrates significant association with serum creatinine as a marker of renal impairment, as well as with insulin resistance, visceral fat accumulation, uric acid, and hsCRP. These findings confirm the high sensitivity of cystatin C for detecting early manifestations of chronic kidney disease and assessing cardiovascular risk.

Scientific publications and presentations:

- Salkova, M., Dimova, R., Tankova, T. Cystatin C and its relationship to early kidney damage and cardiovascular risk in subjects with prediabetes. Nephrology, dialysis and transplantation. 2025
- Salkova, M., Dimova, R., Tankova, T. Relationship between cystatin C and indirect indices of fatty liver in a high-risk population. XIII National congress of endocrinology 2-5.10.2025.

Научно направление: Ендокринни жлези

Договор № Д-189/14.06.2022 г. Оценка на връзката на серумните нива на биомаркера спексин с метаболитите промени и ефекта от бариатрична/метаболитна хирургия

Изпълнител: д-р Антонина Георгиева Герганова, редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-318/26.02.2020 г. МУ - София, Медицински факултет, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, Клиника по ендокринология

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- Проф. Здравко Асенов Каменов, дмн, МУ- София, МФ, Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ “Александровска“ ЕАД

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, Медицински факултет, Катедра по вътрешни болести, ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел. +359 2 9172 115

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, МФ, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, Клиника по Ендокринология и болести на обмяната

РЕЗУЛТАТИ:

Затлъстяването е хронично метаболитно състояние, което представлява сериозен риск за различни здравословни проблеми. Това състояние е свързано с намалено качество на живот, намалена работоспособност и дори увеличена смъртност. Когато другите методи се оказват неефективни, бариатричната (метаболитна) хирургия е най-ефективният подход за управление на тежкото затлъстяване. В настоящата научна общност има увеличаващ се интерес към разбирането на механизмите, посредством които метаболитната хирургия не само допринася за отслабване, но и се справя със свързани с обезитета усложнения.

Целта на това проучване беше да се оцени ролята на нови биомаркери за сърдечно-съдовия риск и метаболитните промени при пациенти със затлъстяване преди и след метаболитна хирургия, използвайки проспективен подход. Общо 27 пациенти, които отговаряха на критериите за бариатрична хирургия (ВМІ ≥ 40 кг/м2 или ВМІ ≥ 35 със ЗДТ2), бяха включени в изследването и бяха съпоставени с контролна група от здрави доброволци (n = 27).

Техните метаболитни промени бяха проследени в рамките на 6 месеца след оперативната интервенция (RYGB, ръкавна гастректомия, OAGB).

В нашето проучване бяха намерени следните зависимости между серумните нива на спексин и съотношение талия/ханш – r = - 0,393, p = 0,043. В допълнение бе намерена и корелация с индекса за висцерални мазнини VAI - r = - 0,476, p = 0,012, както и с FAT% - r = -0,609, p = 0,002. Намерена бе и зависимост между серумните нива на спексин и cardio-ankle vascular index вдясно (CAVIR) - r = 0,428, p = 0,037, което свидетелства за протективния ефект на спексина по отношение на сърдечно-съдовия риск. Необходими са допълнителни проучвания с проспективен характер при голяма група пациенти с оглед задълбоченото проучване на промените, които настъпват при пациентите подложени на бариатрична хирургия.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Endocrine glands

Contract Nr. D-189/14.06.2022 Evaluation of the relationship between serum levels of the biomarker spexin and the metabolic changes and effect of bariatric/metabolic surgery

PhD student: Antonina Georgieva Gerganova, MD

PhD supervisor: Prof. Zdravko Asenov Kamenov MD, PhD, DMedSci

Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, University Hospital "Alexandrovska", Clinic of Endocrinology and Metabolic diseases, 1 Georgi Sofiiski Street, 1431 Sofia

RESULTS:

Obesity is a chronic metabolic condition that poses a serious risk for various health problems. This condition is associated with reduced quality of life, decreased functionality, and even increased mortality. When other methods prove ineffective, bariatric (metabolic) surgery is the most effective approach for managing severe obesity. There is currently a growing scientific interest in understanding the mechanisms through which metabolic surgery not only contributes to weight loss but also addresses obesity-related complications.

The aim of this study was to evaluate the role of novel biomarkers in cardiovascular risk and metabolic changes in patients with obesity before and after metabolic surgery, using a prospective approach. A total of 27 patients who met the criteria for bariatric surgery (BMI ≥ 40 kg/m2 or BMI ≥ 35 with type 2 diabetes) were included in the study and were compared to a control group of healthy volunteers (n = 27). Their metabolic changes were monitored within 6 months after the surgical intervention (RYGB – Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy, OAGB – one anastomosis gastric bypass).

In our study, the following associations were found between serum levels of spexin and the waist/hip ratio - r = -0.393, p = 0.043. Additionally, a correlation was found with the visceral adiposity index (VAI) - r = -0.476, p = 0.012, as well as with FAT% - r = -0.609, p = 0.002. A correlation was also found between serum levels of spexin and right cardio-ankle vascular index (CAVIR) - r = 0.428, p = 0.037, indicating the protective effect of spexin on cardiovascular risk. Further prospective studies are needed with a large patient group to deepen our understanding of the changes that occur in patients undergoing bariatric surgery.

Научно направление: Ортодонтия

Договор № Д-191/14.06.2022 г. Хипердонтия – 3D диагностика и клинични решения
Изпълнител: Марио Васков Грънчаров, редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-84/12.01.2021 г.

бул. „Георги Софийски“ 1, ФДМ, Катедра Ортодонтия, МУ – София

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- Доцент Грета Русанова Йорданова-Костова, ДМ, ФДМ, Катедра Ортодонтия, МУ – София

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант бул. „Георги Софийски“ 1, ФДМ, Катедра Ортодонтия, МУ – София, +359 885743949
Базова организация за изпълнение на проекта: бул. „Георги Софийски“ 1, ФДМ, Катедра Ортодонтия, МУ - София
РЕЗУЛТАТИ:

Хипердонтия или свръхбройни зъби са зъби, които се развиват в допълнение към нормалния набор зъби в едно съзъбие. Те могат да бъдат морфологично нормални или анормални като структура и характеристика. Целта на настоящето изследване е да се проведе проучване на локализацията на ретинирани свръхбройни зъби с цел планиране на ортодонтското и хирургично лечение. В изпълнение на тази цел си поставихме следните задачи:

- Да установим съотношението между пробили и ретинирани свръхбройни зъби.
- Да се установи честотата на проявление на хипердонтия по зъбни групи.
- Да се създаде алгоритъм за дианостика и план на лечение при хипердонтия и вида на съзъбието.

Проведено е проспективно клинико-епидемиологично проучване обхващащо документацията на 2676 пациента. Проучвана е фото (екстра и интраорална) документация, рентгенова документация (ортопантомография и CBCT), история на заболяването с цялостната анамнеза и статус.

Процентът на установената от нас честота на хипердонтия при ортодонтски контингент пациенти е 3.1%. Превалира процентът на мезиоденс 29.75% (около 1/3 от всички пациенти със свръхбройни). Второ и трето място се заемат от групите на горни латерални и горни централни резци с респективно 23.8% и 16.65%.

Систематизирани са клиничните признаци при ретенция на свръхбройни зъби (мезиоденс) като потенциални сигнални маркери за тяхната ранна диагностика.

На общопрактикуващите лекари по дентална медицина и лекарите по детска дентална медицина е предложен систематичен протокол за въвеждане на два обстойни профилактични прегледа с рентгенови изследвания: в периода на ранно смесено съзъбие и при формирането на постоянното съзъбие. Този мониторинг свързан с броя, морфологията и позицията на постоянните зъби ще намали риска от ортодонтските деформации, усложненията и сложността на терапията им. CBCT изследването е препоръчително при случаи на хипердонтия, защото предоставя несравнима с другите типове рентгенографии информация относно позицията на свръхбройния в костта, разположението му спрямо съседни зъби, най-лесния достъп до него.

Научни публикации и прояви:

- Yordanova-Kostova GR, Grancharov MV, Gurgurova GD. Clinical Difficulties and Solutions at Concomitant Hypo-Hyperdontia. J of IMAB. 2022 Jan-Mar; 28(1):4292-4296.

- Yordanova G, Grancharov M., Georgieva M. Frequency of mesiodens in orthodontic patients – clinical and radiographical discussion. J of IMAB, 2022; 28 (Supp): 73-76.
- Grancharov M, Gurgurova G., Yordanova- Kostova G. Advantages of CBCT imaging in treatment of cases involving hyperdontia. Онлайн списание на български зъболекарски съюз. 2022;1: 19-34.
- Grancharov M, Gurgurova G., Yordanova G. Clinical solution for impaction and hyperdontia. A clinical case. Problems of dental medicine. 2022; 48 (1): 20-24.
- Grancharov M., Gurgurova G., Yordanova-Kostova G. "Clinical approaches in impaction of hyperodontia"Oral presentation presented at the 5th Scientific Congress "Science and Practice - hand in hand" 29.04-01.05.22,
- Gurgurova G., Grancharov G., Yordanova-Kostova G. "ACTION OF A FIXED APPARATUS FOR EXPANSION AND PROTRISION", Oral presentation presented at the 5th scientific congress "Science and Practice - hand in hand" 29.04-01.05.22,
- Grancharov M., Gurgurova G., Yordanova-Kostova G. "ADVANTAGES OF CBCT RESEARCH IN THE TREATMENT OF CASES WITH HYPERDONTIA" Oral presentation presented at the 20th Scientific Congress of BZS 16-18.06.22.
- Gurgurova G., Gruncharov M., Yordanova-Kostova G. Oral presentation on the topic "ADVANTAGES OF DIGITAL SCANNING IN ORTHODONTICS", presented at the 20th Scientific Congress of BZS, 16-18.06.22.
- Gurgurova G, Grancharov M, Yordanova G "Appliance for protrusion of upper frontal teeth in the interceptive phase of orthodontic treatment", Scientific Poster, scientific forum on the occasion of 80 years of FDM, Sofia 03.11.22.
- Grancharov M., Yordanova G. Scientific „Diagnosis and behavior in cases of hyperdontia through the vision of the general dentist, pediatric dentist and orthodontist“ Poster, 98th EOS congress 11-15.06.2023, Oslo.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ОТЛИЧНА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Orthodontics
Contract Nr. D-191/14.06.2022г. Hyperdontia – 3D Diagnostics and clinical solutions
PhD student: Mario Vaskov Grancharov
PhD supervisor: Assoc.prof. Greta Rusanova Yordanova-Kostova, MD
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Orthodontics, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia
RESULTS:

Hyperdontia or supernumerary teeth are teeth that develop in addition to the normal set of teeth in a dentition. They may be morphologically normal or abnormal in structure and characteristic. The aim of the present study was to investigate the localization of impacted supernumerary teeth in order to plan orthodontic and surgical treatment. In pursuit of this aim, we set the following objectives:
- To establish the ratio between erupted and impacted supernumerary teeth.
- To establish the frequency of hyperdontia by tooth group.
- To establish a diagnostic algorithm and treatment plan for hyperdontia and the type of dentition.

A prospective clinico-epidemiological study was conducted covering the records of 2676 patients. Photographic (extra and intraoral) documentation, radiographic documentation (orthopantomography and CBCT), history of the case with overall history and status were studied.

The incidence rate of hyperdontia we found in orthodontic patients was 3.1%. The most prevalent supernumerary was mesiodens with 29.75% (about 1/3 of all patients with hyperdontia). The second and third places were occupied by the upper lateral and upper central incisor groups with 23.8% and 16.65%, respectively.

The clinical signs of impaction of supernumerary teeth (mesiodens) were systematized as potential signal markers for their early diagnosis.

A systematic protocol is proposed to general dentists and pediatric dentists for the introduction of two comprehensive preventive examinations with radiographs: in the period of early mixed dentition and at the formation of the permanent dentition. This monitoring related to the number, morphology and position of the permanent teeth will reduce the risk of orthodontic deformities, their complications and the complexity of their therapy. The CBCT examination is recommended in cases of hyperdontia because it provides information unparalleled to other types of radiographs regarding the position of the supernumerary in the bone, its location relative to adjacent teeth, the easiest access to it and much more.

Scientific publications and presentations:

- Yordanova-Kostova G., Grancharov M., Gurgurova G.. Clinical Difficulties and Solutions at Concomitant Hypo-Hyperdontia. J of IMAB. 2022 Jan-Mar; 28(1):4292-4296.
- Yordanova G, Grancharov M., Georgieva M. Frequency of mesiodens in orthodontic patients – clinical and radiographical discussion. J of IMAB, 2022; 28 (Supp): 73-76.
- Grancharov M, Gurgurova G., Yordanova- Kostova G. Advantages of CBCT imaging in treatment of cases involving hyperdontia. Онлайн списание на български зъболекарски съюз. 2022;1: 19-34.
- Grancharov M, Gurgurova G., Yordanova G. Clinical solution for impaction and hyperdontia. A clinical case. Problems of dental medicine. 2022; 48 (1): 20-24.
- Grancharov M., Gurgurova G., Yordanova-Kostova G. "Clinical approaches in impaction of hyperodontia"Oral presentation presented at the 5th Scientific Congress "Science and Practice - hand in hand" 29.04-01.05.22,
- Gurgurova G., Grancharov G., Yordanova-Kostova G. "ACTION OF A FIXED APPARATUS FOR EXPANSION AND PROTRISION", Oral presentation presented at the 5th scientific congress "Science and Practice - hand in hand" 29.04-01.05.22,
- Grancharov M., Gurgurova G., Yordanova-Kostova G. "ADVANTAGES OF CBCT RESEARCH IN THE TREATMENT OF CASES WITH HYPERDONTIA" Oral presentation presented at the 20th Scientific Congress of BZS 16-18.06.22.
- Gurgurova G., Gruncharov M., Yordanova-Kostova G. Oral presentation on the topic "ADVANTAGES OF DIGITAL SCANNING IN ORTHODONTICS", presented at the 20th Scientific Congress of BZS, 16-18.06.22.
- Gurgurova G, Grancharov M, Yordanova G "Appliance for protrusion of upper frontal teeth in the interceptive phase of orthodontic treatment", Scientific Poster, scientific forum on the occasion of 80 years of FDM, Sofia 03.11.22.
- Grancharov M., Yordanova G. Scientific „Diagnosis and behavior in cases of hyperdontia through the vision of the general dentist, pediatric dentist and orthodontist“ Poster, 98th EOS congress 11-15.06.2023, Oslo.

КОНКУРС „СТИМУЛИРАНЕ НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ОБЛАСТИ С ПОСТИГНАТИ ВИСОКИ ПОСТИЖЕНИЯ'2022"

Научно направление: Консервативно зъболечение и ендодонтия

Договор № Д-320/19.12.2022 г. Ефективност на ортоградното прелекуване на коренови канали с ротационни никел-титанови системи
Водещ изследовател: Проф. Емилия Гошова Карова, доктор

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Виолета Димитрова Доганджийска, дм
  ФДМ, МУ- София, Катедра по Консервативно зъболечение
- Гл. ас. д-р Ирина Калинова Ценова-Илиева, дм
  ФДМ, МУ- София, Катедра по Консервативно зъболечение
- Д-р Шерихан Елмазова Зонгова-Адем
  ФДМ, МУ– София, Център по интегрирана дентална медицина, Лекар по дентална медицина, задочен докторант
- Проф. Снежанка Запринова Топалова-Пиринска, дм
  Лекар по дентална медицина

Базова организация: МУ - София, Факултет по дентална медицина, Катедра Консервативно зъболечение
Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел. +359 2 954 13 79

РЕЗУЛТАТИ*:* Ендодонтското релечение цели да премахне предишната канална заплънка, да осигури възможност за цялостно почистване, дезинфекция и херметизиране на кореновите канали и оздравяване на периапикалните тъкани. Особени затруднения създава отстраняването на канална заплънка от стените на коренови канали с овална форма, което води до необработени участъци, запълнени с каналопълнежно средство, дебрис и микроорганизми.

Целта на настоящото изследване е да установи ефективността на различни никел-титанови системи и техники за отстраняване на каналната заплънка от стените на овални коренови канали при ендодонтско прелекуване на зъби, като се изследва:

1. Степента на почистване на коренови канали от каналопълнежно средство след релечение с ProTaper Universal Retreatment System, ProTaper Next и WaveOne Gold.

2. Ефективността на Irrisafe и EndoActivator, използвани за допълнителна обработка на коренови канали, на които предварително е отстранено каналопълнежното средство с ProTaper Universal Retreatment System, ProTaper Next и WaveOne Gold.

3. Ефективността на ProTaper Universal Retreatment System при прелекуване на коренови канали, запълнени с различни техники – латерална кондензация, топла кондензация и GuttaCore.

Ефективността на изследваните системи и техники се оценява чрез micro-CT изследване. Анализирани са данните, получени при срез на 5 и 10 mm от кореновия апекс, както и в пълен обем.

Резултатите показаха, че нито една от използваните системи не постига пълно отстраняване на каналопълнежното средство. Най-голяма ефективност показа системата ProTaper Universal Retreatment и при трите изследвани среза. Допълнителната ултразвукова и звукова активация на ендодонтските разтвори подобрява почистването на каналните стени от каналопълнежното средство, без да го отстранява напълно. Съчетаната употреба на

ProTaper Universal Retreatment и IrriSafe показа най-добри резултати, макар разликите с останалите групи да не са значими. Най-ефективна е работата на ултразвуковата пила IrriSafe при 10 mm срез от кореновия връх. Системата ProTaper Universal Retreatment не премахва напълно кореновия пълнеж при ендодонтско прелекуване на овални коренови канали независимо от техниката на запълване.

Научни публикации и прояви:

- Zongova-Adem SE, Tsenova-Ilieva IK, Dogandzhiyska VD, Topalova-Pirinska SZ, Karova EG. ProTaper universal retreatment retreatment potential in oval-shaped canals filled with different obturation techniques—A micro-computed tomography study. J Int Soc Prevent Communit Dent 2024;14:152-60.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Conservative dentistry and endodontics

Contract Nr. D-320/19.12.2022 Effectiveness of root canals' retreatment using nickel-titanium rotary instruments

Leading researcher: Prof. Emilia Goshova Karova, DMD, PhD

Research team:

- Assist. Prof. Violeta Dimitrova Dogandzhiyska, PhD - Dept. of Conservative Dentistry
- Assist. Prof. Irina Kalinova Tsenova-Ilieva, PhD - Dept. of Conservative Dentistry
- Dr. Sherihan Zongova-Adem, Dentist – Center of Integrated Dental Medicine
- Prof. Snezhanka Zaprinova Topalova-Pirinska, Dentist

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Conservative Dentistry, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia, tel. 02 954 13 79

RESULTS: Endodontic retreatment aims to remove previous root canal fillings, to ensure thorough cleaning, disinfection, sealing of the root canals, and promote healing of periapical tissues. This study investigates the effectiveness of different nickel-titanium systems and additional ultrasonic and sonic irrigation methods for this purpose.

The study has three main objectives:

1. To assess the degree of cleaning of oval root canals from filling material after retreatment with the ProTaper Universal Retreatment System, ProTaper Next, and WaveOne Gold.
2. To evaluate the effectiveness of Irrisafe and EndoActivator for additional cleaning of oval root canals, following initial removal of the filling material with ProTaper Universal Retreatment System, ProTaper Next, and WaveOne Gold.
3. To determine the effectiveness of the ProTaper Universal Retreatment System in retreating oval root canals filled using different techniques, including lateral condensation, warm vertical condensation, and GuttaCore.

The effectiveness of the systems and techniques was evaluated through micro-CT examination. Data were analyzed from cross-sections 5 and 10 mm from the root apex, as well as from the entire root canal volume.

The study results indicate that none of the systems achieved complete removal of the filling material. The ProTaper Universal Retreatment System was the most effective across all examined cross-sections. Additional ultrasonic and sonic activation of endodontic solutions improved cleaning of the canal walls from the filling material. The combined use of ProTaper Universal Retreatment and IrriSafe showed the best results, though differences with other groups were not significant. The ultrasonic file IrriSafe was most effective at a 10 mm cross-section from the root apex. The ProTaper Universal Retreatment System does not completely remove the root filling in the endodontic treatment of oval root canals regardless of the filling technique.

Scientific publications and presentations:

- Zongova-Adem SE, Tsenova-Ilieva IK, Dogandzhiyska VD, Topalova-Pirinska SZ, Karova EG. ProTaper universal retreatment retreatment potential in oval-shaped canals filled with different obturation techniques—A micro-computed tomography study. J Int Soc Prevent Communit Dent 2024;14:152-60.

Научно направление: Фармакогнозия и ботаника; Фармакология и токсикология, БАВ и лекарства

Договор № Д-321/19.12.2022 г. Нутрицевтичен потенциал на калоферче (Tanacetum balsamita L.) и алпийски млечник (Cicerbita alpina (L.) Wallr.) за повлияване на метаболитен синдром: in vitro и in vivo проучвания
Водещ изследовател: Доц. Димитрина Живкова Желева-Димитрова, дф

Членове на изследователския екип:
- Проф. Румяна Любомирова Симеонова, дф - ФФ, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология
- Гл. ас. Росица Асенова Михайлова, дф - ФФ, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология
- Гл. ас. Любомир Трифонов Маринов, дф - ФФ, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология
- Гл. ас. Весела Иванова Балабанова-Бозушка, дб - ФФ, Катедра по фармакогнозия
- Доц. Юлиан Тенчев Войников, дф - ФФ, Катедра по химия
- Доц. Ренета Славова Гевренова, дф - ФФ, Катедра по фармакогнозия
- Доц. Христина Чанкова Войчева, дф - ФФ, Катедра по технология на лекарствата с биофармация
- Димитър Калинов Кънев, студент - ФФ на МУ - София
- Константин Калинов Кънев, студент - ФФ на МУ - София

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен факултет, Катедра по фармакогнозия
Адрес за контакти: ул. Дунав 2, София 1000, тел. +359 898254383

РЕЗУЛТАТИ*:*

Метаболитният синдром (МЕТС) е група от метаболитни аномалии, засягащ около 30% от възрастното население на планетата. Целта на изследването е да проучи потенциала на две растения от семейство Asteraceae, използвани като храна: *Cicerbita alpina* (алпийски млечник) и подправка: *Tanacetum balsamita* (калоферче) срещу МЕТС. Изследвани са 80% метанолни екстракти от двата вида. Метаболитните профили са установени чрез ултра-високоефективна течна хроматография – високо разделителна мас спектрометрия (UHPLC-HRMS). С помощта на *in vitro* спектрофотометрични методи е определена инхибиторната активност спрямо ензими, участващи в патогенезата на метаболитния синдром. При *in vivo* методите е индуциран метаболитен синдром в моделни животни с помощта на високо калорийна диета и оценен ефекта на приложение на растителните екстракти върху стойностите на кръвното налягане, глюкоза, телесно тегло и др. Проследени са и някои параметри, свързани с оксидативния стрес в бъбреци и черен дроб. Въз основа на UHPLC-HRMS анализа на *C. alpina* и *T. balsamita* са установени съответно 107 и 103 съединения, сред които хидроксибензоени, хидроксиканелени, кафеилглюконови, ацилхинни и ацилвинени киселини, флавоноиди, кумарини и сесквитерпенови лактони. Екстрактът от калоферче показва висока инхибиторна активност спрямо α-амилаза (0.44±0.01 mmolACAE/g), докато алпийският млечник показа висока активност спрямо α-глюкозидаза (0.60±0.03

mmolACAE/g) и липаза (4.75±0.21 mg OE/g). Разработената в настоящия проект диета причинява сериозни хистопатологични увреждания, хипертония и оксидативен стрес in vivo и е подходяща за предизвикване на метаболитен синдром. И двата екстракта въздействат благоприятно при МЕТС, като намаляват стойностите на систолното налягане, понижават нивата на кръвната захар и теглото, понижават нивата на MDA в чернодробен и бъбречен хомогенат съответно със 17.35 % и 19.64 % (*T. balsamita*), 26.19 %, 14.73 % (*C. alpina*). В допълнение и двата екстракта повишават нивата на редуциран глутатион. В заключение, избраните нутрицевтични растителни *T. balsamita* и *C. alpina* са богати източници на ацилхинни, ацилвинени киселини, флавоноиди и сесквитерпенови лактони и действат благоприятно при забавяне прогресията на метаболитен синдром в моделни животни.

Научни публикации и прояви:

- Zheleva-Dimitrova D, Petrova A, Zengin G, et al. Metabolite profiling and bioactivity of *Cicerbita alpina* (L.) Wallr. (Asteraceae, Cichorieae). Plants. 2023; 12:1009, https://doi.org/10.3390/plants12051009. IF (2022) 4.5
- Petrova A, Simeonova R, Voycheva C, et al. Metabolic syndrome: comparison of three diet-induced experimental models. Pharmacia, 2023, accepted. IF (2022) 1.1
- Zheleva-Dimitrova D, Zengin G, Balabanova V, et al. Metabolite profiling and bioactivity of *Cicerbita alpina* (Asteraceae). 5th International Conference on Natural Products Utilization from Plants to Pharmacy Shelf. Sts. Constantine and Elena, Bulgaria, 30 May - 02 June, 2023. Book of abstracts, p. 73 -Oral presentation.
- Petrova A, Gevrenova R, Balabanova V, et al. UHPLC-HRMS strategy for dereplication of acyltartaric and acylquinic acids in alpine chicory (*Cicerbita alpina* (L.) Wallr.), Asteraceae. 5th International Conference on Natural Products Utilization from Plants to Pharmacy Shelf. Sts. Constantine and Elena, Bulgaria, 30 May - 02 June, 2023. Book of abstracts, p. 225 - Poster
- Zheleva-Dimitrova D, Zengin G, Balabanova V, et al. Two Asteraceae species (*Cicerbita alpina* (L.) Wallr. and *Tanacetum balsamita* L.): a new approach to delay the metabolic syndrome progression and protective health benefits. 8th Congress of Pharmacy with international participation. Borovets, Bulgaria. 27-30 April 2023. Book of abstracts, 68 – Oral presentation.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmacognosy and Botany; Pharmacology and Toxicology, BAS and Drugs
Contract Nr. D-321/19.12.2022 Nutraceutical potential of costmary (*Tanacetum balsamita* L.) and alpine cichory (*Cicerbita alpina* (L.) Wallr.) to influence metabolic syndrome: *in vitro* and *in vivo* studies
Leading researcher: Assoc. Prof. Dimitrina Zhivkova Zheleva-Dimitrova, PhD
Research team:

- Prof. Rumyana Lyubomirova Simeonova, PhD, Dept. of Pharmacology, pharmacotherapy and toxicology
- Assist. Prof. Rositsa Assenova Mihaylova, PhD, Dept. of Pharmacology, pharmacotherapy and toxicology
- Assist. Prof. Lyubomir Trifonov Marinov, PhD, Dept. of Pharmacology, pharmacotherapy and toxicology
- Assist. Prof. Vessela Ivanova Balabanova-Bozushka, PhD, Dept. of pharmacognosy
- Assoc. Prof. Yulian Tenchev Voynikov, PhD, Dept. of chemistry
- Assoc. Prof. Reneta Slavova Gevrenova, PhD, Dept. of pharmacognosy

- Assoc. Prof. Christina Chankova Voycheva, PhD, Dept. of drug technology with biopharmacy
- Dimitar Kalinov Kanev, student at Faculty of Pharmacy
- Konstantin Kalinov Kanev, student at Faculty of Pharmacy

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, 2 Str. Dunav 1000 Sofia

RESULTS:

Metabolic syndrome (METS) is a group of metabolic abnormalities affecting about 30% of the adult population of the planet. In this study we aim at investigating the potential of two Asteraceae plant species used as a food: *Cicerbita alpina* (alpine cichory) and a spice: *Tanacetum balsamita* (costmary) against METS. The 80% methanol extracts of both species were tested. Metabolite profiles were established by ultra-high-performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (UHPLC-HRMS). The inhibitory activity against enzymes involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome was determined by *in vitro* spectrophotometric methods. In the *in vivo* methods, metabolic syndrome was induced in model animals using a high-calorie diet and the effect of application of the plant extracts on the values of blood pressure, glucose, body weight, etc. was evaluated. Additionally, some parameters related to oxidative stress in liver and kidneys were monitored too. Based on the UHPLC-HRMS analysis of *C. alpina* and *T. balsamita*, 107 and 103 compounds were identified, respectively, including hydroxybenzoic, hydroxycinnamic, caffeylgluconic, acylquinic and acyltarnic acids, flavonoids, coumarins and sesquiterpene lactones. Cotsmary extract showed high inhibitory activity against α-amylase (0.44±0.01 mmolACAE/g), while alpine cichory showed high activity against α-glucosidase (0.60±0.03 mmolACAE/g) and lipase (4.75±0.21 mg OE/g). The diet developed in the current project causes severe histopathological damage, hypertension and oxidative stress and is suitable for inducing metabolic syndrome. Both extracts have a beneficial effect on METS, reducing systolic pressure values, lowering blood sugar levels and weight, lowering MDA levels in liver and kidney homogenate by 17.35% and 19.64% (*T. balsamita*), 26.19% and 14.73% (*C. alpina*), respectively. In addition, both extracts increased reduced glutathione levels. In conclusion, the selected nutraceutical plants *T. balsamita* and *C. alpina* are rich sources of acylquinic, acylvinic acids, flavonoids and sesquiterpene lactones and act favorably in delaying the progression of metabolic syndrome in animals' model.

Scientific publications and presentations:

- Zheleva-Dimitrova D, Petrova A, Zengin G, et al. Metabolite profiling and bioactivity of *Cicerbita alpina* (L.) Wallr. (Asteraceae, Cichorieae). Plants. 2023; 12:1009, https://doi.org/10.3390/plants12051009. IF (2022) 4.5
- Petrova A, Simeonova R, Voycheva C, et al. Metabolic syndrome: comparison of three diet-induced experimental models. Pharmacia, 2023, accepted. IF (2022) 1.1
- Zheleva-Dimitrova D, Zengin G, Balabanova V, et al. Metabolite profiling and bioactivity of *Cicerbita alpina* (Asteraceae). 5th International Conference on Natural Products Utilization from Plants to Pharmacy Shelf. Sts. Constantine and Elena, Bulgaria, 30 May - 02 June, 2023. Book of abstracts, p. 73 -Oral presentation.
- Petrova A, Gevrenova R, Balabanova V, et al. UHPLC-HRMS strategy for dereplication of acyltartaric and acylquinic acids in alpine chicory (*Cicerbita alpina* (L.) Wallr.), Asteraceae. 5th International Conference on Natural Products Utilization from Plants to Pharmacy Shelf. Sts. Constantine and Elena, Bulgaria, 30 May - 02 June, 2023. Book of abstracts, p. 225 - Poster
- Zheleva-Dimitrova D, Zengin G, Balabanova V, et al. Two Asteraceae species (*Cicerbita alpina* (L.) Wallr. and *Tanacetum balsamita* L.): a new approach to delay the metabolic syndrome progression and protective health benefits. 8th Congress of Pharmacy with

international participation. Borovets, Bulgaria. 27-30 April 2023. Book of abstracts, 68 – Oral presentation.

Научно направление: Болка. Анестезиология и реанимация

Договор № Д-322/19.12.2022 г. „Мускулна слабост при пациенти с критични заболявания, придобита в хода на Интензивното лечение-оценка на тежестта на заболяването и методите на превенция”

Водещ изследовател: Проф. д-р Мая Цветанова Белитова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. Евгения Василева-Русчева, дмн, МУ-София, МФ, Катедра Неврология, Клиника по неврология, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ” ЕАД
- Гл. Ас. Д-р Стойка Крумова Радева, дм, МУ София, МФ, Катедра по Физикална медицина и рехабилитация
- Ас. д-р Мая Тодорова Младенова – МУ-София, МФ, Катедра по Анестезиология и интензивно лечение
- Ас. д-р Танислав Живков Илчев – МУ-София, МФ, Катедра по Анестезиология и интензивно лечение
- Д-р Магдалена Мартинова Гайдарова – към датата на сключване на договора на проекта – СТУДЕНТ, понастоящем - специализант МУ-София, МФ, Катедра по Анестезиология и интензивно лечение от 2023г

Базова организация: МУ - София, МФ, Катедра по Анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ” ЕАД, Клиника по Анестезиология и интензивно лечение
Адрес за контакти: ул. Бяло море 8, София 1527, тел. +359 2 9432234
РЕЗУЛТАТИ:

В основата на понижената физическа дееспособност и тежка инвалидизация като често усложнение в следствие на интензивното лечение на пациенти в критично състояние, стоят намалената мускулна маса и функционалност, обобщени в понятието мускулна слабост при критично болни пациенти. Високите стойностите на възпалителни маркери-С-реактивен протеин (p=0,012) и SOFA скор (p=0.001) при прием за лечение в ИО са предиктори за развитието на придобита мускулна слабост. Употребата на кортикостероиди (p=0.026) и апаратна вентилация (p=0.001) се отчитат също като рискови фактори, които се асоциират със значимо по-честа поява на мускулна слабост. Това са рискови фактори, които биха могли да бъдат модифицирани от терапевтична гледна точка. Демонстрира се добра корелация на количествените промени в мускулната маса, проследени чрез лесно достъпен, неинвазивен метод-ехографска мускулна морфометрия и развитието на придобита мускулна слабост още от 3-ти ден на лечението в интензивното отделение (p=0.013). Измерването на отделен в урината N-терминален титин от своя страна демонстрира статистически значимо по-високи стойности при пациентите с мускулна слабост едва при измерване на 5-ти ден (p=0.011). Специфичната лабораторна работа и скъп консуматив правят неоправдано и невъзможно приложението на теста в ежедневната практика за ранна диагностика на придобитата мускулна слабост.

Научни публикации и прояви:

- Белитова М., Младенова М., Какво ни казва титинът-измеримият протеин на мускулната контракция; сп. Анестезиология и интензивно лечение, кн.2/2023, стр.7-10

- Belitova M., Nikolova G., Usheva S. et al., Diagnostic challenges in malignant hyperthermia and anesthesia-induces rhabdomyolysis:a case study; Am J Case Rep., 2024; 25:e946306 IF: 1.000 [Web of Science, Scopus].
- Научна конференция „Септични състояние и интензивно лечение", Панагюрище 26-28.04.24г-Титин-саркопения при Сепсис, проф.д-р М. Белитова
- Младенова М., Белитова М., Илчев Т., Гайдарова М., Постер „Диагностика на мускулната слабст придобита при интензивно лечение в смесено интензивно отделение" 23–ти Национален конгрес по Анестезиология и интензивно лечение, 24-Бургас 27.10.2024г, стр. 16 от Сборник Резюмета, Грамота за най-добър постер

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pain. Anesthesiology and Reanimation
Contract Nr. D-322/19.12.2022 Intensive Care Unit acquired muscle weakness - diagnosis and prevention
Leading researcher: Prof. Maya Tsvetanova Belitova, MD, PhD
Research team:

Prof. Evgenya Vassileva-Ruscheva, PhD, DSci, Medical University Sofia, Faculty of Medicine, Neurology department

Assist. Stoyka Krumova Radeva, PhD, Medical University Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of physiotherapy and rehabilitation medicine

- Assist. Maya Todorova Mladenova PhD, MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Anesthesia and intensive care
- Assist. Tanislav Zhivkov Ilchev PhD, MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Anesthesia and intensive care
- Magdalena Martinova Gaydarova-medical student at the moment of contract, actually PhD, MU-Sofia, faculty of Medicine, resident dept. of Anesthesia and intensive care since 2023

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Anesthesia and intensive care
RESULTS:

The basis of reduced physical performance and severe disability as a frequent complication of intensive care of critically ill patients is reduced muscle mass and functionality, summarized in the concept of muscle weakness in critically ill patients. High values of inflammatory markers-C-reactive protein (p=0.012) and SOFA score (p=0.001) upon admission for treatment in the ICU are predictors of the development of acquired muscle weakness. The use of corticosteroids (p=0.026) and mechanical ventilation (p=0.001) are also reported as risk factors that are associated with a significantly more frequent occurrence of muscle weakness. These are risk factors that could be modified from a therapeutic point of view. A good correlation was demonstrated between quantitative changes in muscle mass, monitored by an easily accessible, non-invasive method - ultrasound muscle morphometry, and the development of acquired muscle weakness from the 3rd day of treatment in the intensive care unit (p=0.013). The measurement of N-terminal titin secreted in urine, in turn, demonstrated statistically significantly higher values in patients with muscle weakness only when measured after the 5th day (p=0.011). The specific laboratory work and expensive consumables make the application of the test in daily practice for early diagnosis of acquired muscle weakness unjustified and impossible.
Scientific publications and presentations:

- Scientific publications and presentations: Белитова М., Младенова М., Какво ни казва титинът-измеримият протеин на мускулната контракция; сп. Анестезиология и интензивно лечение, кн.2/2023, стр.7-10
- Belitova M., Nikolova G., Usheva S. et al., Diagnostic challenges in malignant hyperthermia and anesthesia-induces rhabdomyolysis:a case study; Am J Case Rep., 2024; 25:e946306 IF: 1.000 [Web of Science, Scopus].
- Научна конференция „Септични състояние и интензивно лечение", Панагюрище 26-28.04.24г-Титин-саркопения при Сепсис, проф.д-р М. Белитова
- Младенова М., Белитова М., Илчев Т., Гайдарова М., Постер „Диагностика на мускулната слабст придобита при интензивно лечение в смесено интензивно отделение" 23$^{-ти}$ Национален конгрес по Анестезиология и интензивно лечение, 24-Бургас 27.10.2024г, стр. 16 от Сборник Резюмета, Грамота за най-добър постер

Научно направление: Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-323/19.12.2022 г. Изследване на вероятни генетични основи за развитието на мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C), асоцииран с COVID-19
Водещ изследовател: Гл. асистент Силвия Георгиева Календерова-Вълкова, дб

Членове на изследователския екип:
- Проф. Албена Първанова Тодорова-Георгиева, доктор, дбн, МУ-София, МФ, Катедра „Мед. Химия и биохимия"
- Гл.асистент Биляна Георгиева Георгиева, доктор, дб, МУ-София, МФ, Катедра „Мед. Химия и биохимия"
- Биохимик Силвия Иванова Андонова-Бъклова, доктор, дб, МУ-София, СБАЛАГ „Майчин дом", Национална генетична лаборатория

Базова организация: МУ-София, Медицински факултет, Катедра по Медицинска химия и биохимия
Адрес за контакти: ул. Здраве 2, София – 1431, Телефон: +359 2 9172 684
РЕЗУЛТАТИ:

MIS-C (пост-ковиден мултисистемен инфламаторен синдром) е рядко тежко състояние, проявяващо се при деца в рамките на няколко седмици след COVID-19 инфекция. Към момента няма публикувани данни, касаещи генетични варианти при български пациенти с това състояние. В настоящото пилотно проучването бяха включени 15 пациенти с клинични данни за MIS-C на възраст между 5 и 18 г (средна възраст 10.33г), сред които 46.7% момичета и 53.3% момчета. Секвенирани бяха 7 гена, които имат отношение към навлизането на SARS-CoV-2 вируса в клетката (*ACE2, TMPRSS2*), синтеза на белтъчни фактори от цитокиновото семейство, имащи отношение към имунния отговор към вирусни инфекции (*MIF, IFNG, IL6*) и основния рецептор за интерфероните (*IFNAR1, IFNAR2*). В изследваната група пациенти не бяха открити патогенни (Pathogenic) или вероятно патогенни варианти (Likely Pathogenic), както и варианти с неясно клинично значение (VUS). Детектираните генетични варианти, които представляваха интерес за нас (3 в гена *ACE2*, 8 в гена *TMPRSS2*, 2 в гена *IFNAR1* и 2 в *IFNAR2*) бяха оценени като непатогенни (Benign) или вероятно непатогенни (Likely Benign). Няколко от тях бяха открити само при единични пациенти; при повечето пациенти бе открит повече от един вариант. Наблюдават се известни различия в алелните честоти сред нашата извадка спрямо публикуваните данни, но поради малкия брой включени пациенти и липсата на контролна група не могат да бъдат направени изводи за открита ясна

закономерност. Това пилотно проучване открива възможност за допълнителни изследвания и разширяване на българската MIS-C ДНК банка. Уместно е събраните ДНК проби да бъдат типизирани с използването на нови технологии (например пълно екзомно или пълно геномно секвениране - WES/WGS) с цел по-добро изясняване на патофизиологията на това състояние. Има смисъл да бъде мислено и в посока изясняване на HLA статуса на пациентите, както и оценка на експресията на таргетни гени с протеомен анализ.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics
Contract Nr. D-323/19.12.2022 Investigation of possible genetic basis of the Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), associated with COVID-19
Leading researcher: Chief Assist. Prof. Silvia Georgieva Kalenderova-Valkova, PhD
Research team:

- Prof. Albena Parvanova Todorova-Georgieva, DSc, Medical University-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry
- Chief Assist. Prof. Bilyana Georgieva Georgieva, PhD, Medical University-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry
- Biochemist Silvia Ivanova Andonova-Baklova, PhD, Medical University – Sofia, Faculty of Medicine, UHOG "Maichin dom", National genetic laboratory

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia
RESULTS:

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a rare severe condition with clinical presentation a few weeks after a COVID-19 infection. Currently no data concerning genetic variants in Bulgarian patients with this disease is available in the literature. A total of 15 patients with MIS-C were included in our study. The median age of the participants was 10.33 years [5-18 years], of which 46.7% were females and 53.3% - males. Sequencing of 7 selected genes was performed: *ACE2, TMPRSS2* (mediate entering of the SARS-CoV-2 virus into the cell), *MIF, IFNG, IL6* (synthesis of cytocine proteins that are associated with the immune response to viral infections), *IFNAR1, IFNAR2* (main interferone receptor). No Pathogenic or Likely pathogenic genetic variants were detected, nor genetic variants of unknown clinical significance (VUS). The detected variants (3 in *ACE2* gene, 8 - in *TMPRSS2*, 2 - in *IFNAR1* and 2 - in *IFNAR2*) were Benign or Likely Benign according to the available databases. Some of the variants were detected only in single patient, while in most of the patients we detected several different genetic variants. Some differences between the allele frequencies of our group and reported MAF were observed; however, but due to the small number of patients included in the current study and the lack of a control group no final conclusions for some association can be made. This pilot study allows for additional investigations and for an expansion of the Bulgarian MIS-C DNA bank to be planned and performed in the future. It would be beneficial a whole exome or whole genome sequencing (WES/WGS) to be performed on the collected DNA samples for better profiling of the pathophysiology of the MIS-C. Furthermore, the HLA profile of these patients will be interesting and valuable to be analysed, as well as gene expression and proteomic analisys of target genes to be performed in the future.

Научно направление: Ендокринни жлези. ЦНС. Невронауки и поведение. Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-324/2022 г. Нови епигенетични маркери и инструментални параметри за диагностика на диабетна невропатия

Водещ изследовател: доц. д-р Антоанета Трифонова Гатева, дмн

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Здравко Асенов Каменов, дмн- *МФ*, Катедра Вътрешни болести
- Доц. д-р Вера Начева Карамфилова, дм- МФ, Катедра Вътрешни болести
- Акад. Лъчезар Динчов Трайков, дмн – МФ, Катедра Неврология
- Доц. д-р Явор Сашов Асьов, дм – МФ, Катедра Вътрешни болести
- Ас. д-р Цветан Владимиров Гатев, дм - МФ, Катедра Вътрешни болести
- Д-р Савелия Гавраилова Йорданова - МФ, Катедра Вътрешни болести
- Д-р Диана Петрова Николова - МФ, Катедра Вътрешни болести
- Д-р Явор Емилиянов Желев, дм- МФ, Катедра Неврология
- Проф. д-р Радка Петрова Кънева, дб - МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия,
- Гл. ас. д-р Олга Живанова Белчева, дб - МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия
- Ас. Дарина Людмилова Качакова-Йорданова, дб – МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия
- Ас. Вероника Йорданова Петкова - МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия

Базова организация: МУ- София, МФ, Катедра Вътрешни болести, УМБАЛ Александровска ЕАД, Клиника по ендокринология и болести на обмяната

Адрес за контакти: : ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, телефон – +359 2 9230346

РЕЗУЛТАТИ*:*

Целта на настоящото проучване е да се изследва връзката между диабетната невропатия (периферна и автономна) и експресията на епигенетичен маркер (miR-210-3p), както и морфометрични и инструментални параметри при пациенти със захарен диабет тип 2. Изследването включва 80 пациенти, разделени в групи с и без диабетна невропатия. Приложени са клинична оценка, биоимпедансен анализ, SudoScan, Cardiosys Extra, CAVI (VaSera), AGE Reader, оценка на вибрационен, температурен и тактилен усет, Neuropathy Disability Score и корнеална конфокална микроскопия (CNFD, CNBD, CNFL). Експресията на miR-210-3p е анализирана чрез deltaCT.

Диабетната периферна невропатия (ДПН) е установена при 57.5% от пациентите (чрез корнеална конфокална микроскопия), а автономната – при 66.7%. Пациентите с ДПН имат по-дълга давност на диабета, по-висок HbA1c и по-нисък deltaCT. Отчетени са значими отрицателни корелации между CNFD и давността на диабета, HbA1c и дебелината на интима-медиа. Пациентите с ретинопатия, коронарна болест на сърцето и судомоторна дисфункция имат значимо по-ниски стойности на CNFD и CNFL.

Корелационният анализ установи положителна връзка между deltaCT и давността на диабета (r = 0.35–0.37) при пациенти с ДПН. При пациенти с автономна и диабетна полиневропатия е отчетена слаба връзка с CNFD (r = 0.20), а при ANR > 50 – силна корелация с deltaCT (r = 0.68). Показателите CNFL, CNFD и CNBD показаха слаби до умерени положителни връзки с deltaCT (r = 0.16–0.32).

Множественият регресионен анализ установява, че наличието на диабетна невропатия е най-силният независим предиктор за понижение на deltaCT. Изследването предлага използването на CNFD, CNBD, CNFL и deltaCT като потенциални неинвазивни биомаркери за ранна диагностика на невропатия при захарен диабет тип 2 и подчертава значението на интегриран подход при оценката на заболяването.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Endocrine Glands. CNS. Neuroscience and Behavior. Molecular Biology and Genetics.

Contract Nr. D- 324/2022 New epigenetic markers and instrumental parameteres for diagnosis of diabetic neuropathy

Leading researcher: Assoc. Prof. Antoaneta Trifonova Gateva, MD, PhD, DSci

Research team:

- Prof. Zdravko Asenov Kamenov, MD, PhD, DSci – Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine
- Assoc. Prof. Vera Nacheva Karamfilova, MD, PhD – Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine
- Acad. Lachezar Dinchov Traykov, MD, PhD, DSci – Faculty of Medicine, Department of Neurology
- Assoc. Prof. Yavor Sashov Asyov, MD, PhD – Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine
- Assistant Prof. Tsvetan Vladimirov Gatev, MD, PhD – Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine
- Dr. Savelia Gavrailova Gandeva – Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine
- Dr. Diana Petrova Nikolova – Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine
- Dr. Yavor Emilianov Zhelev, MD, PhD – Faculty of Medicine, Department of Neurology
- Prof. Radka Petrova Kaneva, PhD – Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Assistant Prof. Olga Zhivanova Belcheva, PhD – Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Assistant Prof. Darina Lyudmilova Kachakova-Yordanova, PhD – Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Assistant Prof. Veronika Yordanova Petkova – Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Biochemistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine; University Hospital "Alexandrovska" PLC, Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases

RESULTS:

The aim of this study is to investigate the relationship between diabetic neuropathy (peripheral and autonomic) and the expression of the epigenetic marker miR-210-3p, as well as morphometric and instrumental parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. A total of 80 patients were included, divided into groups with and without diabetic neuropathy. Clinical assessment, bioimpedance analysis, SudoScan, Cardiosys Extra, CAVI (VaSera), AGE Reader, vibration, temperature and tactile sensation tests, Neuropathy Disability Score, and corneal confocal microscopy (CNFD, CNBD, CNFL) were performed. miR-210-3p expression was evaluated using deltaCT. Diabetic peripheral neuropathy (DPN) was detected in 75.3% (NDS) and autonomic neuropathy in 66.7% of patients. DPN was associated with longer diabetes duration, higher HbA1c, and lower deltaCT. Significant negative correlations were found between CNFD and diabetes duration, HbA1c, and intima-media thickness. Patients with retinopathy, coronary artery disease, and sudomotor dysfunction had significantly lower CNFD and CNFL. Postmenopausal women showed significantly higher deltaCT levels.

Correlation analysis revealed a moderate positive association between deltaCT and diabetes duration (r = 0.35–0.37) among patients with DPN. Among those with both autonomic and diabetic polyneuropathy, a weak correlation was observed between CNFD and deltaCT (r = 0.20), while a strong correlation was found in patients with ANR > 50 (r = 0.68). Morphometric parameters CNFL, CNFD, and CNBD demonstrated weak to moderate positive correlations with deltaCT (r = 0.16–0.32).

Multiple regression analysis identified the presence of diabetic neuropathy as the strongest independent predictor of reduced deltaCT. The study proposes the use of CNFD, CNBD, CNFL, and deltaCT as potential noninvasive biomarkers for early diagnosis and risk stratification of diabetic neuropathy in type 2 diabetes. It highlights the importance of an integrated approach in the assessment and management of diabetic neuropathic complications.

Научно направление: Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-325/19.12.2022 г. Молекулярно-генетични характеристики на кардиомиопатиите при пациенти от България
Водещ изследовател: Проф. Албена Първанова Тодорова – Георгиева, дбн

Членове на изследователския екип:
- Акад. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн – МУ-София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София
- Гл. ас. Биляна Георгиева Георгиева – МУ-София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София
- Петя Пламенова Ангелова, редовен докторант – МУ-София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София

Базова организация: МУ - София, Медицински Факултет, Катедра „Медицинска Химия и биохимия“, Секция „Биохимия“
Адрес за контакти: Медицински Университет-София, Медицински факултет, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, п.к. 1431, София; служебен +359 2 9172 684

РЕЗУЛТАТИ:

Кардиомиопатиите са клинично и генетично хетерогенна група заболявания, които се характеризират със значителна заболеваемост и смъртност и се асоциират с приблизително 100 гени. Настоящата разработка има за цел да изясни молекулярно-генетичните характеристики на кардиомиопатиите при български пациенти. За провеждането на молекулярно-генетични изследвания беше изолиран генетичен материал от венозна кръв на 20 български пациенти, диагностицирани с кардиомиопатия. Изолираната пациентска ДНК беше подложена на цялостно екзомно секвениране, като получените данни бяха анализирани със специфичен софтуер. Сегрегационен анализ за потвърждаване на патогенните находки в семействата беше извършен чрез директно секвениране по Sanger. Резултати бяха интерпретирани за определяне на честотата на установените генетични варианти и сравнени с тези в научната литература. Идентифицираните варианти бяха докладвани в световните бази данни. Получените резултати показват наличието на генетични находки при 95% от изследваните пациенти, като честотата на новооткрити варианти е ~26%. Честотата на вероятно патогенни/патогенни варианти в проучването е приблизително 40% от всички установени варианти, съответно 33% при пациентите с ХКМП (хипертрофична кардиомиопатия) и ~46% при пациентите с ДКМП (дилатативна кардиомиопатия). Повече от 1 патогенни/вероятно патогенни генетични варианти се установяват само при един пациент с ДКМП от изследваната група. Разпределението по типове варианти показва, че се установява по-висока честота на преждевременно терминиращи варианти в сравнение с missense варианти, както при пациентите с ХКМП (~25% спрямо ~75%) така и при пациентите с ДКМП (~25% спрямо ~69%) в сравнение с литературните данни. В изследваната пациентска група, с най-висока честота се установяват патогенни/вероятно

патогенни варианти в *MYBPC3* гена (36%), последвано от генетичните находките в *TNNI3* и *TTN* гените (по 14% всеки). С най-висока честота при пациентите с ХКМП и ДКМП се откриват патогенни/вероятно патогенни варианти в *MYBPC3* гена (50%) и *TTN* гена (33%), респективно.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics
Contract Nr. D-325/19.12.2022 Molecular-genetic characteristics of cardiomyopathies in Bulgarian patients
Leading researcher: Prof. Albena Parvanova Todorova-Georgieva, DSc
Research team:

- Acad. Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc – MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical chemistry and biochemistry, 2 Zdrave str., Sofia
- Assist. Prof. Biliana Georgieva Georgieva, PhD – MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical chemistry and biochemistry, 2 Zdrave str., Sofia
- Petya Plamenova Angelova, PhD student – MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical chemistry and biochemistry, 2 Zdrave str., Sofia

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical chemistry and biochemistry, Section "Biochemistry"
RESULTS:

Cardiomyopathies are a clinically and genetically heterogeneous group of diseases, characterized by significant morbidity and mortality and are associated with approximately 100 genes. The present study aims to clarify the molecular-genetic characteristics of cardiomyopathies in Bulgarian patients. For conducting molecular-genetic studies, genetic material was isolated from venous blood of 20 Bulgarian patients, diagnosed with cardiomyopathy. The isolated patient DNA was subjected to whole exome sequencing, and the resulting data was analyzed using specific software. Segregation analysis to confirm pathogenic findings within families was performed by direct Sanger sequencing. Results were interpreted to determine the frequency of identified genetic variants and compared with those in the scientific literature. Identified variants were reported in worldwide databases. The obtained results show the presence of genetic findings in 95% of the examined patients, with a frequency of newly discovered variants of ~26%. The frequency of likely pathogenic/pathogenic variants in the study was approximately 40% of all detected variants, 33% in HCM (hypertrophic cardiomyopathy) patients and ~46% in DCM (dilated cardiomyopathy) patients, respectively. More than 1 pathogenic/probably pathogenic genetic variants was found in only one patient with DCM from the study group. The distribution by variant types shows that a higher frequency of truncation variants compared to missense variants is found in both HCM patients (~25% vs ~75%) and DCM patients (~25% vs ~69%) compared to literature data. In the studied patient group, pathogenic/probably pathogenic variants were found with the highest frequency in the *MYBPC3* gene (36%), followed by genetic findings in the *TNNI3* and *TTN* genes (14% each). Pathogenic/probably pathogenic variants in the *MYBPC3* gene (50%) and the *TTN* gene (33%) were detected with the highest frequency in patients with HCM and DCM, respectively.

Научно направление: Цереброваскуларна система

Договор № Д-326/19.12.2022 г. Ендоваскуларна ендолуминална биопсия за молекулярно профилиране на кървели мозъчни аневризми
Водещ изследовател: Проф. д-р Станимир Стефанов Сираков, дм, дмн

Членове на изследователския екип:
- Ас. д-р Александър Славчев Сираков, дм – МФ, Катедра по образна диагностика
- Гл. ас. Д-р Кристина Сергеевна Сиракова, дм – МФ, Катедра по образна диагностика
- Проф. д-р Васил Христов Каракостов, дм – МФ, Катедра по неврохирургия
- Проф. д-р Красимир Цветков Минкин, дм – МФ, Катедра по неврохирургия

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по образна диагностика; Сектор Интервенционална рентгенология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД
Адрес за контакти: бул. Акад. Иван Гешов № 15, пощенски код: 1431, София
РЕЗУЛТАТИ*:*

Мозъчните аневризми представляват фокална дилатация на артериален съд. Те се асоциират с висок риск инвалидизация и леталитет в случаите на руптура, като тяхната ранна диагностика и лечение е от първостепенно значение. Следователно идентифицирането на набор от конкретни биомаркери, свързани с формирането и прогресирането им до руптура, е от ключово значение.

Целта на изследването бе да се изучи потенциала на някои серумни съдови фактори (биомаркери) в определянето на хеморагичния риск на новооткрити мозъчни аневризми.

В рамките на настоящето изследване не бяха установени сигнификантни разлики в серумната концентрация на ICAM-1 при пациенти с кървели и некървели мозъчни анервизми. Установено бе, че концентрациите в серумните нива на ICAM-1 позитивно корелират с Fisher scale (r=0.445) и негативно с Hunt&Hess скалата (r=-0.417). При пациенти с екстензивна субарахноидална хеморагия, отговаряща на Fisher 4, се регистрираха сигнификантно високи концентрации на ICAM-1 в сравнение с контролите от некървели мозъчни аневризми ($p<0,05$). Групата от пациенти с руптурирали мозъчни аневризми демонстираха значително по-високи серумни нива на MMP-2 и MMP-9 в сравнение пациентите с некървяли мозъчни аневризми (1047 ± 33 срещу 110 ± 26 ng/ml и 1066 ± 43 срещу 120 ± 27 ng/ml; ($p < 0.02$)). Допълнително, бе отчетено, че средната плазмена концентрация на sELAF е значително по-висока при руптуриралите аневризми, отколкото при пациентите с некървели такива (102,0±15,3 спрямо 39,3±9,5 ng/mL; $p<0,001$). Необходими са допълнителни изследвания в по-големи групи от пациенти, както с кървели, така и с неруптурирали мозъчни аневризми с оглед валидирането и разширяването на получените резултати.

Научни публикации и прояви:
- Сираков, А., К. Сиракова, К. Минкин, В. Каракостов, С. Сираков – Ендоваскуларна биопсия за молекулярно профилиране на руптурирали мозъчни аневризми, (2024), Rentgenologya&Radiologia – изпратена за разглеждане от журнала

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Cerebrovascular System
Contract Nr. D-326/19.12.2022 Endovascular endoluminal biopsy for the molecular profiling of ruptured brain aneurysms
Leading researcher: Prof. Stanimir Stefanov Sirakov, MD, PhD, DmSc
Research team:
- Assist. Prof. Aleksandar Slavchev Sirakov, MD, PhD – Medical faculty, Department of Radiology

- Chief Assit. Prof. Kristina Sergeevna Sirakova, PhD – Medical faculty, Department of Radiology
- Prof. Vasil Hristoc Karakostov, MD, PhD – Medical faculty, Department of Neurosurgery
- Prof. Krasimir Tsvetkov Minkin, MD, PhD Medical faculty, Department of Neurosurgery

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of Radiology

RESULTS:

Cerebral aneurysms represent focal dilatation of an arterial vessel. They are associated with a high risk of disability and lethality in cases of rupture, and their early diagnosis and treatment is paramount. Identification of a set of specific biomarkers associated with their formation and progression to rupture is therefore of key importance.

The aim of this study was to investigate the potential of certain serum vascular factors (biomarkers) in determining the hemorrhagic risk of newly diagnosed cerebral aneurysms.

In the present study, no significant differences in serum ICAM-1 concentration were found in patients with ruptured and unruptured cerebral aneurysms. Serum ICAM-1 concentrations were found to correlate positively with the Fisher scale ($r=0.445$) and negatively with the Hunt & Hess scale ($r=-0.417$). Patients with extensive subarachnoid haemorrhage, corresponding to Fisher 4, had significantly higher ICAM-1 concentrations compared to unruptured brain aneurysm controls ($p<0.05$). The group of patients with ruptured brain aneurysms demonstrated significantly higher serum levels of MMP-2 and MMP-9 compared to patients with unruptured brain aneurysms (1047 ± 33 vs. 110 ± 26 ng/ml and 1066 ± 43 vs. 120 ± 27 ng/ml; ($p<0.02$)). Additionally, it was reported that the mean plasma sELAF concentration was significantly higher in ruptured aneurysms than in patients with unruptured aneurysms (102.0 ± 15.3 versus 39.3 ± 9.5 ng/mL; $p < 0.001$). Further studies in larger groups of patients with both ruptured and unruptured cerebral aneurysms are needed to validate and extend the results.

Scientific publications and presentations:

- Sirakov, A., K. Sirakova, K. Minkin, V. Karakostov, S. Sirakov – Endovascular biopsy for molecular profiling of ruptured brain aneurysms, (2024), Rentgenologya&Radiologia – submitted and under review

Научно направление: Молекулярна биология и генетика; Инфекции. Микробиология

Договор № Д-327/19.12.2022 г. Роля на ниско, средно и високорискови типове човешки папиломни вируси и Епщайн-Бар вирус при пациенти с диагноза доброкачествена простатна хиперплазия и/или простатен карцином в тъкани, включени в парафинови блокчета

Водещ изследовател: Гл. ас. Биляна Георгиева Георгиева, дб

Членове на изследователския екип:

- Проф. Албена Първанова Тодорова-Георгиева, дбн – МФ, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия
- Гл.ас. Силвия Георгиева Календерова-Вълкова, дб – МФ, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия
- Анита Огнянова Кавръкова, дб – Хоноруван асистент, МФ, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия
- Елена Иванова Тодорова - Редовен докторант и хоноруван асистент, МФ, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по Медицинска химия и биохимия, Секция Биохимия
Адрес за контакти: ул. Здраве 2, 1431 София, тел: +359 2 9172684
РЕЗУЛТАТИ*:*

Целта на изследването беше да проучим ролята на *EBV* и човешкия папиломен вирус (*HPV*: високорискови: 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66/68; среднорискови: 53,73,81,82; нискорискови: 6,11,40/61,42,43/44,54/55,70,57/71,72,84/26) в началото и прогресията на рак на простатата (ПК).

Анализирахме 48 FFPE проби, класифицирани хистологично в клинични групи: ДПХ (доброкачествена простатна хиперплазия), ПК и ДПХ/ПК. Използвахме екстракция на ДНК/РНК, PCR, PCR в реално време, хибридизационен и хистологичен анализ.

Всички пациентски FFPE проби показаха негативен статус по отношение на таргетните *HPVs*.

В 32% от изследваните FFPE проби детектирахме наличие на активна инфекция с *hEBV,* като 93,8% от позитивните за вируса проби са концентрирани в групата с диагноза ПК и ПК/ДПХ и само 6,2% в ДПХ.

Хистопатологичните характеристики на *EBV*-позитивни пациенти с диагноза ПК и ПК/ДПХ масово включват профил на ниско и умеренодиференцирани тумори с наличие на: периневрална, периваскуларна, лимфоваскуларна инвазия, инвазия на семенните мехурчета, сенилна везикуларна амилоидоза, метастазиране в лимфни възли. Детектирахме и находки на интратуморна лимфоцитна инфилтрация с фиброза и некроза, хронични лимфаденити, *PIA, HGPIN* при определени случаи.

Потвърдихме "hit and run" модела на ПК, при който *HPVs* са много по-активни в началните фази, като отключват заболяването и по-рядко се откриват в напреднал стадий на ниво ДНК. Онкотрансформационната активност на E6/E7 РНК при ПК не е изключена.

Активната *EBV* инфекция в FFPE корелира със слабо и умерено диференциран ПК (прогностични групи: 3,4,5) с неблагоприятна прогноза и други хистологични параметри на агресивност и прогресия. *EBV* инфекцията трябва да се разглежда и като лош прогностичен белег за прогресивно клинично поведение на ПК. Планираме бъдещ анализ на неговите потенциални инфекциозни кофакторни партньори.

Превенцията и лечението на вирусни инфекции в простатата може да е от полза за контрола и дори ограничаването на честотата и прогресията на РСа.

Научни публикации и прояви:

- Е. Тодорова, А. Кавръкова, Б. Георгиева, К. Месечкова, К. Янев, Г. Иванов, Г. Деримачковски, Ф. Оджаков, С. Бачурска, И. Терзиев, М-Е. Бояджиева, М. Алексиева, Ж. Генова, В. Митев и А. Тодорова. „Вирусите като кофактори в поява и прогресия на простатен карцином“, Списание на Българско Онкологично Научно Дружество, книжка 3/2023, стр. 41-47.
- Национална Конференция по Онкология: „Рак на бъбрека и уротела. Рак на белия дроб. Малигнен меланом. Тумори на глава и шия.“19-20 май 2023 г. гр. София.- орална презентация на тема: “Връзка на вирусните фактори с появата и прогресията на простатния карцином”
- БЪЛГАРСКИ НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО ОНКОЛОГИЯ С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ 05-07.10 2023, гр. София. - орална презентация на тема: „Връзка на вирусните фактори с появата и прогресията на простатния карцином“.

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular biology and genetics; Infections. Microbiology

Contract Nr. D-327/19.12.2022 Role of low, intermediate and high-risk types of Human Papilloma Viruses and Epstein-Barr virus in patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia and/or prostate carcinoma in paraffin-embedded tissues

Leading researcher: Assist. Prof. Bilyana Georgieva Georgieva, PhD

Research team:

- Prof. Albena Parvanova Todorova-Georgieva, PhD, DSc - Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Assist. Prof. Silvia Georgieva Kalenderova-Valkova, PhD - Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Anita Ognyanova Kavrakova, PhD, Apart-time assistant - Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Elena Ivanova Todorova, PhD student and Apart-time assistant - Department of Medical Chemistry and Biochemistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Biochemistry, 2 Zdrave Srt., 1431 Sofia.

RESULTS:

The aim of the study was to investigate the role of *EBV* and Human Papilloma viruses (*HPVs*: high risk 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66/68; intermediate risk 53,73,81,82; low risk 6,11,40/61,42,43/44,54/55,70,57/71,72,84/26) in the onset and progression of prostate cancer (PCa).

We analyzed 48 FFPE samples, clasified histologically into BPH (benign prostatic hyperplasia), PCa and combinative BPH/PCa variant. DNA/RNA extraction, PCR, Real-Time PCR, hybridization and histological analysis were applied.

All examined patient's FFPE-samples showed a negative status regarding the target *HPVs*. Active *EBV* infection was detected in 32% of all tested FFPE-samples. Interestingly, 93.8% of *EBV*-positive samples were concentrated in PCa and PCa/BPH, while only 6.2% in the BPH.

The histopathological characteristics of *EBV*-infected patients with PCa and BPH/PCa predominantly include a profile of poorly and moderately differentiated tumors with the presence of: perineural, perivascular, lymphovascular invasion, seminal vesicle invasion, senile vesicular amyloidosis, lymph node metastasis. Findings of intratumoral lymphocytic infiltration with fibrosis and necrosis, chronic lymphadenitis, PIA, HGPIN were also detected in some of the cases.

We confirmed the "hit and run" model of PCa, where *HPVs* are much more active in the initial phases by triggering the disease and less commonly detected in the advanced stage on DNA level. Oncotransformation activity of E6/E7 RNAs in PCa is not excluded.

Active *EBV* infection in FFPE correlates with poorly and moderately differentiated PCa (prognostic groups: 3,4,5) with unfavorable prognosis and other histological parameters of aggressiveness and progression. *EBV* infection should be considered also as a poor predictor for PCa progressive clinical behavior. In the future we plan to analyze its infectious potential co-factor partners.

The prevention and treatment of viral infections into prostate could bring a benefit for the control and even limitation of PCa frequency and progression.

Scientific publications and presentations:

- E. Todorova, A Kavrakova, B Georgieva, K Mesechkova, K Yanev, G Ivanov, G Derimachkovski, F Odzakov, S Bachurska, I Terziev, M-E Boyadzieva, M Aleksiexa, Z Genova, V Mitev, A Todorova. "Viruses as cofactors in the occurrence and progression of prostate cancer", Journal of the Bulgarian Cancer Scientific Society, 3/2023, 41-47.
- National Oncology Conference: "Kidney and urothelial cancer. Lung cancer. Malignant melanoma. "Head and neck tumors." May 19-20, 2023, Sofia. - oral presentation on the topic "Relationship of viral factors with the appearance and progression of prostate carcinoma"

- BULGARIAN NATIONAL ONCOLOGY CONGRESS WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION 05-07.10 2023, Sofia. - oral presentation on the topic "Relationship of viral factors with the onset and progression of prostate cancer.”

КОНКУРС „ИЗГРАЖДАНЕ НА ИНФРАСТРУКТУРА ЗА НАУЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В МУ – СОФИЯ'2022"

Научно направление: Бременност и фетално развитие; Неонатално и постнатално развитие; Сърдечно-съдова система; Бъбреци и уринарен тракт; Нови методи.

Договор № Д-328/2022 г. Изграждане на център за мултидисциплинарни образни изследвания на малки опитни животни - лаборатория за ултразвукови изследвания
Водещ изследовател: проф. д-р Лазар Желев Славов, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Радка Кирилова Тафраджийска, дм - МФ, Катедра по физиология и патофизиология
- Доц. д-р Сергей Светославов Славов, дм - СБАЛАГ „Майчин дом" ЕАД, гр.София
- Гл. ас. д-р Рене Димитрова Милева- Попова, ОНС „доктор" - МФ, Катедра по физиология и патофизиология
- Гл. ас. д-р Зафер Ахмед Сабит, ОНС „доктор" - МФ, Катедра по физиология и патофизиология
- Гл. ас. д-р Евгени Евгениев Гъбев, ОНС „доктор" - МФ, Катедра по физиология и патофизиология
- Гл. ас. Петя Павлова Маркова, ОНС „доктор" - МФ, Катедра по физиология и патофизиология
- Асистент Алберт Райчев Градев - МФ, Катедра по анатомия, хистология и ембриология
- Асистент Николета Петрова Вулова - МФ, Катедра по анатомия, хистология и ембриология
- Ейми Красимирова Бичкова, студент - МФ на МУ - София

Базова организация: МУ – София, Медицински факултет, Катедра па анатомия, хистолотия и ембриология
Адрес за контакти: ул. Здраве №2, София 1431, тел. +359 2 9172 626
РЕЗУЛТАТИ:

Изградена е лаборатория за ултазвукови изследвания, като част от център за мултидисциплинарни образни изследвания на малки опитни животни. Закупена е компактна система за инхалаторна анестезия на малки опитни животни и ултрасонографска система от висок клас, както и необходимите консумативи за стартиране на работата на установките. Обучени са членове на екипа за работа с доставената апаратура. Обсъдени и въведени са методични подходи, съответстващи на тематичните направления на включените в колектива експериментатори. Предвижда се провеждането на семинари с демонстрации на приложението на визуализиращи методи за изследване на сърдечно-съдова система, както и на експериментални постановки за комплексни изследвания на едновременно регистрирани биологични сигнали.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pregnancy and fetal development; Neonatal and postnatal development; Cardiovascular system; Kidneys and urinary tract; New methods.
Contract Nr. D-328/2022 Building a multidisciplinary imaging center for small experimental animals - Ultrasound laboratory
Leading researcher: Prof. Lazar Jelev Slavov, MD, PhD
Research team:

- Prof. Radka Kirilova Tafradzhiyska, MD, PhD, Dept. of Physiology and Pathophysiology
- Assoc. Prof. Dr. Sergey Svetoslavov Slavov, MD, PhD - SBALAG "Maichin Dom" EAD, Sofia,
- Ch. Assist. Prof. Rene Dimitrova Mileva-Popova, PhD, Dept. of Physiology and Pathophysiology
- Ch. Assist. Prof. Zafer Ahmed Sabit, PhD, Dept. of Physiology and Pathophysiology
- Ch. Dr. Evgeni Evgeniev Gabev, PhD, Dept. of Physiology and Pathophysiology
- Ch. Assist. Prof. Petya Pavlova Markova, PhD, Dept. of Physiology and Pathophysiology
- Assist. Prof. Albert Raichev Gradev, MD, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology
- Assist. Prof. Nicoleta Petrova Vulova, MD, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology
- Emy Krasimirova Bichkova, student - MF of MU – Sofia

Basic organization: Medical University - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology
Contact address: Zdrave Str. N 2, 1431 – Sofia, tel. +359 2 9172 626
RESULTS:
An ultrasound laboratory has been established as part of a multidisciplinary small animal imaging center. A compact inhalation anesthesia system for small experimental animals and an ultrasonography system from a high-end scanner was delivered, as well as the necessary consumables to start up the installations. Team members have been trained to operate the equipment supplied. Methodological approaches corresponding to the thematic areas of the researchers involved in the team were discussed and implemented. It is planned to conduct workshops with demonstrations of the application of imaging methods for the study of the cardiovascular system, as well as experimental set-ups for complex studies of simultaneously recorded biological signals

Научно направление: ЦНС. Невронауки и поведение

Договор № Д-329/19.12.2022 г. Неврофармакологични ефекти при отглеждане на мишки със стрептозотоцинов модел на диабетна невропатия в условията на обогатена среда, в сравнение със стандартни лабораторни условия
Водещ изследовател: Проф. Павлина Ангелова Гатева, доктор

Членове на изследователския екип:
- Гл. асистент Милен Христов Христов, ОНС „доктор“, Катедра по фармакология и токсикология, МФ, МУ-София
- Гл. асистент Тодор Ганчев Богданов, ОНС „доктор“ Катедра по медицинска физика и биофизика, Сектор медицинска физика, МФ, МУ-София
- Гл. асистент Зафер Ахмед Сабит, ОНС „доктор“ Катедра по физиология и патофизиология, сектор Патофизиология; МФ, МУ-София
- Гл. асистент Наташа Маринова Иванова, ОНС „доктор“ Институт по невробиология, БАН
- Маргарита Владимирова Строкова-Стоилова Изследовател-докторант, Катедра по фармакология и токсикология, МФ, МУ-София

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по фармакология и токсикология
Адрес за контакти: ул. „Св. Г. Софийски“ 1, София, 1431тел. +359 889 428 105

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проекта беше са се оцени ефекта на отглеждане на опитни животни с модел на стрептозотоцин-индуцирана диабетна невропатия в условията на обогатена среда. Обогатената среда беше създадена чрез специални клетки, съдържащи тунелчета, къщички, излута и колела за въртене. Оцениха се ефектите след 2-седмично манипулиране на елементите на средата. Проучени бяха три групи ICR мишки със стрептозотоцин-индуцирана невропатия и една група здрави контроли (n=12) за всяка от групите.

Оценени бяха неврофизиологичните промени (тест на Irwin), аналгезията и депресивно-подобната симптоматика чрез богат набор от поведенчески тестове и биохимично определяне на неоптерина и на глутамин/глутамата в серума при животни, отглеждани при стандартни лабораторни условия и при такива, отглеждани в обогатена среда и прилагане на liraglutide 400 mcg/kg i.p. веднъж дневно в продължение на 2 седмици. Резултатите бяха сравнени с нетретирани животни, развили диабетна невропатия, както и със здрави контроли.

Установи се благоприятно повлияване на невпоратните прояви при ежедневното прилагане на liraglutide и при отглеждане на животните в обогатена среда. Отчетените статистически значими разлики корелират с наблюдаваните промени в нивата на неоптерин и глутамин/глутамат в третираните групи. Тези резултати показват 1. Благоприятното повлияване на обогатената среда върху протичането на диабетната невропатия 2. Обещаващи терапевтични ефекти на liradlutid конкретно по отношение на диабетната невропатия.. 3. Възможна диагностична употреба на неоптерина и глутамин/глутамат за проследяване на състоянието на диабетна невропатия.

Научни публикации и прояви:

- Gateva P, Ivanova N, Hristov M, Strokova-Stoilova M. Increased serum glutamine/glutamate and amelioration of neuropathy of mice with streptoxotocin-induced diabetes bred in enriched environment. EFMC International Symposium on Chemical Biology (EFMC-ISCB 2023), Basel, Switzerland - November 16-18, 2023, p. 169
- Gateva P, Hristov M, Ivanova N, Vasileva D, Ivanova A, Sabit Z, Bogdanov T, Apostolova S, Tzoneva R. Antinociceptive behavior, glutamine/glutamate, and neopterin in early stage streptozotocin-induced diabetic neuropathy in liraglutide-treated mice under a standard and enriched environment. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(19), 10786; https://doi.org/10.3390/ijms251910786

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: CNS. Neurosciences and Behavior.

Contract Nr. D-329/19.12.2022 NEUROPHARMACOLOGY EFFECTS OF BREEDING MICE WITH THE STREPTOZOTOCIN MODEL OF DIABETIC NEUROPATHY IN THE ENRICHED ENVIRONMENT CONDITIONS COMPARED WITH STANDARD LABORATORY CONDITIONS

Leading researcher: Prof. Pavlina Angelova Gateva, MD, PhD

Research team:

- Ch. assistant Milen Hristov Hristov, MD, PhD, Department of Pharmacology and Toxicology, MF, MU-Sofia
- Ch. assistant professor Todor Ganchev Bogdanov, PhD Department of Medical Physics and Biophysics, Department of Medical Physics, MF, MU-Sofia
- Ch. assistant professor Zafer Ahmed Sabit, PhD Department of Physiology and Pathophysiology, Pathophysiology sector; MF, MU-Sofia

- Ch. assistant professor Natasha Marinova Ivanova, PhD - Institute of Neurobiology, BAS
- Margarita Vladimirova Strokova-Stoilova PhD student, Department of Pharmacology and Toxicology, MF, MU-Sofia

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Physiology, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia

RESULTS:

The aim of the project was to evaluate the effect of rearing experimental animals with a model of streptozotocin-induced diabetic neuropathy in the conditions of an enriched environment. The enriched environment was created by means of special cages containing tunnels, houses, loos and spinning wheels. Effects after a 2-week manipulation of the environmental elements were evaluated. Three groups of ICR mice with streptozotocin-induced neuropathy and one group of healthy controls (n=12) were studied for each group.

Neurophysiological changes (Irwin's test), analgesia and depressive-like symptomatology were evaluated by a wide range of behavioral tests and biochemical determination of serum neopterin and glutamine/glutamate in animals reared under standard laboratory conditions and in those reared in enriched medium and administration of liraglutide 400 mcg/kg i.p. once a day for 2 weeks. Results were compared with untreated animals that developed diabetic neuropathy as well as healthy controls.

A beneficial effect on adverse events was found with the daily administration of liraglutide and when the animals were kept in an enriched environment. The reported statistically significant differences correlate with the observed changes in neopterin and glutamine/glutamate levels in the treated grapes. These results show 1. The beneficial influence of the enriched environment on the course of diabetic neuropathy. 2. Promising therapeutic effects of liradlutide specifically regarding diabetic neuropathy. 3. Possible diagnostic use of neopterin and glutamine/glutamate to monitor the state of diabetic neuropathy.

Scientific publications and presentations:

- Gateva P, Ivanova N, Hristov M, Strokova-Stoilova M. Increased serum glutamine/glutamate and amelioration of neuropathy of mice with streptoxotocin-induced diabetes bred in enriched environment. EFMC International Symposium on Chemical Biology (EFMC-ISCB 2023), Basel, Switzerland - November 16-18, 2023, p.169
- Gateva P, Hristov M, Ivanova N, Vasileva D, Ivanova A, Sabit Z, Bogdanov T, Apostolova S, Tzoneva R. Antinociceptive behavior , glutamine/glutamate, and neopterin in early stage streptozotocin-induced diabetic neuropathy in liraglutide-treated mice under a standard and enriched environment. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(19), 10786; https://doi.org/10.3390/ijms251910786

НАУЧНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТИ, ФИНАНСИРАНИ ОТ МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ ПО НАРЕДБА ЗА УСЛОВИЯТА И РЕДА ЗА ОЦЕНКАТА, ПЛАНИРАНЕТО, РАЗПРЕДЕЛЕНИЕТО И РАЗХОДВАНЕТО НА СРЕДСТВАТА ОТ ДЪРЖАВНИЯ БЮДЖЕТ ЗА ФИНАНСИРАНЕ НА ПРИСЪЩАТА НА ДЪРЖАВНИТЕ ВИСШИ УЧИЛИЩА НАУЧНА ИЛИ ХУДОЖЕСТВЕНОТВОРЧЕСКА ДЕЙНОСТ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ „ГРАНТ' 2023"

Научно направление: Фармакогнозия и ботаника

Договор № Д-158/03.08.2023 г. Вторични метаболити в Astragalus glycyphyllos
Водещ изследовател: проф. Илина Николаева Манова, дфн

Членове на изследователския екип:

- Проф. Магдалена Спасова Кондева-Бурдина, дф – ФФ, Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология
- Доц. Петранка Крумова Здравева, дф – ФФ, Катедра по фармакогнозия
- Гл. ас. Александър Михайлов Шкондров, дф – ФФ, Катедра по фармакогнозия
- Ас. Иван Стефанов Стамболов – ФФ, Катедра по фармакогнозия

Базова организация: МУ - София, ФФ, Катедра по фармакогнозия
Адрес за контакти: ул. Дунав 2, София 1000, +359 2 92 36 552
РЕЗУЛТАТИ:

От векове растенията са били отправна точка в идентифицирането на потенциални терапевтични средства. Инхибирането на моноаминооксидазата е ключов механизъм при лечението на различни неврологични и психиатрични заболявания. Съобщава се, че някои тритерпенови сапонини инхибират този ензим. Екстракт от надземните части на *Astragalus glycyphyllos* е пречистен и разделен чрез хроматографски техники, водейки до изолирането на един тритерпенов сапонин. Неговата структура е анализирана чрез ултра-високо ефективна течна хроматография, съчетана с електроспрей йонизационна мас-спектрометрия с висока разделителна способност. Съединението е подложено на фармакологично изследване, при което са използвани човешки рекомбинантни моноаминооксидазни ензими тип А и В (*h*MAOA и *h*MAOB). Върху активността на *h*MAOA сапонинът няма ефект, но върху *h*MAOB той показва статистически значимо инхибиране в сравнение с контролата – селегилин. Съединението може да има потенциал в други модели, така че са необходими допълнителни изследвания.

Научни публикации и прояви:

- Shkondrov A, Kondeva-Burdina M, Stambolov I, Krasteva I. Activity of an oleanane-type tritrepenoid saponin from *A. glycyphyllos* on human recombinant MAO enzymes. Pharmacia. 2024; 71: 1-6.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmacognosy and Botany
Contract Nr. D-158/03.08.2023 Secondary metabolites in *Astragalus glycyphyllos*

Leading researcher prof. Ilina Nikolaeva Manova, DSc
Research team:

- Prof. Magdalena Spasova Kondeva-Burdina, PhD – Dept. of Pharmacology, pharmacotherapy and toxicology
- Assoc. prof. Petranka Krumova Zdraveva, PhD – Dept. of Pharmacognosy
- Assist. Prof. Aleksandar Mihaylov Shkondrov, PhD – Dept. of Pharmacognosy
- Assist. Prof. Ivan Stefanov Stambolov – Dept. of Pharmacognosy

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacognosy
RESULTS:

For centuries, plants have been a leading point in the identification of potential therapeutic agents. Monoamine oxidase inhibition is a key mechanism in the treatment of various neurological and psychiatric diseases. Some triterpenoid saponins are reported to inhibit this enzyme. An extract from the aerial parts of *Astragalus glycyphyllos* was purified and separated by chromatographic techniques, which led to the isolation of one triterpene saponin. Its structure was analysed by ultra-high-performance liquid chromatography coupled with high-resolution electrospray ionisation mass spectrometry. The compound was subjected to a pharmacological study where human recombinant monoamine oxidase enzymes type A and B (*h*MAOA and *h*MAOB) were used. On the activity of *h*MAOA, the saponin had no effect, but on *h*MAOB, it exhibited statistically significant inhibition in comparison to the control, Selegiline. The compound could have potential in other models, so further investigations are required.
Scientific publications and presentations:

- Shkondrov A, Kondeva-Burdina M, Stambolov I, Krasteva I. Activity of an oleanane-type tritrepenoid saponin from *A. glycyphyllos* on human recombinant MAO enzymes. Pharmacia. 2024; 71: 1-6.

Научно направление: Технология на лекарствата; Фармакология и токсикология, БАВ и лекарства

Договор № Д-159/03.08.2023 г. Използване на въглеродни наночастици като лекарстводоставящи системи за бикалутамид

Водещ изследовател: главен асистент Теодора Методиева Попова, дф

Членове на изследователския екип:

- Професор Вирджиния Йорданова Цанкова, дф - МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра “Фармакология, фармакотерапия и токсикология”;
- Доцент Борислав Станиславов Цанков, дф - МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“;
- Доцент Христина Чанкова Войчева, дф - МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“;
- Доцент Деница Стефанова Стефанова, дф - МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра “Фармакология, фармакотерапия и токсикология”;
- Доцент Цветомир Маринов Маринов, дм - МУ-София, Медицински факултет, катедра „Анестезиология и Интензивно лечение“, УМБАЛ „Царица Йоанна“ – ИСУЛ, Клиника по Анестезиология и Интензивно лечение;
- Гавен асистент Марта Иванова Славкова-Василева, дф - МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“;

- Главен асистент Йордан Иванов Йорданов, дф - МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра “Фармакология, фармакотерапия и токсикология”;
- Главен асистент Диана Георгиева Цанкова, дф - МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра „Фармацевтична химия“.

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен факултет, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“
Адрес за контакти: ул. „Дунав“ 2, София, 1000, +359 887021453

РЕЗУЛТАТИ:

Ниската водна разтворимост на бикалутамид (B) е основната пречка за задоволителната цитостатична терапия на рак на простатата. Подобряването на терапевтичния ефект на бикалутамид в това изследване се постига чрез включването му в некарбоксилирани и карбоксилирани мезопорести въглеродни наночастици (MCN), избрани поради техния висок капацитет за натоварване, лесно модифициране на външната им повърхност, както и фототермичен ефект в близката инфрачервена светлинна област (NIR). Инфрачервените спектри на чиста субстанция лекарсвено вещество (ЛВ), празни и натоварени с бикалутамид MCN не показват изместване на характеристичните пиковете, което доказва, че ЛВ е само физически свързано с носителите. Резултатите от анализа за динамичното разсейване на светлината (DLS) показват, че функционализирането на повърхността на системите предизвиква увеличаване на размера на частиците, без да се наблюдава агломерация – липсва значително понижение на индекса на полидисперсност (PDI). Освен това, карбоксилираните MCN притежават значително по-висока степен на натоварване (73%), определена термогравиметрично, по-висока абсолютна стойност на Z-потенциала, което обуславя по-добра диспергируемост и по-висока физична стабилност. Въпреки, че и двете наносистеми осигуряват удължена скорост на освобождаване на ЛВ и добър цитотоксичен профил, по-големият размер на карбоксилираните MCN в сравнение с немодифицираните наночастици предполагат, че функционализирането на MCN се отразява в по-бавна скорост на освобождаване на B със значително намален „burst effect“, както и повишена цитотоксичност на LNCaP (доказано с Alamar blue test). In-vitro проучвания за освобождаване, както и цитотоксичните тестове за клетъчна жизнеспособност бяха проведени със и без NIR-облъчване. Експериментите показват, че NIR-облъчването провокира по-бърза скорост на освобождаване, както и повишена цитотоксичност. Подобен ефект не се наблюдава при NIR-облъчване на чиста субстанция ЛВ. Това ни дава основание да заключим, че получените наночистици могат да се разглеждат като потенциални системи за доставяне на лекарства за комбинирана химио-фототермична терапия на рак на простатата с бикалутамид.

Научни публикации и прояви:

- Popova T, Voycheva Ch, Slavkova M et al. Mesoporous carbon nanoparticles loaded with bicalutamide – a novel drug delivery system for chemo-photothermal therapy, Conference book, PBP World meeting, 2024.
- Popova T, Voycheva Ch, Slavkova M, Tzankova D, Stefanova D, Yordanov Y, Tzankova V., Tzankov B. Mesoporous carbon nanoparticles loaded with bicalutamide – a novel drug delivery system for chemo-photothermal therapy, 14th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 18–21.03.2024, Vienna, Austria – poster presentation.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Drug Technology, Pharmacology and Toxicology, BAS and Drugs
Contract Nr. D-159/03.08.2023 Utilization of carbon nanoparticles as drug delivery systems for bicalutamide

Leading researcher: Chief Assist. Prof. Teodora Metodieva Popova, PhD
Research team:

- Prof. Virginia Yordanova Tzankova, PhD - MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, department of "Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology";
- Assoc, Prof. Borislav Stanislavov Tzankov, PhD - MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, department of "Pharmaceutical Technology and Biopharmacy";
- Assoc. Prof. Christina Chankova Voycheva, PhD - MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, department of "Pharmaceutical Technology and Biopharmacy";
- Assoc. Prof. Denitsa Stefanova Stefanova, PhD - MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, department of "Pharmacology, Pharmacotherapy And Toxicology";
- Assoc. Prof. Tzvetomir Marinov Marinov, MD, PhD, MU-Sofia, Faculty of Medicine, department „Anaesthesia and intensive care", University multiprofile hospital for active treatment „Tsaritsa Yoanna" - ISUL, Clinic of „Anaesthesia and intensive care";
- Chief Assist. Prof. Marta Ivanova Slavkova-Vasileva, PhD - MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, department of "Pharmaceutical Technology and Biopharmacy";
- Chief Assist. Prof. Yordan Ivanov Yordanov, PhD - MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, department of "Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology";
- Chief Assist. Prof. Diana Georgieva Tzankova, PhD - MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, department of "Pharmaceutical Chemistry".

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, department of "Pharmaceutical Technology and Biopharmacy", 2 Dunav street, Sofia, 1000
RESULTS:

The low water solubility of bicalutamide (B) is the main obstacle for the satisfactory cytotoxic therapy of prostate cancer. Improvement of the therapeutric effect of bicalutamide into this study is achieved by its incorporation into non-carboxylated and carboxylated mesoporous carbon nanoparticles (MCN), chosen because of their high storage capacity, easily-grafted surface, as well as photothermal capacity under near-infrared light (NIR). The FTIR spectra of B, empty and loaded MCN show no shifting of characteristics peaks proving that the active pharmaceutical ingredient (API) is only physically entrapped into the carriers. The results from dynamic light scattering (DLS) analysis show that functionalization leads to overall increasing of particle size, but no agglomeration is observed, evidently from low value of the PDI. Moreover, carboxylated MCN have superior loading degree for B (73%) determined thermogravimetrically, higher absolute value of the Z-potential, leading to improved dispensability and physical stability. Even though both nanosystems exert extended release rate of the API and good cytotoxic profile, the higher particle size of carboxylated samples compared to non-modified nanoparticles gives us the reason to conclude that functionalization of MCN reflects in slower release rate with significantly reduced burst effect of B as well as increased LNCaP cytotoxicity (proven by Alamar blue test). Both in-vitro release studies, as well as cell-viability tests were performed with or without NIR-irradiation. The experiments demonstrate that NIR-light provokes faster dissolution speed as well as increased cytotoxicity. Such an affects is not observed for the pure API. This is the reason to summarized that the obtained nanosystems could be considered as potential drug delivery systems for combined chemo-photothermal therapy of prostate cancer with bicalutamide.

Scientific publications and presentations:

- Popova T, Voycheva Ch, Slavkova M et al. Mesoporous carbon nanoparticles loaded with bicalutamide – a novel drug delivery system for chemo-photothermal therapy, Conference book, PBP World meeting, 2024.
- Popova T, Voycheva Ch, Slavkova M, Tzankova D, Stefanova D, Yordanov Y, Tzankova V., Tzankov B. Mesoporous carbon nanoparticles loaded with bicalutamide – a novel drug delivery system for chemo-photothermal therapy, 14th World Meeting on Pharmaceutics,

Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 18–21.03.2024, Vienna, Austria – poster presentation.

Научно направление: Терапевтична стоматология

Договор № Д-164/03.08.2023 г. Сравнение на ефективността на три препарационни техники и обема на оставащия перицервикален дентин при консервативен и конвенционален ендодонски достъп при премолари - in vitro микрокомпютърно томографско изследване и фотодигитален анализ

Водещ изследовател: Доц. д-р Ангела Здравкова Гусийска, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Мариана Йорданова Димова-Габровска, доктор, катедра Протетична дентална медицина, ФДМ – София
- Д-р Елвира Симон Гюлбенкиян Цолова, доктор, катедра Консервативно зъболечение, ФДМ – София
- Д-р Евгени Ивайлов Станев, доктор, катедра Консервативно зъболечение, ФДМ – София
- Д-р Божидар Василев Кафелов, катедра Консервативно зъболечение, ФДМ – София
- Д-р Миряна Дианова Райковска, Институт по информационни и комуникационни технологии към БАН

Базова организация: МУ - София, ФДМ – София, катедра Консервативно зъболечение
Адрес за контакти: София 1431, бул. Георги Софийски 1, ФДМ, ет. 10, кабинет 102202/9532791, +359 898348535, elvira.simon@gmail.com

РЕЗУЛТАТИ:

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО:

Да се сравнят *in vitro* микрокомпютърно томографски три ендодонтски техники за обработка на корено-каналното пространство при конвенционален и класически ендодонтски достъп и да се анализират възможностите за максимално запазване на перицервикалния дентин.

НАУЧНА ИДЕЯ ИЛИ РАБОТНА ХИПОТЕЗА:

Получените резултати от проведеното *in vitro* изследване потвърждават научната хипотеза заложена в изследователския проект. При образците от Група II в подгрупи 1 и 2 (образците с консервативен ендодонтски достъп и обработка на кореноканалното пространство с XPendo Shaper и хибридна Step Back техниката) се запазват максимално твърдите зъбни тъкани както в коронарната, така и в радикуларната зона на перицервикалния дентин. При образци № 4,17,30,35 и 6, се установява най-малка средна стойност на отнетия дентин (L=0.02-0.11мм). Обработката на коронартата част на перицервикалния дентин с Gates Glidden води до по-голямо отстраняване на дентин при приложението на хибридната Step back техника, в сравнение с другите две изследвани техники.

ИЗПОЛЗВАНИ ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ МЕТОДИ:

Денталният микроскоп в съвременното ендодонтско лечение подобрява визуализацията, с което подпомага и повишава качеството на рутинната ендодонтска практика. **Микроскопски аситираното ендодонтско лечение** дава възможност за правилна преценка на типа ендодонтски кавитет и ефективна обработка на ендодонтското пространство с откриване на всички допълнителни коренови канали. **Микрокомпютърната томография** е съвременнен рентгенографски, неинвазивен и недеструктивен триизмерен метод, с чиято помощ може да се визуализира вътрешната структура на обекти, и който дава възможност за

диагностика, анализ и измерване на недостъпни в нормални условия параметри. Чрез **фотодигиталният анализ** ще се предостави възможност за създаване на база данни и анализ на заснетите образци като получените образи ще се обработват дигитално с цел да се сравнят трите препарационни техники при двата вида ендодонтски достъп.
РЕЗУЛТАТИ: Средното процентно намаление на дебелината на перицервикалния дентин при изследваните образци е 23,48 +/- 9,77% за група I, 26,08 +/- 9,88% за група II и 22,20+/- 6,24% за група III. Оставащият обем дентин в перицервикалната зона при два типа ендодонтски достъп - класически и консервативен, представя необходимостта от ефективна кореноканална обработка при образците с консервативен достъп и средна стойност на отнения дентин за Група II (LII=0.216). Средната стойност на отнетия дентин за образците с класически ендодонтски достъп от Група I е LI=0.301. Статистическата обработка на получените резултати установява минимална статистически значима разлика ($p > 0.005$). Средните стойности на E и F в зоната на интерес в коронарната част на перицервикалната зона представят увеличение при образците от Група I - EI=0.42; FI=0.39, в сравнение с тези при Група II (EII=0.37; FII=0.31).
ИЗВОД: Анализа на получените резултати и ограничението на изследването установяват превенция и запазване на перицервикалния дентин при използваните техники за обработка на ендодонтскотопространство, но са установени и зони не необработена част в кореноканалното пространство, което е свързано с последващи научни изследвания, които да определят параметри за оптимален ендодонтски кавитет и максимално ефективна онработка на перицервикалната зона.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Conservative dentistry
Contract Nr. D-164/03.08.2023 Comparison of the effectiveness of three preparation techniques and the volume of remaining pericervical dentin in conservative and conventional endodontic access in premolars - in vitro microcomputed tomography study and photodigital analysis
Leading researcher Assoc. Prof. Dr. Angela Zdravkova Gusiyska, DMD, PhD, Dept. of Conservative Dentistry
Research team:

- Prof. Mariana Yordanova Dimova-Gabrovska, DMD, PhD, Department of Prosthetic Dentistry
- Dr. Elvira Simon Gyulbenkiyan Tsolova, DMD, PhD, Department of Conservative Dentistry
- Dr. Evgeni Ivaylov Stanev, DMD, PhD, Department of Conservative Dentistry
- Dr. Bojidar Vasilev Kafelov, Department of Conservative Dentistry
- Dr. Miryana Dianova Raykovska, Institute of Information and Communication Technologies at the BAS

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine
RESULTS:
OBJECTIVE OF THE RESEARCH:
To compare in vitro micro-computed tomography three endodontic techniques for treatment of the root-canal space in conventional and classical endodontic access and to analyze the possibilities for maximum preservation of pericervical dentin.
SCIENTIFIC IDEA OR WORKING HYPOTHESIS:
The obtained results of the conducted in vitro research confirm the scientific hypothesis laid down in the research project. In Group II specimens in subgroups 1 and 2 (specimens with conservative endodontic access and treatment of the root canal space with the XPendo Shaper and the hybrid Step

Back technique), the hard dental tissues are preserved as much as possible in both the coronal and radicular zones of the pericervical dentin.In samples No. 4, 17, 30, 35 and 6, the smallest average value of the removed dentine was found (L=0.02-0.11mm). Treatment of the coronal part of the pericervical dentin with Gates Glidden resulted in greater dentin removal when applying the hybrid Step back technique compared to the other two techniques studied.
RESEARCH METHODS USED:
The dental microscope in modern endodontic treatment improves visualization, thereby supporting and increasing the quality of routine endodontic practice. Microscopically assisted endodontic treatment allows for a correct assessment of the type of endodontic cavity and effective treatment of the endodontic space with the detection of all additional root canals. Microcomputer tomography is a modern x-ray, non-invasive and non-destructive three-dimensional method, with the help of which the internal structure of objects can be visualized, and which enables diagnosis, analysis and measurement of parameters unavailable under normal conditions. Photodigital analysis will provide an opportunity to create a database and analyze the photographed specimens, and the obtained images will be processed digitally in order to compare the three preparation techniques in the two types of endodontic access.
RESULTS: The mean percent reduction in pericervical dentin thickness in the studied specimens was 23.48 +/- 9.77% for Group I, 26.08 +/- 9.88% for Group II and 22.20+/-6, 24% for Group III. The remaining volume of dentin in the pericervical area in two types of endodontic access - classic and conservative, represents the need for effective root canal treatment in the samples with conservative access and the average value of the removed dentin for Group II (LII=0.216). The mean value of the removed dentin for the samples with classic endodontic access from Group I is LI=0.301. The statistical processing of the results found a minimal statistically significant difference ($p > 0.005$). The average values of E and F in the area of interest in the coronary part of the pericervical area present an increase in the samples of Group I - EI=0.42; FI=0.39, compared to those of Group II (EII=0.37; FII=0.31).
CONCLUSION: The analysis of the obtained results and the limitation of the study establish the prevention and preservation of the pericervical dentine in the used techniques for processing the endodontic space, but there are also areas that are not treated in the root canal space, which is related to subsequent scientific studies to determine parameters for an optimal endodontic cavity and maximally effective development of the pericervical area.

Научно направление: ЦНС. Невронауки и поведение

Договор № Д-171/03.08.2023 г. Морфологични и неврохимични особености на пубертетното развитие на bed nucleus of stria terminalis при плъхове от породите wistar и brattleboro

Водещ изследовател: Доц. Ангел Димчев Дандов, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. Лазар Желев Славов, дм, МФ, Катедра „Анатомия, хистология и ембриология“
- Проф. Николай Еленков Лазаров, дмн, МФ, Катедра „Анатомия, хистология и ембриология“
- Ас. Албert Райчев Градев, МФ, Катедра „Анатомия, хистология и ембриология“
- Ас. Васил Николаев Илиев, МФ, Катедра „Анатомия, хистология и ембриология“
- Студент Ейми Красимирова Бичкова

- Студент Гизем Юсеин Али
- Лаборант Сабина Йорданова Митова, МФ, Катедра „Анатомия, хистология и ембриология“

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра „Анатомия, хистология и ембриология“
Адрес за контакти: Ул. „Здраве“ № 2, гр. София, ПК 1431, +359 2 9520455
РЕЗУЛТАТИ:

Bed nucleus of stria terminalis е основно звено от лимбичната система, участващо в генерирането на тревожност и зависимости. В нашето изследване използвахме контролни Wistar плъхове и експериментални Brattleboro плъхове с вроден дефицит на вазопресин, за да установим адолесцентната динамика, както и междуполовите разлики на кортикотропин освобождаващ хормон (CRH), окситоцинови рецептори (OXTR), невропептид Y (NPY), соматостатин (SOM) и капа-опиоидни рецептори (KOR) в норма и под влиянието на вазопресинов дефицит. Целта на излседването бе изпълнена след като бяха установени статистически разлики в експресията на CRH, OXTR и NPY между изследваните групи плъхове, като част от резултатите бяха докладвани на международни форуми и публикувани. Откри се значим адолесцентен спад на експресията на NPY без междуполова разлика. Относно CRH се наблюдава адолесцентно изравняване на експресията му при мъжки и женски плъхове и предпубертетна междуполова разлика в полза на женските. Същото бе документирано и в породата Brattleboro, но експресията на CRH бе значително по-силна. При OXTR се наблюдава адолесцентен спад в експресията. Бе проведено и странично изследване на експресия на OXTR в спонтанно хипертензивни плъхове и резултатите бяха докладвани на международен конгрес. Използваните методики напълно отговарят на зададените първоначално. Резултатите са важна основа за бъдещи изследвания, както и значим фундаментален принос към разбиране функцията и адолесцентната невропластичност на BNST.

Научни публикации и прояви:

- Expression of Neuropeptide-Y in Brattleboro and Wistar pre- and postpubertal rats – 26th NATIONAL CONGRESS OF BULGARIAN ANATOMICAL SOCIETY, SOFIA, 29 SEPT. – 01 OCT. 2023
- Anxiety-related down-regulation of oxytocin receptors in the bed nucleus of stria terminalis of spontaneously hypertensive rats - 26th NATIONAL CONGRESS OF BULGARIAN ANATOMICAL SOCIETY, SOFIA, 29 SEPT. – 01 OCT. 2023
- Periadolescent NPY dynamics in the bed nucleus of stria terminalis in rat and a possible link to maladaptive stress coping in puberty - Xth INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE OF YOUNG SCIENTISTS – PLOVDIV 2024, 20-23 JUNE 2024
- Gradev A, Rashev P, Iliev V, Dandov A (2024). Adolescent Corticotropin Releasing Hormone Neuroplasticity in the Rat Bed Nucleus of Stria Terminalis. Acta morphol et anthropol. 31 (1-2): 43-49.

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: CNS. Neurosciences and Behavior
Contract Nr. D-171/03.08.2023 Morphological and neurochemical features of pubertal development of the Bed nucleus of stria terminalis in Wistar and Brattleboro rats
Leading researcher Assoc. Prof. Angel Dimchev Dandov, PhD
Research team:

- Prof. Lazar Jelev Slavov, PhD, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology
- Prof. Nikolai Elenkov Lazarov, DMSc, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology
- Assist. Prof. Albert Gaychev Gradev, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology

- Assist. Prof. Vasil Nikolaev Iliev, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology
- Student Eimi Krasimirova Bichkova
- Student Gizem Husein Ali
- Laboratory technician Sabina Yordanova Mitova, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine

RESULTS:

Bed nucleus of stria terminalis (BNST) is a main part of the limbic system involved in the generation of anxiety and addictions. In our study, we used control Wistar rats and experimental Brattleboro rats with congenital vasopressin deficiency to establish the adolescent dynamics as well as gender differences of corticotropin-releasing hormone (CRH), oxytocin receptors (OXTR), neuropeptide Y (NPY), somatostatin (SOM) and kappa-opioid receptors (KOR) in norm and under the influence of vasopressin deficiency. The aim of the study was fulfilled since statistical differences in the expression of CRH, OXTR and NPY were found between the studied groups of rats, and part of the results were published and reported at international forums. A significant adolescent decline in NPY expression was found with no gender difference. Regarding CRH, an adolescent equalization of its expression was observed in male and female rats and a prepubertal gender difference in favor of females. The same was documented in the Brattleboro breed, where CRH expression was significantly stronger. OXTR exhibits an adolescent decline in their expression. An additional study of OXTR expression in spontaneously hypertensive rats was also performed and the results were reported at an international congress. The methods used fully correspond to those originally set. The results are an important basis for future research, as well as a significant fundamental contribution to understanding the function and adolescent neuroplasticity of the BNST.

Scientific publications and presentations:

- Expression of Neuropeptide-Y in Brattleboro and Wistar pre- and postpubertal rats – 26th NATIONAL CONGRESS OF BULGARIAN ANATOMICAL SOCIETY, SOFIA, 29 SEPT. – 01 OCT. 2023
- Anxiety-related down-regulation of oxytocin receptors in the bed nucleus of stria terminalis of spontaneously hypertensive rats - 26th NATIONAL CONGRESS OF BULGARIAN ANATOMICAL SOCIETY, SOFIA, 29 SEPT. – 01 OCT. 2023
- Periadolescent NPY dynamics in the bed nucleus of stria terminalis in rat and a possible link to maladaptive stress coping in puberty - Xth INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE OF YOUNG SCIENTISTS – PLOVDIV 2024, 20-23 JUNE 2024
- Gradev A, Rashev P, Iliev V, Dandov A (2024). Adolescent Corticotropin Releasing Hormone Neuroplasticity in the Rat Bed Nucleus of Stria Terminalis. Acta morphol et anthropol. 31 (1-2): 43-49.

Научно направление: Фармакология и токсикология, БАВ и лекарства. ЦНС. Невронауки и поведение.

Договор № Д-172/03.08.2023 г. Ефекти на [Pyr1]-Apelin-13 върху телесната температура, хранителния прием и телесната маса у плъхове: роля на азотен оксид синтазата и цистатионин гама-лиазата

Водещ изследовател: гл. ас. д-р Милен Христов Христов, дм

Членове на изследователския екип:

- проф. д-р Павлина Ангелова Гатева, дм, Катедра по фармакология и токсикология

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по фармакология и токсикология
Адрес за контакти: ул. Здраве 2, София 1431, телефон: служебен +359 2 9515652

РЕЗУЛТАТИ:

Апелин е адипокин, за който съществуват противоречиви данни относно ефектите му върху терморегулацията и хранителния прием. Азотният оксид и сероводородът са газови медиатори, които играят ключова роля в регулирането на телесната температура и енергийната хомеостаза. В това проучване ние изследвахме влиянието на системното интраперитонеално приложение на пироглутаматната форма на апелин-13 ([Pyr1]apelin-13) върху телесната температура, консумацията на храна и наддаването на телесна маса при гладуващи плъхове. Освен това ние изследвахме хипотезата, че потискането на синтеза на сероводород с инхибитора на цистатионин гама-лиазата dl-propargylglycine или потискането на синтеза на азотен оксид с неселективния инхибитор на азотен оксид синтазата l-NAME или селективния инхибитор на индуцируемата азотен оксид синтаза aminoguanidine може да модулира ефекта на апелин върху тези физиологични параметри. В допълнение ние проучихме ефектите върху тези показатели след едновременно интраперитонеално приложение на dl-propargylglycine и l-NAME. Резултатите от нашето проучване показаха, че приложението на [Pyr1]apelin-13 в доза от 0,5 mg/kg води до повишаване на телесната температура. Това повишаване остана неповлияно от инжектирането на dl-propargylglycine (50 mg/kg, i.p.). Приложението на l-NAME (50 mg/kg, i.p.) потисна апелин-индуцираното увеличение на телесната температура на 60-та, 90-та и 120-та минута след инжектиране. Aminoguanidine (50 mg/kg, i.p.) потисна това увеличение само на 60-та и 90-та минута. Приложението на [Pyr1]apelin-13 не предизвика значима промяна в приема на храна, но повиши телесната маса 24 часа след инжектирането. Инхибирането на цистатионин гама-лиазата или азотен оксид синтазата потиснаха апелин-индуцираното повишаване на телесната маса. Едновременното приложение на dl-propargylglycine и l-NAME предизвика понижаване на телесната температура на 90-та, 120-та и 150-та минута и значително намаляване на приема на храна и телесната маса на 24-ти час. Тези резултати подчертават потенциалната роля на азотния оксид и сероводорода в регулирането на физиологичните ефекти на апелин. Освен това те допринасят за нашето разбиране относно потенциалните физиологични последици, свързани с едновременното инхибиране на цистатионин гама-лиазата и азотен оксид синтазата.

Научни публикации и прояви:

- Hristov M, Andreeva-Gateva P. Effects of [Pyr1]apelin-13 on body temperature, food intake, and body mass in fasted rats: role of cystathionine gamma-lyase. Current Topics in Peptide and Protein Research. 2023;24:77-83

SJR: 0.124 (2023)

- Hristov M, Andreeva-Gateva P. Effects of simultaneous pharmacological inhibition of cystathionine gamma-lyase and nitric oxide synthase on food and water intake, body mass gain, and body temperature in rats. Journal of Biomedical and Clinical Research. 2024;17:133-142

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmacology and Toxicology, BAS and Drugs; CNS. Neurosciences and Behavior

Contract Nr. D-172/03.08.2023. Effects of [Pyr1]-Apelin-13 on body temperature, food intake and body mass in rats: role of nitric oxide synthase and cystathionine gamma-lyase

Leading researcher: Chief Assistant Professor Milen Hristov Hristov, MD, PhD
Research team:

- Professor Pavlina Angelova Gateva, MD, PhD, Department of Pharmacology and Toxicology

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pharmacology and Toxicology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia.
RESULTS:

Apelin is an adipokine for which there are conflicting data regarding its effects on thermoregulation and food intake. Nitric oxide and hydrogen sulfide are gaseous mediators that play a key role in regulating body temperature and energy homeostasis. In this study, we investigated the influence of systemic intraperitoneal administration of the pyroglutamated form of apelin-13 ([Pyr1]apelin-13) on body temperature, food consumption, and body weight gain in fasting rats. Additionally, we explored the hypothesis that suppression of hydrogen sulfide synthesis with the cystathionine gamma-lyase inhibitor dl-propargylglycine or suppression of nitric oxide synthesis with the non-selective nitric oxide synthase inhibitor l-NAME or the selective inducible nitric oxide synthase inhibitor aminoguanidine could modulate the effect of apelin on these physiological parameters. Furthermore, we examined the effects on these parameters after simultaneous intraperitoneal administration of dl-propargylglycine and l-NAME. The results of our study showed that administration of [Pyr1]apelin-13 at a dose of 0.5 mg/kg leads to an increase in body temperature. This increase remained unaffected by the injection of dl-propargylglycine (50 mg/kg, i.p.). Administration of l-NAME (50 mg/kg, i.p.) suppressed apelin-induced temperature increase at the 60th, 90th, and 120th minute after injection. Aminoguanidine (50 mg/kg, i.p.) suppressed this increase only at the 60th and 90th minute. Administration of [Pyr1]apelin-13 did not change food intake but increased body weight 24 hours after injection. Inhibition of cystathionine gamma-lyase or nitric oxide synthase suppressed apelin-induced body weight gain. Simultaneous administration of dl-propargylglycine and l-NAME decreased body temperature at the 90th, 120th, and 150th minutes and significantly reduced food intake and body weight 24 hours post-injection. These results highlight the potential role of nitric oxide and hydrogen sulfide in regulating the physiological effects of apelin. Additionally, they contribute to our understanding of the potential physiological consequences associated with the simultaneous inhibition of cystathionine gamma-lyase and nitric oxide synthase.
Scientific publications and presentations:

- Hristov M, Andreeva-Gateva P. Effects of [Pyr1]apelin-13 on body temperature, food intake, and body mass in fasted rats: role of cystathionine gamma-lyase. Current Topics in Peptide and Protein Research. 2023;24:77-83

SJR: 0.124 (2023)

- Hristov M, Andreeva-Gateva P. Effects of simultaneous pharmacological inhibition of cystathionine gamma-lyase and nitric oxide synthase on food and water intake, body mass gain, and body temperature in rats. Journal of Biomedical and Clinical Research. 2024;17:133-142

Научно направление: Инфекции. Микробиология. Гастро-интестинален тракт

Договор № Д-173/03.08.2023 г. Сравнително проучване на антибактериалното действие на неантибиотични суплементи в търсене на възможни адюванти за терапия или профилактика на Helicobacter pylori инфекцията
Водещ изследовател: Проф. д-р Людмила Боянова Георгиева, дмн

Членове на изследователския екип:

- Лекар-специализант д-р Лилия Йорданова Боянова. Катедра медицинска микробиология, МФ, МУ-София
- Лекар-ординатор, д-р Галина Мильова Гергова. Катедра медицинска микробиология, МФ, МУ-София
- Гл асистент д-р Даниел Валентинов Йорданов, доктор, Катедра медицинска микробиология, МФ, МУ-София
- Доцент д-р Петьо Георгиев Хаджийски, доктор. СБАЛДБ-ЕАД "Проф. Иван Митев", Клиника по детска гастроентерология, Катедра педиатрия, МФ, МУ-София
- Професор д-р Румяна Донкова Марковска-Давидкова, доктор. Катедра медицинска микробиология, МФ, МУ-София

Базова организация: МУ - София, МУ - София, МФ, Катедра медицинска Микробиология
Адрес за контакти: Ул Здраве 2, София 1431, тел. +359 2 9173730, +359 887739086
РЕЗУЛТАТИ:

Разгледахме активността на куркумина върху *Helicobacter pylori,* вкл. с наше проучване с ямково-дифузионен агаров метод (ЯДМ) и уреаза-инхибиращ тест (УИТ). Куркуминът инхибира растежа и уреазната активност на *H. pylori,* три *cag* гена и биофилмите. Нашето проучване показа щамово- и дозазависимо действие. Куркуминът също има противоракови дейности. Той е повишил успеха на *H. pylori* ерадикацията в три проучвания. Бионаличността се подобрява чрез липозомни препарати, липидни конюгати и др. методи. Агентът се счита за безопасен и благоприятен за чревната микробиота. Допълнителни изследвания трябва да определят неговата оптимална дозировка, добавяне към ерадикационните режими и профилактичен потенциал. Също така проучихме действието на 3 алкохолни разтвора на *Vaccinium macrocarpon* върху растежа и уреазната активност на *H. pylori* с ЯДМ, дисково-дифузионен метод (ДДМ) и УИТ. ЯДМ показа, че 400, 40 и 4 mg/l екстракт от червена боровинка потиснаха растежа съотв. на 82.1, 57.1 и 42.8% от щамовете. При 400, 40 и 4 mg/l, екстрактите от червена боровинка също потиснаха уреазата на 63.6, 54.5 и 40.9% от щамовете след 10 min, но на по-малко щамове на 45-тата минута. Въпреки че активността на боровинката беше доза- и щамово-зависима, >1/2 от щамовете бяха повлияни при двете най-високи концентрации. ДДМ беше по-малко ефективен от ЯДМ. Екстрактите инхибираха уреазната активност на *H. pylori*; но в повечето случаи само временно. Накратко, високата активност на боровинката срещу *H. pylori*, в комбинация с нейните анти-адхезивни, анти-оксидантни, анти-биофилм и противотуморни свойства, оправдава нейната употреба за контрол на хроничната *H. pylori* инфекция. Резултатите от УИТ показват полза от редовния прием на боровинката сравнено със случайния прием. Двата неантибиотични агента могат да подобрят контрола на *Helicobacter pylori* инфекцията като добавка в терапията, или за профилактика на стомашния карцином. Екстрактите от броколи инхибираха растежа и уреазната активност на някои щамове *H. pylori*, но ефектите им бяха по-слаби от тези на куркумина и червената боровинка.

Научни публикации и прояви:

- **Boyanova L,** Kamburov V, Kandilarov N, Medeiros JAS, **Hadzhiyski P,** Gergova R, **Markovska R.** *Helicobacter pylori* growth and urease inhibition by cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) extract*:* a pilot study. C. R. Acad. Bulg. Sci. 2024; **77**(5): 745-752. https://www.proceedings.bas.bg/index.php/cr/article/view/543/523. **(IF 0,3)**
- **Boyanova L**, Medeiros J, Yordanov D, Gergova R, **Markovska R.** Turmeric and curcumin as adjuncts in controlling *Helicobacter pylori*-associated diseases: a narrative review. Lett Appl Microbiol. 2024 Jun 3;77(6):ovae049. doi: 10.1093/lambio/ovae049. **(IF 2,4)**
  Приложено е удостоверение от Централната медицинска библиотека

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Infections. Microbiology. Gastrointestinal tract
Contract Nr. D-173/03.08.2023 Comparative study of the antibacterial action of non-antibiotic supplements in search of possible adjuvants for therapy or prevention of *Helicobacter pylori* infection
Leading researcher Professor Dr. Lyudmila Boyanova Georgieva, DMSc
Research team:

- Specialist Dr. Lilia Yordanova Boyanova. Department of Medical Microbiology, MF, MU-Sofia
- Resident physician, Dr. Galina Milova Gergova. Department of Medical Microbiology, MF, MU-Sofia
- Senior Assistant Dr. Daniel Valentinov Yordanov, PhD, Department of Medical Microbiology, MF, MU-Sofia
- Associate Professor Dr. Petyo Georgiev Hadjiyski, PhD. University Children's Hospital "Prof. Ivan Mitev", Pediatric Gastroenterology Clinic, Department of Pediatrics, MF, MU-Sofia
- Professor Dr. Rumyana Donkova Markovska-Davidkova, PhD. Department of Medical Microbiology, MF, MU-Sofia

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Zdrave 2 str, 1431 Sofia, Bulgaria.
RESULTS:

We discussed curcumin activity on *Helicobacter pylori,* incl. by our study with agar well-diffusion agar method (AWDM) and urease-inhibition test (UIT). Curcumin inhibits *H. pylori* growth and urease activity, three *cag* genes and biofilms. Our study showed a strain- and dose-dependent effect. Curcumin also has anti-cancer activities. It increased *H. pylori* eradication success in three studies. Bioavailability is improved by liposomal preparations, lipid conjugates, and other methods. The agent is considered safe, and beneficial for the intestinal microbiota. Further studies should determine its optimal dosage, supplementation to eradication regimens, and prophylactic potential. We also investigated the effect of 3 alcoholic solutions of *Vaccinium macrocarpon* on the growth and urease activity of *H. pylori* by AWDM, disk diffusion method (DDM) and UIT. By AWDM, 400, 40 and 4 mg/l cranberry extract inhibited the growth of 82.1, 57.1 and 42.8%, respectively, of the strains. At 400, 40, and 4 mg/l, cranberry extracts also suppressed urease in 63.6, 54.5, and 40.9% of the strains at 10 min, but in fewer strains at 45 min. Although activity was dose- and strain-dependent, >1/2 of the strains were affected at the two highest concentrations. DDM was less effective than AWDM. The extracts inhibited *H. pylori* urease activity; but in most cases only temporarily. In summary, the high cranberry activity against *H. pylori*, combined with its anti-adhesive, anti-oxidant, anti-biofilm and antitumor properties, justifies its use for the control of *H. pylori* infection. UIT results showed benefits of regular cranberry intake compared to occasional intake. Both non-antibiotic agents may improve the control of *H. pylori* infection as an adjunct to therapy or for gastric cancer prevention. Broccoli extracts inhibited the growth and urease activity of some *H. pylori* strains, but their effects were weaker than those of curcumin and cranberry.
Scientific publications and presentations:

- **Boyanova L,** Kamburov V, Kandilarov N, Medeiros JAS, Hadzhiyski P, Gergova R, **Markovska R**. *Helicobacter pylori* growth and urease inhibition by cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) extract*:* a pilot study. C. R. Acad. Bulg. Sci. 2024; **77**(5): 745-752. https://www.proceedings.bas.bg/index.php/cr/article/view/543/523. **(IF 0,3)**

- **Boyanova L**, Medeiros J, **Yordanov D**, Gergova R, **Markovska R**. Turmeric and curcumin as adjuncts in controlling *Helicobacter pylori*-associated diseases: a narrative review. Lett Appl Microbiol. 2024 Jun 3;77(6):ovae049. doi: 10.1093/lambio/ovae049. **(IF 2,4)**
  A certificate from the Central Medical Library is attached.

Научно направление: ЦНС. Невронауки и поведение

Договор № Д-174/03.08.2023 г. Онтогенетично проучване на ролята на мелатониновата система върху поведенчески реакции и ниво на оксидативен стрес при мъжки и женски поколения плъхове с пренатален мелатонинов дефицит

Водещ изследовател: доц. д-р Христина Христова Ночева-Димитрова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Яна Димитрова Чекаларова, дм – БАН, И-т по невробиология;
- Проф. д-р Роман Емилов Ташев, дмн - МФ, Катедра по Физиология и Патофизиология;
- Проф. д-р Румен Павлов Николов, дм - МФ, Катедра по Фармакология и токсикология;
- Гл. асистент д-р Цвета Димитрова Стоянова, дм – БАН, И-т по невробиология;
- Гл. асистент д-р Елеонора Николаева Енчева-Стойкова, дм - МФ, Катедра по Физиология и Патофизиология;
- Гл. асистент д-р Георги Асенов Богданов, дм - МФ, Катедра по Фармакология и токсикология;
- Асистент д-р Константинос Емануил Пападакис, задочен докторант - МФ, Катедра по Физиология и Патофизиология;
- Асистент д-р Петър Миленов Илиев - МФ, Катедра по Физиология и Патофизиология.

Базова организация: МУ - София, МФ, Катедра по Физиология и Патофизиология
Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел. +359 2 9172 546
РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проекта бе да се изследва ефектът на пренатално третиране с мелатонин (МЕЛ) върху полово-зависимите поведенчески и биохимични нарушения към 28-ми ден от онтогенетичното развитие при модел на пренатален МЕЛ-дефицит, предизвикан чрез режим на 24-часово осветяване на плъхове през целия гестационен период.

Изследванията включваха:

- *in vivo* определяне на полово-зависими различия в поведението (ниво на тревожност и безпокойство, двигателна активност) при 28-дневно мъжко и женско поколение на майки, подложени на: 1) нормален режим на осветяване по време на бременността; 2) 24-часов режим на осветяване и третиране с разтворител; 3) 24-часов режим на осветяване и третиране с МЕЛ;
- *in vitro* изследване на нива на оксидативен стрес чрез определяне на количество малондиалдехид (MAD) в хомогенати от хипокамп чрез ELISA метод.

Проведените от нас изследвания потвърдиха научната хипотеза, заложена в проекта, че нарушената МЕЛ-секреция в резултат на 24-часово осветяване на бременните майки нарушава и циркадианната МЕЛ-ритмика у плода, което се изразява в повишение на безпокойството и тревожността и намаляване на двигателната активност, доказано чрез поведенчески тестове: тест отворено поле (OF); тест на повдигнат кръстосан лабиринт (EPM); тест светло/тъмно (LDT) в сравнение с мъжкото и женско поколение на майки с

нормален режим на осветяване по време на бременността. Също така, нарушената циркадианна МЕЛ-ритмика повишава нивата на оксидативен стрес, доказано чрез установените по-високи стойности на MAD в сравнение с мъжкото и женско поколение на майки с нормален режим на осветяване по време на бременността.

Значението на МЕЛ-ритмиката по време на бременността за нормалното психо-емоционално развитие и двигателната активност на поколението бяха допълнително доказани чрез установяване на нормализиране на показателите от трите поведенчески теста, както и на нивата на MAD в мъжко и женско поколение на майки, изложени на режим с 24-часово осветяване по време на бременността, но третирани с МЕЛ.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: CNS. Neurosciences and Behavior

Contract Nr. D-174/03.08.2023 An ontogenetic study of the role of the melatonin system on behavioral responses and oxidative stress level in male and female generations of prenatal melatonin-deficient rats

Leading researcher Assoc. Prof. Hristina Hristova Nocheva-Dimitrova, MD, PhD - Dept. of Physiology and Pathophysiology

Research team:

- Prof. Jana Dimitrova Tchekalarova, MD, PhD – Bulgarian Academy of Sciences, Institttute of Neurobiology;
- Prof. Roman Emilov Tashev, MD, PhD - Dept. of Physiology and Pathophysiology;
- Prof. Rumen Pavlov Nikolov, MD, PhD - Dept. of Pharmacology and Toxicology;
- Assist. Prof. Tsveta Dimitrova Stoyanova, PhD – Bulgarian Academy of Sciences, Institttute of Neurobiology;
- Assist. Prof. Eleonora Nikolaeva Encheva-Stojkova, MD, PhD - Dept. of Physiology and Pathophysiology;
- Assist. Prof. Georgy Assenov Bogdanov, MD, PhD - Dept. of Pharmacology and Toxicology;
- Assist. Prof. Konstantinos Emanuil Papadakis, MD, PhD student - Dept. of Physiology and Pathophysiology;
- Assist. Prof. Petar Milenov Iliev, MD, PhD student - Dept. of Physiology and Pathophysiology.

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Physiology and Pathophysiology

RESULTS:

The aim of the project was to investigate the effect of prenatal melatonin (MEL) treatment on sex-dependent behavioral and biochemical disorders at day 28 of ontogenetic development in a model of prenatal MEL-deficiency induced by a 24-hour light regimen in rats throughout the gestation period.

The studies included:

• *in vivo* determination of gender-dependent differences in behavior (level of anxiety and restlessness, locomotor activity) in 28-day-old male and female offspring of mothers subjected to: 1) normal lighting regime during pregnancy; 2) 24-hour illumination and solvent treatment regime; 3) 24-hour lighting and MEL treatment regime;

• *in vitro* study of oxidative stress levels by determining the amount of malondialdehyde (MAD) in hippocampus homogenates by ELISA method.

The research we conducted confirmed the scientific hypothesis laid down in the project, that the impaired MEL-secretion as a result of 24-hour lighting of pregnant mothers also disrupts the circadian MEL-rhythm in the fetus, which is expressed in an increase in restlessness and anxiety and a decrease in motor activity, proven by behavioral tests: open field (OF) test; elevated plus maze

(EPM) test; light/dark test (LDT) compared to male and female offspring of mothers with a normal light regime during pregnancy. Also, the disturbed circadian MEL rhythm increases the levels of oxidative stress, as evidenced by the higher MAD values found compared to the male and female offspring of mothers with a normal light regime during pregnancy.

The importance of the MEL-rhythmicity during pregnancy for the normal psycho-emotional development and motor activity of the offspring was further demonstrated by establishing the normalization of the indicators of the three behavioral tests, as well as the levels of MAD in male and female offspring of mothers exposed to regime with 24-hour illumination during pregnancy, but treated with MEL.

Научно направление: Молекулярна биология и генетика Биохимия. Метаболизъм

Договор № Д-175/03.08.2023 г.Генетично и биохимично профилиране при български пациенти с болест на Канаван

Водещ изследовател: Проф. Албена Първанова Тодорова-Георгиева, доктор, дбн

Членове на изследователския екип:

- Проф. Алексей Славков Савов, доктор, МУ-София, СБАЛАГ „Майчин дом", Национална генетична лаборатория, Катедра „Акушерство и гинекология", МФ, МУ – София
- Биохимик Силвия Иванова Андонова-Бъклова, доктор, МУ-София, СБАЛАГ „Майчин дом", Национална генетична лаборатория
- Гл. асистент д-р Ирена Мешолам Брадинова, дм, МУ-София, СБАЛАГ „Майчин дом", Национална генетична лаборатория, Катедра „Акушерство и гинекология", МФ, МУ – София
- Доц. Мария Борисова Иванова, доктор, Катедра „Аналитична химия", Факултет по химия и фармация, СУ"Св. Кл. Охридски",София
- Гл.асистент Биляна Георгиева Георгиева, доктор, МУ-София, МФ, Катедра „Мед. Химия и биохимия"
- Гл. асистент Силвия Георгиева Календерова-Вълкова, доктор, МУ-София, МФ, Катедра „Мед. Химия и биохимия"
- Биолог Янка Костадинова Дангулова, магистър, МУ-София, МФ, Катедра „Мед. Химия и биохимия"

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по Медицинска химия и биохимия
Адрес за контакти: ул. Здраве 2, София – 1431, Телефон: +359 897912488
РЕЗУЛТАТИ:

Болестта на Канаван (Canavan Disease) е рядко, вродено, автозомно-рецесивно невродегенеративно заболяване с ранно начало и тежко протичане и прогноза. Характеризира се с хипотония, макроцефалия и изоставане в развитието и се дължи на прогресивна загуба на бялото мозъчно вещество в главния мозък, водеща до нарушено предаване на сигнали от нервните клетки. Единственият ген, асоцииран с това състояние е *ASPA*, с описани повече от 160 патогенни/вероятно-патогенни варианти.

Настоящата научна разработка целеше изясняването на биохимичния и генетичен профил на български пациенти с болест на Канаван. Беше въведена и верифицирана методика за прецизно количествено определяне на нивата на ключовия метаболит N-ацетиласпартат (NAA) в урина чрез SIM-GC/MS метод в µmol/mmolCr - след установяване повишени нива на NAA в условни единици (U/mmol Cr) в метаболитния профил на урина чрез газ-хроматографско разделяне и мас-спектрометрично детектиране (GC/MS, TIC mode). При 3

от скринираните с биохимични методи 18 пациенти бяха установени сигнификантно повишени нива на NAA и бяха извършени генетични анализи за верифициране на клиничната и биохимична диагноза болест на Канаван. Със секвениране по Sanger бяха открити 3 паготенни генетични варианти в хетерозиготно състояние – c.863A>G (p.Tyr288Cys), c.740T>C (p.Leu247Pro) и c.876_879del (p.Glu293LeufsTer8), само по един при всяко от децата. С MLPA анализ не бяха открити делеции/дупликации, касаещи региона на гена *ASPA*, но с проведено впоследствие пълно геномно секвениране беше открито хетерозиготно носителство на един общ дълбоко-интронен вариант (c.236+1187A>C) при тримата изследвани пациенти, класифициран катио VUS. Извършеният сегрегационен анализ в трите семейства показа пълно съответствие в *trans*-позиционното разпределение и унаследяване на откритите генетични варианти при изследвани пациенти и родители им.

Беше въведен ефективно работещ диагностичен алгоритъм за последователното извършване на биохимични анализи и генетични изследвания при български пациенти с клинични данни за болет на Канаван, както и за прецизно медико-генетично консултиране на засегнатите фамилии и включването им в активни клинични проучвания за разработване и въвеждане на генна терапия за тези пациенти.

Научни публикации и прояви:

- Представяне на постер P08.026.C на тема “Three Canavan disease patients with a single heterozygous pathogenic variant in ASPA gene – where is the missing part of the puzzle?” - European Society of Human Genetics Conference – 01-04.06.2024, Berlin, Germany
- Доклад на тема “Болест на Канаван – в търсене на липсващата втора мутация”, Четвърта научна конференция „Генетика в клиничната практика”, 06-09.06.2024, к.к. Дюни, България

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics

<u>Contract Nr. D-175/03.08.2023</u> Genetic and biochemical profiling of the Bulgarian patients with Canavan disease

Leading researcher: Prof. Albena Parvanova Todorova-Georgieva, DSc, Medical University-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

Research team:

- Prof.Alexey Slavkov Savov, PhD, UHOG “Maichin dom”, National genetic laboratory, Dept. of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia, Bulgaria
- Biochemist Silvia Ivanova Andonova-Baklova, PhD, UHOG “Maichin dom” , National genetic laboratory, Medical University – Sofia, Bulgaria
- Chief Assist. Prof. Irena Mesholam Bradinova, MD, PhD, UHOG “Maichin dom” , National genetic laboratory, Dept. of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia, Bulgaria
- Assoc.Prof. Maria Borisova Ivanova, PhD, Dpt. Of Analitic chemistry, Faculty of chemistry and pharmacy Sofia University “Sv.Climent Ohridski”, Sofia, Bulgaria
- Chief Assist. Prof. Bilyana Georgieva Georgieva, PhD, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University-Sofia, Bulgaria
- Chief Assist. Prof. Silvia Georgieva Kalenderova-Valkova, PhD, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University-Sofia, Bulgaria
- Biologist Yanka Kostadinova Dangulova, MSc, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University-Sofia, Bulgaria

Organization unit:

MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, 2 Zdrave str. Sofia-1431, Bulgaria

RESULTS:

Canavan Disease (Canavan Disease) is a rare, congenital, autosomal-recessive neurodegenerative disorder with an early onset, severe course and reduced life expectancy. Typicaly it is characterized by hypotonia, macrocephaly and neurodevelopmental delay and is associated with progressive loss of brain's white matter and impaired signal transmission between neurons. More than 160 pathogenic/probably pathogenic variants are described in the single gene associated with this condition – ASPA. The current study was focused on biochemical and genetic profiling of Bulgarian patients with Canavan disease. After establishing elevated levels of the key metabolite N-acetylaspartate (NAA) [U/mmolCr] in the metabolic profile of urine by TIC mode-GC/MS (gas chromatography-mass spectrometry), additional analysis is requested. A precise quantification of NAA levels by SIM-GC/MS method [µmol/mmolCr] was implemented and verified for routine diagnostic practise. A total of 18 patients were screened by biochemical analyses and 3 of them showed significantly elevated NAA levels; genetic analyzes were performed to verify the clinical and biochemical diagnosis of Canavan disease. Sanger sequencing detected a single heterozygous pathogenic variant in each patient: c.863A>G (p.Tyr288Cys), c.740T>C (p.Leu247Pro) and c.876_879del (p.Glu293LeufsTer8). No deletions/duplications in the targeted ASPA gene region were detected by MLPA, but subsequent whole-genome sequencing in all 3 patients revealed a heterozygous carrier state of a common deep-intronic variant (c.236+1187A>C), classified as VUS. Complete correspondence of the detected genetic variants in a trans-position was showed by the segregation analysis in the families. An efficient diagnostic algorithm for biochemical and genetic studies was introduced for managing the Bulgarian patients with clinical manifestation of Canavan's disease. A precise diagnostics and genetic counseling of the affected families is available and inclusion of the patients in active clinical trials for a possible gene therapy with potential benefits could be allowed.

Scientific publications and presentations:

- Poster presentation P08.026.C "Three Canavan disease patients with a single heterozygous pathogenic variant in ASPA gene – where is the missing part of the puzzle?", European Society of Human Genetics Conference – 01-04.06.2024, Berlin, Germany
- Oral presentation "Canavan disease – in search for the missing second mutation", Fourth scientific conference "Genetics in the Clinical practice", 06-09.06.2024, Duni, Bulgaria

Научно направление: Тъкани и клетки

Договор № Д-176/03.08.2023 г. Може ли техниката за in vitro зреене на овоцити да преодолее мейотичните дефекти на овогенезата, свързани със системен лупус – изследване на проблема върху миши модел

Водещ изследовател: проф. Стефка Методиева Делимитрева, дб

Членове на изследователския екип:

- Проф. Ралица Стефанова Живкова, дб, МУ-София, МФ, катедра Биология
- Доц. Майя Дянкова Маркова, дб, МУ-София, МФ, катедра Биология
- Гл. асистент Венера Панталеева Николова, дб, МУ-София, МФ, катедра Биология
- Гл. асистент Ирина Вълчева Чакърова, дб, МУ-София, МФ, катедра Биология
- Гл. асистент Никола Йорданов Младенов, дб, МУ-София, МФ, катедра Биология
- Асистент Антон Иванов Коларов, дб, МУ-София, МФ, катедра Биология

- Проф. Андрей Иванов Чорбанов, дб, Институт по микробиология „С. Ангелов“, БАН
- Габриела Валентинова Бонева, специалист, Институт по микробиология „С. Ангелов“, БАН
- Силвия Любенова Брадянова, асистент, Институт по микробиология „С. Ангелов“, БАН.

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, катедра Биология
Адрес за контакти: ул. „Здраве“ 2, София, 1431,тел. +359 2 9172 680
РЕЗУЛТАТИ:

В изследването бяха използвани мишки от линия MRL/lpr, спонтанно развиващи системен лупус. От тях бяха получавани овоцити на мейотичен етап профаза I, които бяха подлагани на ин витро зреене. Използвани бяха различни варианти на хормонално стимулиране (с уринарен и рекомбинантен фоликуло-стимулиращ хормон) и култивиране на овоцитите.

Целта беше да се сравнят степента на успеха на ин витро зреенето и в същото време да се оцени как това е свързано с различните морфологични дефекти на цитоскелетните и хроматиновите стуктури в динамиката на мейозата от профаза I до метафаза II.

Най-висока степента на зрялост получихме при по-младите 6-7 седмични мишки след прилагане на рекомбинантния ФСХ. При тях беше регистриран и най-висок процент нормални мейотичните вретена. Въпреки по-лошата морфология на вретената при прилагане на уринарен ФСХ, морфологията на актиновите шапки при двата вида ФСХ бяха сходни. При животните, третирани с рекомбинантния ФСХ, овоцитите нямаха признаци на дегенерация на хроматина, хромозомите бяха нормално кондензирани и подредени в мейотичните вретена. При третиране с уринарния препарат нормално изглеждащи хромозоми отчетохме само в 1/3 от клетките в метафаза I, а при метафаза II нямаше такива.

От резултатите правим следните изводи: 1- Стимулирането с рекомбинантен ФСХ води до по-висока степен на зрялост на овоцитите. Най-високо ниво на зрялост беше отчетено при по-младите животни, което се обяснява с по-ранния етап от развитието на заболяването. 2- От приблизително еднаквото ниво на дефектите при актиновите шапки, съчетано с голяма разлика в нивото на дефекти на вретеното следва, че третирането с уринарен хормон води до нестабилност на актиновите структури, което от своя страна компрометира качеството на вретената. 3- При стимулирането с уринарен хормон, дори в ин витро условия овоцитите да постигнат пълна зрялост, качеството им се компрометира от процеси, които водят до дегенерация на хроматина.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Tissues and Cells
<u>Contract Nr. D-176/03.08.2023</u> Is it possible to overcome meiotic defects of oogenesis caused by systemic lupus using *in vitro* maturation of the oocytes – investigation of the problem in a mouse model
Leading researcher. Prof. Stefka Metodieva Delimitreva, PhD
Research team:

- Prof. Ralitsa Stefanova Zhivkova, PhD – Dept. of Biology
- Assoc. Prof. Maya Dyankova Markova, PhD – Dept. of Biology
- Assist. Prof. Venera Pantaleeva Nikolova, PhD – Dept. of Biology
- Assist. Prof. Irina Valcheva Chakarova, PhD – Dept. of Biology
- Assist. Prof. Nikola Yordanov Mladenov – Dept. of Biology
- Assist. Prof. Anton Ivanov Kolarov – Dept. of Biology
- Prof. Andrey Ivanov Tchorbanov, PhD – Dept. of Immunology, The Stephan Angeloff Institute of Microbiology, Bulgarian Academy of Sciences

- Gabriela Valentinova Boneva, biologist, Dept. of Immunology, The Stephan Angeloff Institute of Microbiology, Bulgarian Academy of Sciences
- Assist. Prof. Silviya Liubenova Bradyanova, PhD student – Dept. of Immunology, The Stephan Angeloff Institute of Microbiology, Bulgarian Academy of Sciences

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine

RESULTS:

The study used mice from the MRL/lpr line, spontaneously developing systemic lupus. Oocytes at the meiotic stage of prophase I were obtained and subjected to in vitro maturation. Various variants of hormonal stimulation (with urinary and recombinant follicle-stimulating hormone) and oocytes cultivation were used.

The aim was to compare the success rate of in vitro maturation and, at the same time, to evaluate how this is related to the different morphological defects of cytoskeletal and chromatin structures in the dynamics of meiosis from prophase I to metaphase II.

The highest degree of maturity was obtained in younger 6–7-week-old mice after stimulation with recombinant FSH. They also had the highest percentage of normal meiotic spindles. Despite the worse spindle morphology when urinary FSH was applied, the morphology of the actin caps for the two FSH variants was similar. In animals treated with recombinant FSH, oocytes showed no signs of chromatin degeneration, chromosomes were normally condensed and arranged in meiotic spindles. After treating with the urinary hormone, normal-looking chromosomes were reported in only 1/3 of the cells in metaphase I, and in metaphase II there were none.

From the results we draw the following conclusions: 1- Stimulation with recombinant FSH leads to a higher degree of oocyte maturity. The highest level of maturity was reported in younger animals, which is explained by the earlier stage of the development of the disease. 2- From approximately the same level of defects in actin caps, combined with a large difference in the level of spindle defects, it follows that treatment with urinary hormone leads to instability of actin structures, which in turn compromises the quality of the spindles. 3- When stimulated with urinary hormone, even in vitro cultured oocytes reach full maturity, their quality is compromised by processes that lead to chromatin degeneration.

Научно направление: Гастро-интестинален тракт

Договор № Д-177/03.08.2023 г. Хистопатологични промени в ентералната нервна система на колоректалната област при пациенти с конгенитални чревни малформации

Водещ изследовател: Проф. д-р Лина Георгиева Малинова, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Весела Иванова Тодорова, дм - МФ, Катедра по Обща и клинична патология;
- Доц. д-р Радослав Славчев Тодоров, дм - МФ, Катедра по Обща и оперативна хирургия;
- Гл. ас. д-р Тодор Валентинов Киров, дм - МФ, Катедра по анатомия, хистология и ембриология;
- Ас. д-р Алберт Райчев Градев - МФ, Катедра по анатомия, хистология и ембриология;
- Ас.д-р Николета Петрова Вулова - МФ, Катедра по анатомия, хистология и ембриология;

Базова организация: МУ - София, МФ, Катедра по анатомия, хистология и ембриология;
Адрес за контакти: ул. Здраве 2, София 1431
РЕЗУЛТАТИ:

В това проучване се изследват хистопатологичните характеристики на вродени заболявания на ентералната нервна система (ЕНС), които имитират проявите на болестта на Хиршспрунг (БХ), например невроналната интестинална дисплазия тип В (НИД-Б) и ахалазия на вътрешния анален сфинктер, изразяващи се в тежки и често резистентни на консервативно лечение проблеми с чревната моторика. Въпреки че БХ е най-разпространената, с честота от приблизително 1 на 5000 новородени, други по-редки състояния като НИД-Б също са обект на научен интерес поради диагностичната си сложност и предизвикателствата в терапията.

Нашето изследване беше направено върху колоректални биопсии в пълен обем от осем възрастни пациенти, които са били хоспитализирани с хроничен запек и коло-ректална псевдообструкция, но не отговарят на класическите диагностични критерии за БХ. Проведено беше имунохистохимичното изследване за три маркера: фосфатаза и тензинов хомолог (PTEN), калретинин и невронална изоформа на азотен оксид синтаза (NOS1).

PTEN, ключов регулатор на невроналната пролиферация и развитие, показа понижена имуно-реактивност в субмукозния и миентериалния плексус при експерименталната група, което предполага възможни нарушения в основните пътища на развитие на ЕНС. Калретининът, който традиционно се използва като надежден невронален маркер в диагностичната практика, също показа редуцирана имунореактивност, което е индикация за вероятен дефицит в механизмите на вътреклетъчното калциево буфериране в невроните. Забележително е, че макар количествено субмукозните неврони да не показаха съществени разлики спрямо контролите, тяхната функционална свързаност може да бъде компрометирана предвид намалената калретининова експресия. На фона на гореизложеното, експресията на NOS1 остана относително стабилна и в двете кохорти, което подсказва, че нитрергичната невротрансмисия би могла да остане интактна при изследваните състояния.

Тези находки подчертават хетерогенния характер на патофизиологичните механизми при БХ-подобните състояния. Това проучване подчертава важността на анализа на различни маркери при прецизиране на диагностичните критерии, като получените резултати могат да съдействат за въвеждането на усъвършенствани терапевтични стратегии. Допълнителни изследвания на патогенетичните ефекти на PTEN могат да разкрият обещаващи нови диагностични методологии.

Научни публикации и прояви:

- Kirov T, Ivanova V, Dikov T, et al. Histopathological changes in the enteric nervous system of patients undergoing surgical treatment for intestinal pseudo-obstruction. Acta morph. et anthrop. 2025:32(1-2). *In press.*

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Gastrointestinal Tract
<u>Contract Nr. D-177/03.08.2023</u> Histopathological changes in the enteric nervous system of the colorectal region in patients with congenital intestinal malformations
Leading researcher: Prof. Lina Georgieva Malinova, MD, PhD
Research team:

- Assoc. Prof. Vesela Ivanova Todorova, MD, PhD - Dept. of General and Clinical Pathology
- Assoc. Prof. Radoslav Slavchev Todorov, MD, PhD - Dept. of General and Operative Surgery

- Chief Assist. Prof. Todor Valentinov Kirov, MD, PhD - Dept. of Anatomy, Histology and Embryology
- Assist. Prof. Albert Raychev Gradev, MD - Dept. of Anatomy, Histology and Embryology
- Assist. Prof. Nikoleta Petrova Vulova, MD - Dept. of Anatomy, Histology and Embryology

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

This study investigated the histopathological and immunohistochemical features of congenital colonic neural disorders that mimic Hirschsprung's disease (HD) manifestation, like intestinal neuronal dysplasia type B (IND-B), and internal anal sphincter achalasia (IASA), which present with severe and often refractory bowel motility issues. Although HD is the most prevalent, with an incidence of approximately 1 in 5,000 live births, other less common entities like IND-B and IASA also exert considerable clinical impact, particularly in diagnostic complexity and management challenges.

We examined full-thickness colorectal biopsies from eight adult patients who exhibited chronic constipation and pseudo-obstruction but did not meet classical diagnostic criteria for HD. Immunohistochemical staining focused on three markers: phosphatase and tensin homolog (PTEN), calretinin, and neuronal nitric oxide synthase (NOS1).

PTEN, a critical regulator of neuronal proliferation and maintenance, showed reduced immunopositivity in the submucosal and myenteric plexuses, suggesting possible disruptions in fundamental ENS developmental pathways. Calretinin, traditionally employed as a robust neuronal marker, also exhibited lower staining intensity, indicating a potential deficit in intracellular calcium-buffering mechanisms within the affected neurons. Notably, while the number of submucosal neurons did not differ significantly from controls, their functional connectivity may be compromised given diminished calretinin labeling. In contrast, NOS1 expression remained relatively stable across both cohorts, implying that nitric oxide-mediated neurotransmission could be preserved in these patients.

These findings highlight the heterogeneous nature of ENS involvement in the variants of HD. By delineating distinct immunohistochemical profiles, this study underscores the importance of multiple marker evaluations in refining diagnostic criteria. Ultimately, these insights may pave the way for improved therapeutic strategies targeting specific molecular pathways implicated in IND-B and other HD-like conditions. Further research into PTEN's pathophysiological effects may elucidate promising novel diagnostic methodologies.

Scientific publications and presentations:

- Kirov T, Ivanova V, Dikov T, et al. Histopathological changes in the enteric nervous system of patients undergoing surgical treatment for intestinal pseudo-obstruction. Acta morph. et anthrop. 2025:32(1-2). *In press.*

Научно направление: ЦНС. Невронауки и поведение

Договор № Д-178/03.08.2023 г. Роля на апелиновия рецептор и прогениторните олигодендроцити в процесите на демиелинизация и ремиелинизация при купризонов модел на множествена склероза

Водещ изследовател: гл. ас. Александър Асенов Илиев, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. Бойчо Василев Ланджов, дм - МУ, МФ, катедра Анатомия, хистология и ембриология
- Гл. ас. Иванка Иванова Костадинов, дф - МУ, ФФ, Катедра Фармакология, фаркмакотерапия и токсикология
- Гл. ас. Станчо Стефанов Станчев, дм - МУ, МФ, катедра Анатомия, хистология и ембриология
- Гл. ас. Никола Людмилов Стаменов, дм - МУ, МФ, катедра Анатомия, хистология и ембриология
- Любомир Любомиров Гайдарски – студент шести курс към МФ на МУ-София

Базова организация: МУ - София, Медицискни факултет, Катедра по анатомия, хистология и ембрилогия

Адрес за контакти: Катедра по анатмия, хистология и ембриология, Медицински факултет, Медицински университет – София, ул. Георги Софийски 1, София 1431; тел: +359 2 9172641

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проекта е да се проучат промените в експресията на апелинов рецептор (APLNR) и броя на прогениторни NG2+ олигодентроцитни клетки в субвентрикуларната зона на централната нервна система (ЦНС) при купризонов модел на МС. За целта бяха използвани три групи мишки: мишки след 5 седмично третиране с купризон, модел на демиелинизация; 10-седмични мишки, при които купризона е изведен от диетата за последните 5 седмици и контролна група. Използваните методи включват дълбока анестезия на живототните, последвала транскардиална перфузия и отпрепариране на мозъците. След това бяха изготвени парафинови блокчета, от които нарязани хистологични срезове. На следващ етап те бяха оцветени с първични антитела за APLNR и NG2+ клетки. Част от стъклата се използваха и за визуализиране на corpus callosum (CC), чрез оцветяване с Luxol fast blue/cresyl violet. Чрез използването на Луксол, бяха измерени дебелината и площта на CC в трите групи животни, като резултатите показаха най-високи стойности при контролните животни, най-ниски при 5-седмичните мишки и междинни при 10-седмичните мишки. С използването на имунохистохимичните методи успяхме да визуализираме експресията на APLNR в SVZ, като тя беше най-силна при 5-седмичните мишки, модел на демиелинизация. Чрез имунохстихимичното оцветявне на NG2+ клетки установихме и техният брой в SVZ, като той беше най-висок при 10-седмичните животони, модел на ремиелинизация. Изполвайки конфокална микроскопия отчетохме и колокализацията на APLNR и NG2+ клетки, като тя беше най-силна при модела на ремиелинизация и най-слаба при модела на демиелинизация. Тези резултати показаха промени в експресията на APLNR и броя на NG2+ клетки в хода на демиелинизация и ремиелинизация, които чрез статистически анализ се определиха за статистически значими. Това ни дава основание да смятаме, че APLNR и тясната му връзка с NG2+ клетки играят ключова роля в развитието на МС и пълното разбиране на тяхното взаимодействие биха могли да подобрят диагностиката, прогнозирането и лечението на заболяването.

Научни публикации и прояви:

- Landzhov B, Gaydarski L, Stanchev S, Kostadinova I, Iliev A, Kotov G, Rashev P, Mourdjeva M, Pupaki D, Stamenov N. A Morphological and Behavioral Study of Demyelination and Remyelination in the Cuprizone Model: Insights into APLNR and NG2+ Cell Dynamics. Int J Mol Sci. 2024 Dec 3;25(23):13011. doi: 10.3390/ijms252313011. PMID: 39684720; PMCID: PMC11641372.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: CNS. Neurosciences and Behavior

Contract Nr. D-178/03.08.2023 Role of the apelin receptor and progenitor oligodendrocytes in the processes of demyelination and remyelination in cuprizone model of multiple sclerosis

Leading researcher Chief assist. Aleksandar Asenov Iliev, PhD

Research team:

- Prof. Boycho Vasilev Landzhov, PhD, MU-Sofia, MF, Department of anatomy, histology and embryology
- Chief assist. Ivanka Ivanova Kostadinova, PhD, MU-Sofia, FF, Department of Pharmacology, pharmacotherapy and toxicology
- Chief assist. Stancho Stefanov Stanchev, PhD, MU-Sofia, MF, Department of anatomy, histology and embryology
- Chief assist. Nikola Ludmilov Stamenov, PhD, MU-Sofia, MF, Department of anatomy, histology and embryology
- Luybomir Luybomirov Gaydarski – student in 6th year MF, MU-Sofiq

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of medicine, Department of anatomy, histology and embryology

RESULTS:

The aim of the project is to investigate the changes in the expression of the apelin receptor (APLNR) and the number of NG2+ progenitor oligodendrocyte cells in the subventricular zone of the central nervous system (CNS) in a cuprizone model of multiple sclerosis (MS). For this purpose, three groups of mice were used: mice after 5 weeks of cuprizone treatment, a model of demyelination; 10-week-old mice in which cuprizone was removed from the diet for the last 5 weeks; and a control group. The methods used include deep anesthesia of the animals, followed by transcardial perfusion and dissection of the brains. Paraffin blocks were then prepared, from which histological sections were sliced. In the next stage, they were stained with primary antibodies for APLNR and NG2+ cells. Some of the slides were also used to visualize the corpus callosum (CC) using staining with Luxol fast blue/cresyl violet. By using Luxol, the thickness and area of the CC in the three groups of animals were measured, with the results showing the highest values in the control animals, the lowest in the 5-week-old mice, and intermediate values in the 10-week-old mice. Using immunohistochemical methods, we were able to visualize the expression of APLNR in the SVZ, which was strongest in the 5-week-old mice, the demyelination model. Through immunohistochemical staining of NG2+ cells, we also established their number in the SVZ, which was highest in the 10-week-old animals, a model of remyelination. Using confocal microscopy, we also reported the colocalization of APLNR and NG2+ cells, which was strongest in the remyelination model and weakest in the demyelination model. These results showed changes in the expression of APLNR and the number of NG2+ cells during the course of demyelination and remyelination, which were determined to be statistically significant through statistical analysis. This gives us reason to believe that APLNR and its close relationship with NG2+ cells play a key role in the development of MS, and a complete understanding of their interaction could improve the diagnosis, prediction, and treatment of the disease.

Scientific publications and presentations:

- Landzhov B, Gaydarski L, Stanchev S, Kostadinova I, Iliev A, Kotov G, Rashev P, Mourdjeva M, Pupaki D, Stamenov N. A Morphological and Behavioral Study of Demyelination and Remyelination in the Cuprizone Model: Insights into APLNR and NG2+ Cell Dynamics. Int J Mol Sci. 2024 Dec 3;25(23):13011. doi: 10.3390/ijms252313011. PMID: 39684720; PMCID: PMC11641372.

Научно направление: Инфекции. Микробиология

Договор № Д-179/03.08.2023 г Определяне на нивата и механизмите на резистентност към антимикробни средства при Streptococcus agalactiae с фенотипни и генетични методи

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

Членове на изследователския екип:

- Главен асистент (по време на изпълненение на проекта), Доцент (назначена от 12.07-2024.) д-р Александра Сашова Александрова, дм, Катедра по медицинска микробиология на МФ, МУ – София,
- Асистент д-р Васил Светославов Боянов, Катедра по медицинска микробиология на МФ, МУ – София

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет
Адрес за контакти: ул. „Здраве" 2, ПК1431 телефон - служебен +359 2 9172 547
РЕЗУЛТАТИ:

Streptococcus agalactiae (*Streptococcus group B*, GBS) е важен причинител на инфекции при хората и животните. През последните години в много държави по света се наблюдава увеличаване на устойчивите към антибиотици GBS клинични изолати. В различните географски области се наблюдават разнообразни механизми за антимикробна резистентност и разпределение на капсулните серотипове *S. agalactiae*.

Изследвахме 257 изолата GBS от амбулаторни и стационарни пациенти със стрептококови инфекции,в срезово проучване, през периода 2021-2024 година. Анализирахме и оценихме наличието на важни гени за резистентност и разпределението на капсулните серотипове с помощта на полимеразнаверижна реакция (PCR).

Разделихме щамовете GBS на групи в зависимост от вида на материала: вагинални секрети (191) и извънвагинални проби (66), които се подразделят на инвазивни (36) и неинвазивни (30). Най-честите серотипове бяха Ia (26,5%), III (20,2%) и V (19,8%). Всички изследвани изолати бяха чувствителни на пеницилин и ванкомицин. Резистентността към макролиди, линкозамиди и тетрациклини беше съответно 60,3%, 24,9% и 89,1%. Разпределението на фенотипове беше cMLSb 47,4%, iMLSb 30,8%, M-тип 21,2% и L-тип 0,6%. Чрез PCR установихме девет гена свързани с устойчивост към макролиди и линкозамиди: *ermB* (54,2%), *ermA/TR* (30,3%), *mefA* (20,7%), *ermC* (18,1%), *msrD* (14,8%), *mefE* (8,4%), *IsaC* (8,4%), *InuB* (7,7%) и*IsaE* (6,5%). Относно тетрациклиновата резистентност доказахме два гена: *tetM* (79,4%) и *tetO* (12,8%). Резултатите от настоящото изследване показаха, че разпространението на серотипа на GBS (Ia, III и V) е свързано с преобладаването на географския регион и забелязахме повишаване на резистентността към макролиди, линкозамиди и тетрациклини.

Антимикробната резистентност и появата на MDR GBS щамове показват необходимостта от по-строга антибиотична политика, бързи мерки за намаляване на неконтролираното приложение на антибиотици.

Научни публикации и прояви:

- В. Боянов, Р. Гергова. Превръщане на *Streptococcus agalactiae* в проблемен, полирезисетнетн вид. XXI Национален Конгрес по клинична микробиология и инфекции на българската асоциация на микробиолозите, Пловдив, 29.09–01.10.2023г., стр. 18-20
- В. Боянов, Р. Гергова. Повишаваща се макролидна и линкозамидна резистентност при *Streptococcus agalactiae.* XXI Национален Конгрес по клинична микробиология и инфекции на българската асоциация на микробиолозите, Пловдив, 29.09–01.10.2023г., стр. 20-21

- Boyanov Vasil S, Alexandrova Alexandra S, Hristova Preslava M, Hitkova Hristina Y, Gergova Raina T. "Antibiotic Resistance and Serotypes Distribution in Streptococcus agalactiae Bulgarian Clinical Isolates During the Years of 2021–2024" Polish Journal of Microbiology, vol. 73, no. 4, Sciendo, 2024, pp. 505-514. https://doi.org/10.33073/pjm-2024-042

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Infections. Microbiology
Contract Nr. D-179/03.08.2023 Determining levels and mechanisms of antimicrobial resistance in *Streptococcus agalactiae* by phenotypic and genetic methods
Leading researcher. Prof. Raina Gergova MD, PhD
Research team:

- Asist. Prof Alexandra Alexandrova, PhD (during the time of the project) and at present Asosiat. Prof., Department of Medical Microbiology, Medical Faculty, Medical University of Sofia, Bulgaria
- Asist. Vasil Boyanov, MD Department of Medical Microbiology, Medical Faculty, Medical University of Sofia, Bulgaria

Organization unit: Medical Faculty, Medical University of Sofia, Bulgaria
RESULTS:

Streptococcus agalactiae (Streptococcus group B, GBS) is an important human and animal pathogen. Antibiotic resistant GBS clinical isolates have been increasing at recent years in many parts of the world. Various mechanisms of antimicrobial resistance and capsular serotypes are found with different geographical distribution of this microorganism.

In this cross-sectional study, 257 GBS isolates from in-patients and outpatients with streptococcal infections during 2021 - 2024 were examined. The presence of the important antibiotic resistance genes and capsular serotypes genes was investigated by polymerase chain reaction (PCR) and evaluated. We divided GBS isolates in groups according to their source: vaginal samples (191) and extra-vaginal samples (66) which we subdivided as invasive (36) and non-invasive ones (30).

The most common serotypes were Ia (26,46%), III (20,23%) and V (19,84%). All examined isolates were susceptible to penicillin and vancomycin. From all examined isolates resistant were 60,31% to macrolides, 24,90% to lincosamides and 89,11% to tetracyclines. Distribution of phenotypes was cMLSb 47,44%, iMLSb 30,77%, M-type 21,15% and L-type 0,64%. By using PCR we detected nine genes associated with macrolide and lincosimide resistance: *ermB* (54,19%), *ermA/TR* (30,32%), *mefA* (20,65%), *ermC* (18,06%), *msrD* (14,84%), *mefE* (8,39%), *IsaC* (8,39%), *InuB* (7,74%) and *IsaE* (6,45%). Regarding tetracycline resistance we detect two genes: *tetM* (79,38%) and *tetO* (12,84%). The results of the current research demonstrated that GBS serotype prevalence (Ia, III and V) relevant to geographic region predominance and we noticed increase of macrolides, lincosamides and tetracyclines resistance.

Antimicrobial resistance and the emergence of MDR GBS strains indicate the need for a stricter antibiotic policy, rapid measures to reduce the uncontrolled use of antibiotics
Scientific publications and presentations:

- V. Boyanov, R. Gergova. Transformation of *Streptococcus agalactiae* into a problematic, multidrug-resistant species. XXI National Congress on Clinical Microbiology and Infections of the Bulgarian Association of Microbiologists, Plovdiv, 29.09–01.10.2023, pp. 18-20
- V. Boyanov, R. Gergova. Increase macrolide and lincosamide resistance in *Streptococcus agalactiae*. XXI National Congress on Clinical Microbiology and Infections of the Bulgarian Association of Microbiologists, Plovdiv, 29.09–01.10.2023, pp. 20-21

- Boyanov Vasil S, Alexandrova Alexandra S, Hristova Preslava M, Hitkova Hristina Y, Gergova, Raina T. "Antibiotic Resistance and Serotypes Distribution in Streptococcus agalactiae Bulgarian Clinical Isolates During the Years of 2021–2024" Polish Journal of Microbiology, vol. 73, no. 4, Sciendo, 2024, pp. 505-514. https://doi.org/10.33073/pjm-2024-042

Научно направление: Инфекции. Микробиология

Договор № Д-180/3.08.2023 г. Микробиологични и молекулярно-генетични проучвания върху щамове Moraxella catarrhalis изолирани от деца с респираторни инфекции
Водещ изследовател: Доц. Александра Сашова Александрова, дм

Членове на изследователския екип:
- Проф. д-р Райна Цветанова Гергова, дм, МФ, Катедра по Медицинска микробиология
- Калина Йонкова Михова, биолог-генетик, Катедра по Медицинска химия и Биохимия, МФ, Му-София
- Виктория Атанасова Атанасова, биолог – специализант, МФ, Катедра Медицинска микробиология

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по медицинска микробиология „ чл. кор. проф. д-р Иван Митов“
Адрес за контакти: Ул. Здраве 2, София-1431, Служ. тел: (+359 2) 91 72 712
РЕЗУЛТАТИ:

Moraxella catarrhalis е признат за важен причинител на инфекции на горни дихателни пътища и средното ухо при деца, както и за хронична обструктивна белодробна болест и хроничен бронхит при възрастни. Нашата цел бе да проучим клоналната структура, антимикробната резистентност и серотиповете на щамове *M. catarrhalis*, изолирани от пациенти на различна възраст. Бяха събрани назофарингеални проби, ексудат от средно ухо и храчки. Тестването за антимикробна чувствителност бе извършено съгласно критериите на EUCAST. Моноклоналната Ab хибридомна техника бе използвана за серотипиране. Всички щамове бяха подложени на мултилокусно секвениране MLST. Изследваната популация демонстрира чувствителност при почти всички тествани антимикробни щамове *M. catarrhalis*. Щамовете бяха предимно от серотип A (90,4%), следван от B (6,8%) и C (2,7%). Наблюдавахме преобладаващ клонален комплекс CC224 (21,9%) и CC141 (8,2%), CC184 (8,2%), CC449 (6,8%), CC390 (5,5%) и CC67 (2,7%). Бяха идентифицирани два основни първоизточника - ST224 и ST141. Анализираните генетични линии показаха хетерогенност, но разкриха преобладаването на два основни клъстера, CC224 и CC141, обхващащи мултирезистентни секвенционни последователности, разпространени в други региони. Тези данни ни дават основание да продължим епидемиологичния мониторинг на успешно циркулиращи клонове и адекватна антибиотична политика за ограничаване или забавяне на разпространението на множественорезистентни щамове в нашия регион.

Научни публикации и прояви:
- **Alexandra S. Alexandrova**, Vasil S. Boyanov, Kalina Y. Mihova, Raina T. Gergova. Phylogenetic Lineages and Diseases Associated with Moraxella catarrhalis Isolates Recovered from Bulgarian Patients. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(18), 9769; https://doi.org/10.3390/ijms25189769 IF 4.9, Q1

- Прието участие с доклад в научната програма на Юбилейна научна конференция, 50 год. МУ Плевен 1.10-3.10.2024г. на тема: „Секвенционно-базиран анализ на щамове *Moraxella catarrhalis*, изолирани от пациенти с респираторни заболявания“

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Infections. Microbiology
Contract Nr. D-180/3.08.2023 Microbiological and molecular genetetic studies on *Moraxella catarrhalis* strains recovered from children with respiratory infections
Leading researcher Assoc. Prof. Alexandra Sashova Alexandrova, Ph.D
Research team:

- Prof. Raina Tsvetanova Gergova, MD, PhD, MF, Department of Medical microbiology
- Kalina Yonkova Mihova, Biologist-geneticist, MF, Department of Medical chemistry and biochemistry
- Victoria Atanasova Atanasova, biologist – specialist, MF, Department of Medical microbiology

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical microbiology “Prof. Ivan Mitov, MD, Ph.D.”
RESULTS:

Moraxella catarrhalis has been recognized as an important cause of upper respiratory tract and middle ear infections in children, as well as chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis in adults. We aim to study the clonal structure, antimicrobial resistance, and serotypes of M. catarrhalis strains recovered from patients of different ages. Nasopharyngeal swabs, middle ear fluid, and sputum samples were collected. In vitro susceptibility testing was performed according to EUCAST criteria. The monoclonal Ab hybridoma technique was used for serotyping. All strains were subjected to MLST. The studied population demonstrated susceptibility to all tested antimicrobials *M. catarrhalis* strains, mostly of serotype A (90.4%), followed by B (6.8%), and C (2.7%). We observed a predominant clonal complex CC224 (21.9%) and CC141 (8.2%), CC184 (8.2%), CC449 (6.8%), CC390 (5.5%), and CC67 (2.7%). Two primary founders - ST224 and ST141 were identified. The analyzed genetic lineages displayed diversity but revealed the predominance of two main clusters, CC224 and CC141 encompassing multidrug-resistant sequence types distributed in other regions. These data give us reason to continue the epidemiological monitoring of successfully circulating clones and adequate antibiotic policy to limit or delay the spread of multidrug-resistant strains in our region.
Scientific publications and presentations:

- Alexandra S. Alexandrova, Vasil S. Boyanov, Kalina Y. Mihova, Raina T. Gergova. Phylogenetic Lineages and Diseases Associated with Moraxella catarrhalis Isolates Recovered from Bulgarian Patients. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(18), 9769; https://doi.org/10.3390/ijms25189769 IF 4.9, Q1
- Confirmation of an accepted summary for participation with a report in the scientific program of the Jubilee Scientific Conference, 50 years, MU Pleven 1.10-3.10.2024. on: "Sequence-based analysis of *Moraxella catarrhalis* strains isolated from patients with respiratory diseases"

Научно направление: Имунна система, сърдечно-съдова система

Договор № Д-181/03.08.2023 г. Изследване влиянието на магнитни наночастици обвити с протеини върху функционалните характеристики на човешки неутрофили и хемореологични показатели на кръв
Водещ изследовател: Доц. д-р Иван Георгиев Антонов, „доктор по физика“

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р Благовест Георгиев Бечев, „доктор по биофизика”, МФ на МУ-София, Катедра по медицинска физика и биофизика, София 1431, ул. „Здраве”2.
- Гл. ас. д-р Светослав Методиев Йовчев, „доктор по биофизика“, МФ на МУ-София, Катедра по медицинска физика и биофизика, София 1431, ул. „Здраве”2.
- Ас. д-р Свободан Александров Александров, „доктор по биофизика“, МФ на МУ-София, Катедра по медицинска физика и биофизика, София 1431, ул. „Здраве”2.
- Ас. Катерина Каменова Кавалджиева, докторант, МФ на МУ-София, Катедра по биология (Биология на Човека), София 1431, ул. „Здраве”2.
- Стилиян Василев Стоев, „доктор по биофизика”, пенсионер.

Базова организация: МУ-София, МФ, Катедра по медицинска физика и биофизика.
Адрес за контакти: ул.„Здраве”2, София 1431, Медикобиологичен център, +359 2 9172581
РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Синтез и физични характеристики на наночастици от суперпарамагнитен железен оксид (SPIONs), покрити с албумин и казеин, и влияние върху неутрофилите и реологията на кръвта. **Методи**: За получаване на SPIONs (магнетитови микрокристали) е използвана преципитация на железни соли. Повърхността им е модифицирана с APTES (3-аминопропилтриетоксисилан) и активирана с глутаралдехид за ковалентно свързване с албумин и казеин. За изучаване на активността и функционалното състояние на левкоцитите са използвани луминол-усилена хемилуминесценция (CL) и анализ на „живи“ изображения. Изследвано е влиянието на SPIONs върху агрегацията на еритроцитите с ZSR (zeta sedimentation ratio). **Резултати**: Оценени са физичните характеристики на магнитните частици на всеки етап от синтеза и модифицирането на повърхността им. Използвани са рентгенова дифракция (XRD), рентгеново разсейване под малък ъгъл (SAXS), сканираща електронна микроскопия (SEM) и енергийно дисперсионен рентгенов микроанализ (EDX). Голите SPIONs имат средна стойност диаметъра 14,6 nm. Определената магнитна възприемчивост при две различни честоти доказва техните парамагнитни свойства. Модификацията на повърхността на SPIONs с APTES води до образуването на стабилни агрегати с размер 160-180 nm (SEM). Динамичното лазерно разсейване на светлината (DLS) е дава хидродинамични диаметри на голите (158 nm) и покритите (214 nm HSA, 195 nm Casein) SPIONs. Имобилизационните им капацитети (маса на протеина/маса на SPIONs) са: 22,4% (HSA) и 34,6% (казеин). SPIONs (без или с белтъчна обвивка) не променят агрегацията на еритроцитите в кръвта. Покритите с HSA и голите SPIONs най-вероятно не оказват влияние върху спонтанната CL за цяла кръв и изолирани неутрофили, ако неутрофилите произхождат от популация „спокойни“ неутрофили. Вероятно покритите с HSA и голите SPIONs оказват влияние върху започването и развитието на стимулираната от зимозан реакция на неутрофилите в пробата. **Заключения**: Покритите SPIONs не инициират генерирането на ROS от неутрофилите в състояние на покой, но вероятно модулират отговора, стимулиран от цимозан. За първи път беше доказано съществуването на субпопулации неутрофили в различно функционално състояние при стимулиране с цимозан в присъствието на SPIONs. SPIONs (без или с протеиново покритие) не променят агрегацията на еритроцитите в кръвта. Синтезираните модифицирани SPIONs притежават характеристики, които са добра основа за бъдещи приложения.
Научни публикации и прояви:

- Ivan G. Antonov[a], Blagovest G. Bechev[a*], Katerina K. Kavaldzhieva[b], et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, characterization, functionalization and interaction with neutrophils evaluated by chemiluminescent method. ***Accepted for publication in*** Journal "Series on Biomechanics" ISSN 1313-2458 (2024, vol.38, issue 2)
- Antonov I., Synthesis and physical characteristics of magnetic nanoparticles coated with albumin and casein for the needs of nanomedicine. A theoretical and experimental study. 8th Eurosummer School on Biorheology & Symposium on Micro and Nano Mechanics and Mechanobiology of Cells, Tissues and Systems (BIORHEO2024), session 1: covid-19 pandemic and disturbances in bio- and hemorheology and cell mechanics (29th august**,** 10-10:30h**),** Varna, Bulgaria, August 28-30th, 2024.
- Bechev B., Antonov I., Kavaldzhieva, et al. Impact of albumin and casein modified magnetic nanoparticles on blood chemorheological (ZSR) parameters and the functional state of human neutrophils by evaluating their chemiluminescent response upon stimulation with Zymosan, fMLF and PMA. 8th Eurosummer School on Biorheology & Symposium on Micro and Nano Mechanics and Mechanobiology of Cells, Tissues and Systems (BIORHEO2024) Session 5. cell interaction and adhesion (30th August 14:50-15:15h), Varna, Bulgaria, August 28-30th, 2024.

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Immune System, Cardiovascular System
Contract Nr. D-181/03.08.2023 Investigation of the influence of magnetic nanoparticles coated with proteins on the functional characteristics of human neutrophils and hemorheological parameters of blood
Leading researcher: Ass. Prof. Ivan Georgiev Antonov, PhD
Research team:
- Assist. Prof. Blagoest Georgiev Bechev, Doctor of Biophysics - Dept. of Medical Physics and Biophysics, Zdrave 2 Str., 1431 Sofia.
- Assist. Prof. Svetoslav Metodiev Jovchev, Doctor of Biophysics - Dept. of Medical Physics and Biophysics, Zdrave 2 Str., 1431 Sofia.
- Assist. Prof. Svobodan Aleksandrov Aleksandrov, Doctor of Biophysics. of Medical Physics and Biophysics, Zdrave 2 Str., 1431 Sofia.
- Assist Prof. Katerina Kamenova Kavaldjieva, PhD student, Dept. of Medical Biology (Human Biology), Zdrave 2 Str., 1431 Sofia.
- Stilian Vasilev Stoev, Doctor of Biophysics, retiree

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Physics and Biophysics, Zdrave 2 Str., 1431 Sofia
RESULTS:

Objective*:* Synthesis and physical characteristics of Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) coated with albumin and casein and influence on neutrophils and blood rheology. M***ethods****:* Precipitation of iron salts was used to obtain SPIONs (magnetite microcrystals). Their surfaces are modified with APTES (3-aminopropyltriethoxysilane) and activated with glutaraldehyde for covalent binding with albumin and casein. To study the activity and functional state of leukocytes, luminol-enhanced chemiluminescence (CL) and live imaging analysis were used. SPIONs influence on the aggregation of erythrocytes with ZSR (zeta sedimentation ratio) was tested. ***Results***: The changes in the physical characteristics of the magnetic particles at each stage of their synthesis and surface modification were monitored. X-ray diffraction (XRD), small-angle X-ray scattering (SAXS), scanning electron microscopy (SEM) and energy dispersive X-ray microanalysis (EDX) were used. Naked SPIONs have average diameter value 14.6 nm. The determined magnetic susceptibility at two different frequencies proved their paramagnetic

properties. SPIONs surface modification with APTES leads to the formation of stable aggregates with size of 160-180 nm (SEM). Dynamic laser light scattering (DLS) was used to find hydrodynamic diameters of the naked (158 nm) and coated (214 nm HSA, 195 nm Casein) SPIONs. The degree of envelopment (protein mass/SPIONs mass) was found; 22.4% (HSA) and 34.6%, Casein. The SPIONs (without or with protein coating) don't change the aggregation of erythrocytes in blood. HSA-coated and naked SPIONs most probably don't affect spontaneous CL for whole blood and isolated neutrophils, as neutrophils originate from a resting neutrophil population. Probably HSA-coated and naked SPIONs influence the initiation and development of the zymosan-stimulated response of the neutrophil population in the sample. **Conclusions**: Coated SPIONs don't initiate ROS generation by neutrophils in the resting state but probably modulate the zymosan-stimulated response. For the first time, the existence of neutrophil subpopulations in a different functional state upon stimulation with zymosan in the presence of SPIONs was proven. The SPIONs (without or with protein coating) don't change the aggregation of erythrocytes in blood. The synthesized modified SPIONs have characteristics that are a good basis for future applications.

Scientific publications and presentations:

- Ivan G. Antonov[a], Blagovest G. Bechev[a*], Katerina K. Kavaldzhieva[b], et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, characterization, functionalization and interaction with neutrophils evaluated by chemiluminescent method. ***Accepted for publication in*** Journal "Series on Biomechanics" ISSN 1313-2458 (2024, vol.38, issue 2)
- Antonov I., Synthesis and physical characteristics of magnetic nanoparticles coated with albumin and casein for the needs of nanomedicine. A theoretical and experimental study. 8th Eurosummer School on Biorheology & Symposium on Micro and Nano Mechanics and Mechanobiology of Cells, Tissues and Systems (BIORHEO2024), session 1: covid-19 pandemic and disturbances in bio- and hemorheology and cell mechanics (29th august**, 10-**10:30h**),** Varna, Bulgaria, August 28-30th, 2024.
- Bechev B., Antonov I., Kavaldzhieva ., et al. Impact of albumin and casein modified magnetic nanoparticles on blood chemorheological (ZSR) parameters and the functional state of human neutrophils by evaluating their chemiluminescent response upon stimulation with Zymosan, fMLF and PMA. 8th Eurosummer School on Biorheology & Symposium on Micro and Nano Mechanics and Mechanobiology of Cells, Tissues and Systems (BIORHEO2024) Session 5. cell interaction and adhesion (30th August 14:50-15:15h), Varna, Bulgaria, August 28-30th, 2024.

Научно направление: Биохимия. Метаболизъм ; Молекулярна биология и генетика

Договор № № Д-182/03.08.2023г. Персонализиран подход във фармакотерапията на затлъстяването

Водещ изследовател: проф. д-р Теодора Светославова Ханджиева-Дърленска, дмн

Членове на изследователския екип:

- Главен асистент д-р Явор Сашов Асьов, дм, Клиника по ендокринология, УМБАЛ Александровска, Катедра по вътрешни болести, Медицински Факултет към МУ-София
- Асистент д-р Таня Кирилова Кадийска, дм, Катедра по физиология и патофизиология, Медицински Факултет към МУ-София
- Асистент д-р Венелин Димитров Денчев, Катедра по фармакология и токсикология, Медицински Факултет към МУ-София

- Кристиян Кирилов Дабчев, кръжочник, Катедра по физиология и патофизиология, Медицински Факултет към МУ-София
- Росица Данаилова Методиева, оператор обработка данни, Катедра по фармакология и токсикология, Медицински Факултет към МУ-София

Базова организация: Катедра по фармакология и токсикология, Медицински Факултет към Медицински Университет – София
Адрес за контакти: ул. Здраве № 2, гр. София, ПК 1431, телефон – +359 897 98 54 10
РЕЗУЛТАТИ:
Въведение: Затлъстяването е хронично метаболитно заболяване, характеризиращо се с натрупване на подкожна и висцерална мастна тъкан. Целта на текущото проучване беше да се изясни връзката между носителския статус на конкретни алели и генотипове на GLP1R, CNR1 и MC4R рецепторите, и отговора към назначената терапия с Лираглутид за редукцията на телесно тегло при изследваните пациенти със затлъстяване.
Материали и методи: Беше проведен скрининг на 15 пациенти със затлъстяване. Бяха изследвани всички генетични полиморфизми на GLP1R, CNR1 и MC4R рецепторите. При пациентите беше стартирана терапия с Лираглутид до достигане на максимална терапевтична доза от 3 мг дневно. Продължителността на терапията беше 6 месеца. Контрол на терапията се осъществяваше чрез проследяване в динамика на следните антропометрични и биохимични показатели преди началото и след края на назначената терапия – телесно тегло, индекс на телесна маса, обиколка на талията, обиколка на ханша, съотношението талия/ханш, височина, телесен състав, висцерална мастна тъкан, свободна мастна маса, кръвна захар на гладно, гликиран хемоглобин, липиден профил, HDL холестерол, LDL холестерол, триглицериди, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, пикочна киселина.
Резултати: От проведеното изследване не беше открита статистически значима корелация между кофакторните варианти статус на конкретни алели и генотипове на GLP1R, CNR1 и MC4R и изброените антропометрични и биохимични показатели при проведената терапия. Най-вероятно причината е малкият брой пациенти в проучването, слабият функционален ефект на отделните варианти, липсата на по-продължително проследяване на изследваните клинични маркери и наличието на други генетични варианти.
Заключение: В бъдеще е необходимо провеждане на по-продължително наблюдение върху ефекта от терапията с лираглутид върху по-голяма група пациенти за получаване на повече данни. Използването на персонализирана терапия във фармакологичното лечение на затлъстяването е от изключителна важност и е предпоставка за достигане на по-висока ефективност и предотвратяване на късните усложнения на затлъстяването.

Научният отчет е приет със ***ЗАДОВОЛИТЕЛНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Biochemistry. Metabolism; Molecular Biology and Genetics
Contract Nr. D-182/03.08.2023 Personalized approach to pharmacotherapy of obesity
Leading researcher: Prof. Teodora Svetoslavova Handjieva-Darlenska, MD, PhD, DSci
Research team:

- Senior Assist. Prof. Yavor Sashov Assyov, MD, PhD, Department of Endocrinology, Aleksandrovska Hospital, Department of internal medicine, Medical Faculty, MU-Sofia
- Assist. Prof. Tanya Kirilova Kadiyska, MD, PhD, Department of physiology and pathophysiology, Medical Faculty, MU-Sofia
- Assist. Prof. Venelin Dimitrov Denchev, MD, Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, MU-Sofia
- Kristiyan Kirilov Dabchev, volunteer student, Department of physiology and pathophysiology, Medical Faculty, MU-Sofia

- Rositsa Danailova Metodieva, data processing operator, Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, MU-Sofia

Organization unit: Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty of Medical University – Sofia
Contact address: 2 Zdrave Street, Sofia, PS 1431, phone – +359 897 98 54 10

RESULTS:

Introduction: Obesity is a chronic metabolic disease, characterized by excessive accumulation of subcutaneous and visceral adipose tissue. The aim of our current research is to clarify the connection between the carrier state of different alleles and genotypes of GLP1R, CNR1 and MC4R receptors, and the response to appointed therapy with Liraglutide for reduction of body weight in patients with obesity.

Materials and methods: Screening of 15 patients with obesity was performed. All genetic polymorphism variants of GLP1R, CNR1 and MC4R receptors were tested. All patients started therapy with Liraglutide until reaching the maximum therapeutic dose of 3 mg daily. Duration of therapy was 6 months. Control of the therapy was accomplished through dynamic tracking of the following anthropomorphic and biochemical indicators before the start and after the end of the therapy – body weight, body-mass index (BMI), waist circumference, hips circumference, ration of waist circumference to hips circumference, height, body composition, visceral adipose tissue, free adipose tissue, blood glucose levels, glycated haemoglobin, lipid profile, HLD cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, ASAT, ALAT, GGT, uric acid blood levels.

Results: No statistically significant correlation was found between different alleles and genotypes of GLP1R, CNR1 and MC4R receptors, and the aforementioned anthropometric and biochemical indicators. The most probable cause for this is the relatively small number of patients that participated, weak functional effect of different genetic variants, lack of long-term tracking of the examined clinical markers and the possible presence of other genetic variants.

Conclusion: In the future it will be necessary to conduct longer observation of the effects of liraglutide therapy on a larger number of patients in order to obtain a larger volume of data. The use of personalized therapy as pharmacological treatment of obesity is of utmost importance and it is a precondition for achieving higher effectiveness and reducing the harmful late complications of type 2 diabetes.

Научно направление: Инфекции. Микробиология

Договор № Д-187/03.08.2023 г. Взаимовръзка между IL-6, TNF- α, С реактивен протеин, Д-димер, разтворим CD14 и преждевременното страреене при пациенти, живеещи с ХИВ в ерата на високоактивната комбинирана антиретровирусна терапия (АРТ)

Водещ изследовател: Проф. д-р Нина Стоянова Янчева-Петрова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Нина Стоянова Янчева-Петрова, дм
- Д-р Димитър Тодоров Страшимиров, дм
- Д-р Даниел Тошков Иванов
- Д-р Никол Иванова Капинчева
- Д-р Русина Станиславова Гроздева
- Доц. д-р Снежина Михайлова Кандиларова, дм
- Атанаска Илиева Георгиева

Базова организация: СБАЛИПБ „Проф. И. Киров“ ЕАД, Отделение за придобита имунна недостатъчност

Адрес за контакти: бул. „Академик Иван Евстратиев Гешов“ 17, 1431 София, +359 2/ 90 23 732

РЕЗЮМЕ:

Увеличената продължителност на живот при PLHIV(пациенти, живеещи с ХИВ) във връзка с успешната високоактивна антиретровирусна терапия (cART) поставя нови клинични проблеми по отношение на стареенето и свързаните с него съпътстващи заболявания. Общо схващане е че ХИВ инфекцията „ускорява“ стареенето. Инфекцията с човешкия имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) се характеризира със състояние на възпаление и имунна активация, които продължават въпреки cART и може да допринесат за развитието на придружаващи заболявания. Токсичността, свързана със cART допринася за персистираща имунна дисрегулация. Така си поставихме за цел да сравним съвременните cART схеми в светлината на преждевременното стареене за оценка на остатъчната имунна активация и възпаление при вирусологично супресирани пациенти. Изследвахме панел от биомаркери (IFN-γ, IL-1β, IL-12p70, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-18, GM-CSF, TNF-α, С реактивен протеин, Д-димер, разтворим CD14), които биха могли да осигурят неинвазивен и достъпен подход за наблюдение на свързаното с ХИВ хронично възпаление. Резултатите от настоящото проучване не дават твърди доказателства, които да благоприятстват определен cART режим, въпреки че сочат по-неблагоприятен профил за режим, съдържащ протеазен инхибитор, както и за режими, които не съдържат нуклеозиден аналог. Като цяло нашите данни предполагат непълно редуциране на възпалението и имунна активация в условията на ефективна cART. Тези резултати също подчертават необходимостта от по-задълбочено изследване на различните cART режими за да се потвърди дали даден режим показва по-мощен противовъзпалителен ефект като възможно средство за ефективна превенция на дълготрайни съпътстващи заболявания в условията на HIV-1 инфекция. Вероятно интересът към различни биомаркери, свързани с имунна активация и възпаление като предиктори на клиничните резултати сред PLHIV ще нараства в бъдеще.

Научни публикации и прояви:

- Grozdeva R, Ivanov D, Strashimirov D, Kapincheva N, et al. Relationship between Modern ART Regimens and Immunosenescence Markers in Patients with Chronic HIV Infection. *Viruses*, *16*(8), 1205.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Infections. Microbiology

<u>Contract Nr. D-187/03.03.2023</u> Relationship between IL-6, TNF-α, C reactive protein, D-dimer, soluble CD14 and premature aging in patients living with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy (cART)

Leading researcher: Prof. Nina Yancheva MD, PhD

Research team:

- Prof. Nina Stoyanova Yancheva-Petrova MD, PhD
- Dimitar Todorov Strashimirov MD, Phd
- Daniel Toshkov Ivanov MD
- Nikol Ivanova Kapincheva MD
- Rusina Stanislavova Grozdeva MD
- Snejina Mihailova Kandilarova MD, Phd
- Atanaska Ilieva Georgieva

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine

RESULTS:

The increased life expectancy of PLHIV (People Living with HIV) and the successful highly combined antiretroviral therapy (cART) poses new clinical challenges regarding aging and its co-morbid condition. It is commonly believed that HIV infection "accelerates" aging. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection is characterized by inflammation and immune activation that persists despite cART, and that may contribute to the development of co-morbid conditions. In this regard, we aimed to compare current cART regimens in light of premature aging to evaluate differences in their ability to reduce immune activation and inflammation in virologically suppressed patients. We studied a panel of biomarkers (IFN-γ, IL-1β, IL-12p70, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-18, GM-CSF, TNF-α, C-reactive protein, D-dimer, soluble CD14), which could provide a non-invasive and affordable approach to monitor HIV-related chronic inflammation. The results of the current study do not provide hard evidence favoring a particular cART regimen, although they show a less favorable regimen profile containing a protease inhibitor and regimens that do not contain a nucleoside reverse transcriptase inhibitor and regimens that do not contain a nucleoside reverse transcriptase inhibitor. In general, our data suggest an incomplete reduction of inflammation and immune activation under effective cART conditions. These results also highlight the need for further study of different HART regimens to confirm whether a given regimen has a greater anti-inflammatory effect as a possible means of effective prevention of long-term co-morbid conditions in the cases of HIV-1 infection. It is likely that the interest in various biomarkers related to immune activation and inflammation as predictors of clinical outcomes among PLHIV will increase in the future.

Scientific publications and presentations:

- Grozdeva R, Ivanov D, Strashimirov D, Kapincheva N, et al. Relationship between Modern ART Regimens and Immunosenescence Markers in Patients with Chronic HIV Infection. *Viruses*, *16*(8), 1205.

Научно направление: Консервативно зъболечение и ендодотия

Договор № Д-188/03.08.2023 г. Циментиращи средства и връзката им с дентина и материалите за индиректни естетични възстановявания – лабораторни изследвания Водещ изследовател: доц. Жанет Кирилова Николова, дм

Членове на изследователския екип:

- Главен асистент Виктория Пламенова Петрова-Пашова, дм, ФДМ, МУ-София, Катедра по „Консервативно зъболечение"
- Главен асистент Петър Петков Бакърджиев, дм, ФДМ, МУ-София, Катедра по „Детска дентална медицина"
- д-р Кристиян Пламенов Божковски, специализант, ФДМ, МУ-София, Катедра по „Консервативно зъболечение"
- Главен асистент Георги Веселинов Илиев, дм, ФДМ, МУ-София, Катедра по „Протетична дентална медицина"

Базова организация: МУ - София, Факултет по дентална медицина, Катедра по „Консервативно зъболечение"

Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, +359 2/9532884

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото изследване е да се оцени и сравни силата на връзката между 4 различни материала за индиректни конструкции с дентин чрез 2 вида циментиращи средства – самоадхезивен и самоецващ, чрез тест за якост на срязване.

За целта на изследването се използваха 80 екстрахирани човешки молара. От тях се изработиха 80 дентинови плочки с плоска повърхност, разпределени в група по 10 (n=10). От материалите Cerasmart, Initial LiSi, Katana ZR Noritake и Next Dent се изработиха по 20 плочки, които се циментираха към дентиновите образци. Половината плочки от всеки материал се фиксираха след специална обработка чрез самоецващ цимент Panavia V5, а другата половина чрез самоадхезивен – i-CEM. След изработка на пробните тела се извърши лабораторно изследване за оценка на якост на срязване. Под светлинен микроскоп се установи вида на фрактурата, като допълнително чрез CEM се потвърдиха резултатите.

Всички материали, циментирани с Panavia V5, показаха статистически по-високи стойности на якост на срязване, сравнени с тези с i-CEM. В групите на образците, при които се използва самоадхезивен цимент, Cerasmart 270 се свързва статистически най-добре. Между всички групи на материалите, циментирани със самоецващ цимент се откри статистическа разлика, като най-силна връзка показа Initial LiSi Block, след това Katana Zr Noritake, Crowntec Next dent и накрая Cerasmart 270. Адхезионна фрактура към дентина се наблюдава към всички групи, цименирани с i-CEM.

Самоецващите цименти показват статистически по-добри резултати по отношение на якост на срязване. 10-MDP е функционален мономер, който значително подобрява силата на адхезия. При самоадхезвините цименти проблемът е свързан със слаба връзка към дентина.

Научни публикации и прояви:

- Petrova V, Kirilova J, Yantcheva S, Iliev G, Bozhkovski Chr, Bakardjiev P. Cementation of indirect partial restorations. Treatment of the inner surface of restorations. Part 1. Medinform 2024; 11(2):1865-1870.
- Kirilova J, Petrova V, Yantcheva S, Iliev G, Bozhkovski Chr, Bakardjiev P. Cementation of indirect partial restorations. Types of composite resin cement. Part 2. Medinform 2024; 11(2):1881-1887.
- Kirilova J, Petrova V, Iliev G, Bozhkovski Chr, Bakardjiev P. Bond strength of resin cement to human dentin and CAD/CAM materials.Dentistry of the xxi century: traditions, achievements and perspectives. Kazakhstan;24.05.2024; p. 16.
- Kirilova J, Iliev GV, Yantcheva S, Deliverska E, Petrova V. Shear Bond Strength of Self-Adhesive and Self-Etching Resin Cements to Dentin for Indirect Restorations. *Journal of Functional Biomaterials*. 2025; 16(8):289. https://doi.org/10.3390/jfb16080289

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Conservative dentistry and endodontics
Contract Nr. D-188/03.08.2023 Bond strength of resin cement to human dentin and materials for indirect esthetic restorations – laboratory methods
Leading researcher Assoc. prof. Janet Kirilova Nikolova, DMD, PhD
Research team:

- Assist. Prof. Viktoria Plamenova Petrova-Pashova, DMD, Faculty of Dental Medicine-Sofia, Dept. of Conservative Dentistry
- Assist. Prof. Peter Petkov Bakardjiev, DMD, PhD, Faculty of Dental Medicine-Sofia, Dept. of Pediatric Dentistry
- Assist. Prof. Christian Plamenov Bozhkovski, DMD, PhD, Faculty of Dental Medicine-Sofia, Dept. of Conservative Dentistry
- Assist. Prof. Georgi Veselinov Iliev, DMD, PhD, Faculty of Dental Medicine-Sofia, Dept. of Prosthetic Dentistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Conservative Dentistry, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia, +359 2/9532884

RESULTS:

This study was designed to assess and compare the bond strength of 4 different materials for indirect restorations cemented to dentin. The evaluation was conducted using a shear bond strength test, with the materials cemented by two types of cementing agents: self-adhesive and self-etching.

Eighty extracted human molars were used. Eighty dentin specimens with a flat surface were made and distributed in a group of 10 (n=10). From each material, Cerasmart 270, Initial LiSi Blok, Katana ZR Noritake and Crowntec Next Dent, 20 blocks were made and cemented to the dentin samples. Half of the blocks from each material were cemented to dentin after special treatment using Panavia V5 self-etching cement, and the other half using i-CEM self-adhesive. After the specimens were made, a laboratory test was conducted to evaluate the shear strength. The fracture type was determined using a light microscope, and SEM confirmed the results.

All materials cemented by Panavia V5 showed statistically higher shear strength values than those with i-CEM. In the specimen groups where self-adhesive cement was used, Cerasmart 270 bonded statistically the best. A statistical difference was found between all groups of materials cemented with self-etching cement. Initial LiSi Block showed the strongest bond, followed by Katana Zr Noritake, Crowntec NextDent and Cerasmart 270. Adhesion fracture to dentin was observed for all groups cemented with i-CEM.

The study underscores the superior performance of self-etching types of cement in terms of shear strength. 10-MDP, a functional monomer, was found to enhance adhesion strength significantly. However, using self-adhesive types of cement was associated with a weaker bond to dentin, highlighting the importance of the right cementing agent in restorative dentistry.

(300 words)

Scientific publications and presentations:

- Petrova V, Kirilova J, Yantcheva S, Iliev G, Bozhkovski Chr, Bakardjiev P. Cementation of indirect partial restorations. Treatment of the inner surface of restorations. Part 1. Medinform 2024; 11(2):1865-1870.
- Kirilova J, Petrova V, Yantcheva S, Iliev G, Bozhkovski Chr, Bakardjiev P. Cementation of indirect partial restorations. Types of composite resin cement. Part 2. Medinform 2024; 11(2):1881-1887.
- Kirilova J, Petrova V, Iliev G, Bozhkovski Chr, Bakardjiev P. Bond strength of resin cement to human dentin and CAD/CAM materials.Dentistry of the xxi century: traditions, achievements and perspectives. Kazakhstan;24.05.2024; p. 16.
- Kirilova J, Iliev GV, Yantcheva S, Deliverska E, Petrova V. Shear Bond Strength of Self-Adhesive and Self-Etching Resin Cements to Dentin for Indirect Restorations. *Journal of Functional Biomaterials*. 2025; 16(8):289. https://doi.org/10.3390/jfb16080289

Научно направление: Молекулярна биология и генетика; Уши. Нос. Гърло; Рак: биология, епидемиология, терапия

Договор № Д-190/03.08.2023 г. МикроРНК биомаркери при ранния карцином на ларинкса

Водещ изследовател: Доц. д-р Тодор Мирославов Попов, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Диана Петрова Попова, дмн - МФ, Катедра по УНГ болести, МУ-София
- Гергана Стефанова Станчева, дб – МФ, Център по молекулна медицина, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, МУ – София

- Силва Гаро Кюркчиян, дб – МФ, Център по молекулна медицина, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, МУ – София
- Вероника Йорданова Петкова дб – МФ, Център по молекулна медицина, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, МУ – София
- Ас. Нези Сашева Низамова – Попова, МФ, МУ-София, Катедра по УНГ болести; УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Клиника по УНГ болести

Базова организация: МУ - София, МФ, Катедра по УНГ болести, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“
Адрес за контакти: ул. „Бяло море“ 8, София, 1000, тел. +359 2 9432 553
РЕЗУЛТАТИ:

В тъканни проби от 27 пациента с ранен карцином на ларинкса беше изследвана експресията на miR-144 и miR-145 чрез RT-PCR. От всеки пациент бяха изследвани по 3 проби – контрола, нормална перитуморна тъкан и тумор в дълбочина. Не се откриха значими разлики в изследваната група от ранни ларингеални карциноми и за двата маркера, което показва тяхната неприложимост при T1-T2 туморите за разлика от T3-T4, при които нашата изследователска група доказа значимостта им. При авансиралите тумори и двете микроРНК- и са значително понижени в перитуморната лигавица подобно на тумора,м което не се наблюдава при ранните ларингеални тумори. В група от 23 пациента и 15 здрави доброволци беше изследвана експресията в плазмени проби на други две мироРНК miR-31-5p и miR-196a чрез RT-PCR. Направеният експресионен анализ на miR-31-5p показа, че може да разграничава статистически значимо (p=0.045) болни пациенти с рак на ларинкса от здрави с чувствителност 66.7% и специфичност 72.2% (95%CI: 0.523-0.888), за разлика от данните за miR-196a, чийто данни не достигнаха статичтически значими стойности.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics; Ear. Nose. Throat; Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy
<u>Contract Nr. D-190/03.08.2023</u> MICRORNA BIOMARKERS IN EARLY LARYNGEAL CARCINOMA
Leading researcher: Assoc. Prof. Todor Miroslavov Popov, MD, PhD
Research team:

- Prof. Diana Petrova Popova, MD, PhD, DSc
- Gergana Stefanova Stancheva, PhD - MF, Molecular Medicine Center, Department of "Medical Chemistry and Biochemistry", MU – Sofia
- Silva Garo Kyurkchyan, PhD - MF, Molecular Medicine Center, Department of "Medical Chemistry and Biochemistry", MU - Sofia
- Veronika Yordanova Petkova, PhD – MF, Molecular Medicine Center, Department of "Medical Chemistry and Biochemistry", MU – Sofia
- Assist. Prof. Nezi Sasheva Nizamova-Popova MF, Department of ENT Diseases, MU-Sofia

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of ENT
RESULTS:

In tissue samples from 27 patients with early laryngeal carcinoma, the expression of miR-144 and miR-145 was studied by RT-PCR. From each patient, 3 samples were studied – control, normal peritumoral tissue and tumor in depth. No significant differences were found in the studied group of early laryngeal carcinomas for both markers, which indicates their inapplicability in T1-T2 tumors, unlike T3-T4, in which our research group proved their significance. In advanced tumors, both microRNAs are significantly reduced in the peritumoral mucosa similar to the tumor, which is not observed in early laryngeal tumors. In a group of 23 patients and 15 healthy volunteers,

the expression in plasma samples of two other microRNAs - miR-31-5p and miR-196a was studied by RT-PCR. The expression analysis of miR-31-5p showed that it can statistically significantly distinguish (p=0.045) patients with laryngeal cancer from healthy ones with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 72.2% (95%CI: 0.523-0.888), in contrast to the data for miR-196a, whose data did not reach statistically significant values.

Научно направление: Фармакогнозия и ботаника

Договор № Д-202/03.08.2023 г. Сравнителен LC/MS анализ на фенолни метаболити в представители от род Cecropia

Водещ изследовател: гл. ас. Янчо Ангелов Зарев, ОНС „Доктор“

Членове на изследователския екип: ю

- Проф., Илиана Илиева Йонкова, дфн, Фармацевтичен факултет, Катедра „Фармакогнозия“
- Преслав Красимиров Енчев - Редовен докторант, Фармацевтичен факултет, Катедра „Фармакогнозия“

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен факултет, Катедра „Фармакогнозия“
Адрес за контакти: ул. „Дунав” № 2 гр. София 1000, +359 2/92 36 552; +359 884 924 933
РЕЗУЛТАТИ:

Родът *Cecropia*, включващ приблизително 61 вида, се разпространява основно в Бразилия и Латинска Америка. Тези видове са известни в традиционната медицина за лечение на различни заболявания, включително диабет, високо кръвно налягане и респираторни заболявания. Въпреки етнофармакологичното им значение, за много видове *Cecropia* липсват пълни фитохимични данни. В настоящото изследване се проведе сравнителен фитохимичен анализ на шест вида *Cecropia* - *C. insignis*, *C. longipes*, *C. obtusifolia*, *C. peltata*, *C. hispidissima* и *C. heterochroma*, събрани в Панама. Осем флавоноида и фенолни киселини бяха идентифицирани чрез LC-HRESI-MS, като кверцетинът беше най-широко застъпен в повечето видове. *C. obtusifolia* и *C. hispidissima* показаха най-голямо разнообразие на флавоноидни производни. Тези резултати подобряват разбирането ни за фитохимичното разнообразие в рода и полагат основите за по-задълбочени фитохимични и фармакологични изследвания.

Научни публикации и прояви:

- Zarev Y, Dakovska A, Enchev P et al. Comparative analysis of flavonoid content of six *Cecropia* species using LC-HRESI-MS. Bol. latinoam. Caribe plantas med. aromát. 2024

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmacognosy and Botany
<u>Contract Nr. D-202/03.08.2023</u> Comparative LC/MS analysis of phenolic metabolites in representatives of the genus *Cecropia*
Leading researcher Senior Assist Prof Yancho Angelov Zarev, PhD
Research team:

- Prof. Iliana Ilieva Ionkova, DSci
- Preslav Krasimirov Enchev – PhD student

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacognosy, Dunav St. No. 2, Sofia 1000, +359 2/92 36 552; +359 884 924 933.

RESULTS:

The genus *Cecropia*, comprising approximately 61 species, is primarily distributed in Brazil and Latin America. These species are renowned in traditional medicine for treating various ailments, including diabetes, high blood pressure, and respiratory disease. Despite their ethnopharmacological importance, complete phytochemical data are lacking for many *Cecropia* species. This study aimed to fill this gap by conducting a comparative phytochemical analysis of six *Cecropia* species, *C. insignis*, *C. longipes*, *C. obtusifolia*, *C. peltata*, *C. hispidissima* and *C. heterochroma*, collected in Panama. Eight flavonoids and phenolic acids were identified by LC-HRESI-MS, with quercetin being the most abundant in most species. *C. obtusifolia* and *C. hispidissima* showed the most diverse flavonoid profiles. These results enhance our understanding of phytochemical diversity within the genus and lay the groundwork for more in-depth phytochemical and pharmacological studies.

Scientific publications and presentations:

- Zarev Y, Dakovska A, Enchev P et al. Comparative analysis of flavonoid content of six *Cecropia* species using LC-HRESI-MS. Bol. latinoam. Caribe plantas med. aromát. 2024

Научно направление: . Фармакогнозия и ботаника

Договор № Д-203/03.08.2023 г. Ин витро платформа за устойчиво продуциране на природни фармакалогично активни молекули с терапевтичен потенциал в клетъчни системи от Astracantha aitosensis (arnacantha)
Водещ изследовател: проф. дфн Илиана Илиева Йонкова

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас.Янчо Ангелов Зарев, дф, Фармацевтичен факултет
- Ред. докторант Преслав Красимиров Енчев, Фармацевтичен факултет

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен факултет, МУ-София, Катедра фармакогнозия
Адрес за контакти: Фармацевтичен факултет ул. Дунав 2, 1000 София, телефон: +359 2 9236/585

РЕЗУЛТАТИ:

Това проучване цели устойчивото биопроизводство на астрагалозиди I, II и IV с помощта на биотехнологични методи от ендемични видове *A. aitosensis* и *A. membranaceus*. Екстрактите от установени in vitro култури, включително каллус, издънки и корени на *A. aitosensis*, и генетично трансформирани корени на *A. membranaceus*, показват по-високи концентрации на астрагалозид в сравнение с диворастящи корени. По-конкретно, in vitro *A. aitosensis* култури произвеждат астрагалозид I и II при 0,06 и 0,10 mg/g DW, които отсъстват в диворастящи корени. Трансформираните корени на *A membranaceus* продуцират 8 до 15 пъти повече астрагалозид I и II (0,80, 0,90 mg/g DW) в сравнение с диворастящи корени (0,10, 0,05 mg/g DW) и около 3 пъти по-високо количество на астрагалозид IV. Обръщайки внимание на предизвикателствата при производството на астрагалозиди, това изследване разкрива потенциала на биотехнологични подходи като алтернатива за устойчиво производство на тези редки циклоартански сапонини, опазвайки естествените местообитания. Създадена е пилотна възпроизводима in vitro клетъчна платформа и е установен протокол за специфична, неконвенционална индукция на биосинтезата на желаните целеви съединения, като се използва ензимната система на растителни клетки от неизследвания растителен вид *A. aitosensis*. Нашите резултати ясно показват възможността

за използване на in vitro култури от *A. aitosensis* и *A. membranaceus* за биотехнологично производство на сапонини от циклоартански тип.

Научни публикации и прояви:

- Preslav Enchev, Yancho Zarev, Iliana Ionkova, Biotechnological approaches for sustainable production of astragaloside I, II and IV from endemic specimens of Astragalus aitosensis (Ivan.) and Astragalus membranaceus (Fisch.) by in vitro cultures, Pharmacia 2023, 70(4): 1449–1453, DOI 10.3897/pharmacia.70.e114989

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmacognosy and Botany

Contract Nr. D-203/03.08.2023 In vitro platform for sustainable production of natural pharmacologically active molecules with therapeutic potential in cellular systems from *Astracantha aitosensis (arnacantha*)

Leading researcher. Prof. DSci Iliana Ilieva Ionkova

Research team:

- Assistant Yancho Zarev, PhD, Department of Pharmacognosy, MU-Sofia
- PhD-Studentq Department of Pharmacognosy, MU-Sofia

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy

RESULTS:

This study investigates the sustainable bioproduction of astragalosides I, II and IV using biotechnological methods with endemic *A. aitosensis* (*arnacantha*)and *A. membranaceus* species. The extracts from established in vitro cultures, including A. aitosensis callus, shoots and roots and A. membranaceus hairy roots, showed higher astragaloside concentrations than native roots. Specifically, in vitro A. aitosensis cultures produced astragaloside I and II at 0.06 and 0.10 mg/g DW, which were absent in native roots. The production of A membranaceus hairy roots exceeds 8 to 15 times astragaloside I and II (0.80, 0.90 mg/g DW) production when compared to native roots (0.10, 0.05 mg/g DW), and around 3 times high amount related to astragaloside IV. Addressing astragaloside production challenges, this research also reveals biotechnology approaches as an alternative for sustainable production of this rare cycloartane saponins, conserving the natural habitats. A pilot reproducible in vitro cellular platform has been created, and protocol for specific, unconventional induction of the biosynthesis of the desired target compounds, exploiting the enzymatic system of plant cells from the unexplored plant species A. aitosensis has been established. Our findings clearly show the possibility of using in vitro cultures *of A. aitosensis* and *A. membranaceus* for biotechnology production of cycloartane type saponins.

Scientific publications and presentations:

- Preslav Enchev, Yancho Zarev, Iliana Ionkova, Biotechnological approaches for sustainable production of astragaloside I, II and IV from endemic specimens of Astragalus aitosensis (Ivan.) and Astragalus membranaceus (Fisch.) by in vitro cultures, Pharmacia 2023, 70(4): 1449–1453, DOI 10.3897/pharmacia.70.e114989

Научно направление: Фармацевтична химия

Договор № Д-204/03.08.2023 г. Разработване на RP-HPLC методи за анализ на Melatonin самостоятелно и в комбинации в някой хранителни добавки подобряващи съня

Водещ изследовател: Доцент Лили Пламенова Пейкова дф

Членове на изследователския екип:

- Професор. Александър Борисов Златков, д.ф.н Фармацевтичен факултет към МУ-София
- Гл. ас. Диана Георгиева Цанковар д.ф Фармацевтичен факултет към МУ-София
- Ас. Мария Росенова Станчева-Златкова УМБАЛ Александровсна
- Студент. Кристияна Славова Митева Фармацевтичен факултет към МУ-София

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен факултет към МУ-София, Катедра „Фармацевтична химия“
Адрес за контакти: София, ул. Дунав 2, 1000, +359 898454851

РЕЗУЛТАТИ:

Мелатонинът (5-метокси-*N*-ацетилтриптамин, *N*-[2-(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)етил]ацетамид) е хормон, който се секретира от епифизната жлеза, и е широко признат за ролята си в регулирането на циклите на сън-събуждане. С нарастващото разпространение на нарушенията на съня добавките с мелатонин придобиха популярност като естествено лекарство. Надеждните и точни аналитични методи са от съществено значение за гарантиране на качеството, безопасността и ефикасността на тези продукти.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО: 1. Разработване и валидиране на оригинални RP-HPLC методи за идентичност, чистота и количествено определяне на Melatonin, самостоятелно и в комбинации в хранителни добавки подобряващи съня. 2. Приложение на резултатите от анализа за фармако-аналитично охарактеризиране на Melatonin самостоятелно и в различни комбинации в хранителни добавки повлияващи съня.

Използвана методика:

RP-HPLC колона Kintex 5 µm EVO C18 колона (250 mm × 4,6 mm, 5 µm)

Подвижна фаза CH3CN:H2O = 70:30 (v/v)

Дължина на вълната 240 nm

Скорост на потока 1.0 mL/min

Инжекционен обем 20 µl

Температура 25 °C

Резултати: Разработени са анализи на три хранителни добавки, съдържащи мелатонин. От направените експерименти е установено, че количеството мелатонин в добавките напълно отговаря на количеството, описано върху добавката. Методът е валидиран съгласно всички изисквания на ICH.

Извод: Ефективността на метода при тези разнообразни условия беше наблюдавана чрез оценка на параметри като време на задържане, площ на пика и форма на пика. Резултатите показват, че методът остава последователен и надежден при всички тествани условия, потвърждавайки неговата устойчивост. Това гарантира надеждността и стабилността на метода при рутинна аналитична употреба.

Научни публикации и прояви:

- Peikova L, Tzankova D, Stancheva-Zlatkova M, Zlatkov A. Development of RP-HPLC methods for the analysis of melatonin alone and in combination with sleep-enhancing dietary supplements Pharmacia. 2024 (в печат)

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmaceutical chemistry
Contract Nr. D-204/03.08.2023 Development of RP-HPLC methods for the analysis of melatonin alone and in combination with sleep-enhancing dietary supplements
Leading researcher Prof. Lili Plamenova Peikova, PhD
Research team:

- Professor. Alexander Borisov Zlatkov, Ph.D., Faculty of Pharmacy at MU-Sofia
- Ch. Assistant Professor Diana Geortieva Tsankovar, Ph.D. Faculty of Pharmacy at MU-Sofia
- As. Maria Rosenova Stancheva-Zlatkova UMBAL Alexandrovsna
- A student. Kristiyana Slavova Miteva Faculty of Pharmacy at MU-Sofia

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy at MU-Sofia
RESULTS:

Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamine, N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]acetamide) is a hormone secreted by the pineal gland and is widely recognized for its role in the regulation of sleep-wake cycles. With the increasing prevalence of sleep disorders, melatonin supplements have gained popularity as a natural remedy. Reliable and accurate analytical methods are essential to ensure the quality, safety and efficacy of these products.
RESEARCH OBJECTIVE: 1. Development and validation of original RP-HPLC methods for the identity, purity and quantification of Melatonin, alone and in combinations in sleep-enhancing nutritional supplements. 2. Application of the results of the analysis for the pharmaco-analytical characterization of Melatonin alone and in various combinations in dietary supplements affecting sleep.
Methodology used:
RP-HPLC column Kintex 5 µm EVO C18 column (250 mm × 4.6 mm, 5 µm)
Mobile phase CH3CN:H2O = 70:30 (v/v)
Wavelength 240 nm
Flow rate 1.0 mL/min
Injection volume 20 µl
Temperature 25 °C
Results: Analyzes of three nutritional supplements containing melatonin were developed. From the experiments done, it was found that the amount of melatonin in the supplements fully corresponds to the amount described on the supplement. The method has been validated against all ICH requirements.
Conclusion: The performance of the method under these varied conditions was monitored by evaluating parameters such as retention time, peak area and peak shape. The results show that the method remains consistent and reliable under all conditions tested, confirming its robustness. This ensures the reliability and stability of the method in routine analytical use.
Scientific publications and presentations:

- Peikova L, Tzankova D, Stancheva-Zlatkova M, Zlatkov A.
- Development of RP-HPLC methods for the analysis of melatonin alone and in combination with sleep-enhancing dietary supplements Pharmacia. 2024 (in press)

Научно направление: Технология на лекарствата, Фармакология и токсикология

Договор № Д-205/03.08.2023 г. PLGA наночастици като лекарство доставяща система за куркумин - получаване, охарактеризиране и изследване на антиоксидантния им ефект

Водещ изследовател: гл.ас. Марта Иванова Славкова-Василева, дф

Членове на изследователския екип:

- Проф. Николай Георгиев Ламбов, дф; МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“;
- Проф. Красимира Павлова Йончева, дфн; МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“;
- Проф. Вирджиния Йорданова Цанкова, дф; МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“;
- Доц. Борислав Станиславов Цанков, дф; МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“;
- Доц. Христина Чанкова Войчева, дф; МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“;
- Доц. Деница Стефанова Стефанова, дф; МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология“;
- Гл.ас. Теодора Методиева Попова, дф; МУ-София, Фармацевтичен факултет, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен факултет, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация “

Адрес за контакти: ул. Дунав №2, гр. София, п.к. 1000; +359 2/9236527

РЕЗУЛТАТИ:

Куркуминът е полифенолно съединение с добре проучени противовъзпалителни, антиоксидантни и противотуморни ефекти. Те предполагат потенциалното му приложение при редица възпалителни заболявания, вкл. ретинобластом, макулна дегенерация и др. Практическото му приложение е ограничено поради ниската водна разтворимост, ограничена бионаличност и стабилност. С оглед изследване на възможността за подобряване на антиоксидантния ефект в настоящата работа бяха използвани наночастици на базата на полимлечна-полигликолова киселина (PLGA). Те бяха успешно получени по емулсионен метод с помощта на поливинилалкохол като стабилизатор. Куркумин беше натоварен с фективност от 82,5 ± 2,3 %. В резултат наохарактеризиране чрез динамично светлоразсейване се наблюдаваха относително малки по размер наночастици с отрицателен заря и индекс на полидисперсност около 0,2. Инфрачервените спектри показаха включването на куркумин основно във вътрешността благодарение на водородни връзки с карбоксилните групи на PLGA. Сканираща и трансмисионната микроскопия потвърдиха данните за малките размери и тясното разпределение по големина, а така също показаха и сферични частици с гладка повърхност. Ин витро тестовете за антиоксидантна активност (DPPH и ABTS) показаха съпоставима и дори подобрена антиоксидантна активност при по-ниски концентрации на куркумин в натоварените PLGA-наночастици. Забавеното и по-пълно освобождаване на веществото са предпоставка за осъществяване на подобрен терапевтичен ефект благодарение на по-високата фармацевтична наличност. Резултатите от проведеното *ин витро* проучване в човешки кератиноцити демонстрират, че наноразмерните системи приготвени на базата на полимлечна-полигликолова киселина (PLGA) са нетоксични в човешки кератиноцити HaCaT, което ги прави обещаващ носител за доставяне на хидрофобни активни вещества, като куркумин. Освен това се наблюдава повишаване на антиоксидантната активност на куркумин след включването му в предложените наночастици. Получените данни са обещаващи и представляват интерес за по-нататъшни фармакологични и токсикологични

проувания по отношение на клиничното приложение на PLGA-наночастици, натоварени с куркумин, при окислителни увреждания от различен характер.

Научни публикации и прояви:

- Slavkova M., Voycheva C., Popova T., Tzankov B., Tzankova D., Spassova I., Kovacheva D., Stefanova D., Tzankova V., Yoncheva K. Ophthalmic in situ nanocomposite gel for delivery of a hydrophobic antioxidant. 2025, Gels 11(2), 105. https://doi.org/10.3390/gels11020105. **Публикация с импакт фактор** (IF=5.0).
- Slavkova M, Voycheva Ch, Popova T. et al. Preparation of curcumin loaded PLGA nanoparticles and preliminary investigation of the in vitro antioxidant activity. **Кратко-текстова публикация**, Conference book, 14th World meeting on Pharmaceutics, Biopharmacuetics and Pharmaceutical Technology, 2024
- Slavkova M, Voycheva Ch, Popova T. et al. Preparation of curcumin loaded PLGA nanoparticles and preliminary investigation of the in vitro antioxidant activity. **Постерна презентация**, 14th World meeting on Pharmaceutics, Biopharmacuetics and Pharmaceutical Technology, Vienna, Austria, 18-21 March 2024
- Саид А, Стефанова Д, Славкова М. и др. Подобряване на антиоксидантната активност на куркумин чрез натоварване в полимерни наночастици за потенциално очно приложение. „ФармаНова“ - II научна конференция за студенти, докторанти и млади учени, **Подиумен доклад**, София, България, 14 юни 2024.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Drug Technology, Pharmacology and Toxicology

Contract Nr. D-205/03.08.2023 PLGA nanoparticles as a drug delivery system for curcumin – preparation, characterization and investigation of their antioxidant properties

Leading researcher Marta Ivanova Slavkova-Vasileva, PhD

Research team:

- Prof. Nikolay Georgiev Lambov, PhD; MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department “Pharmaceutical technology and biopharmacy”
- Prof. Krassimira Pavlova Yoncheva, PhD; MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department “Pharmaceutical technology and biopharmacy”
- Prof. Virginia Yordanova Tzankova, PhD; MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department “Pharmacology, Pharmacotherapy and toxicology”
- Assoc. Prof. Borislav Stanislavov Tzankov, PhD; MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department “Pharmaceutical technology and biopharmacy”
- Assoc. Prof. Christina Chankova Voycheva, PhD; MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department “Pharmaceutical technology and biopharmacy”
- Assoc. Prof. Denitsa Stefanova Stefanova, PhD; MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department “Pharmacology, Pharmacotherapy and toxicology”
- Assist. Prof. Teodora Metodieva Popova, PhD; MU-Sofia, Faculty of Pharmacy, Department “Pharmaceutical technology and biopharmacy”

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Department “Pharmaceutical technology and biopharmacy”.

RESULTS:

Curcumin is a polyphenol with well established anti-inflammatory, antioxidant and antitumor effects. Therefore, it is espected to be beneficial in the treatment of a number of inflammatory diseases such as retinoblastoma, macular degeneration, etc. However, its practical application is hindered due to the limited aqueous solubility, low bioavailability and stability issues. In order to improve its antioxidant potential, in the current study curcumin was incorporated into

nanoparticles based on poly-lactic-co-glycolic acid (PLGA). The nanoparticles were successfully prepared by emulsion technique with the help of polyvinyl alcohol as stabilizer. Curcumin was loaded with entrapment efficiency 82.5 ± 2.3 %. The dynamic light scattering analysis showed relatively small nanoparticles with negative zeta potential and polydispersity index around 0.2. The infrared spectroscopy data showed that curcumin is entrapped mainly inside the nanoparticles due to hydrogen bonds with the carboxylic groups of the PLGA. Scanning and transmission electron microscopy confirmed the small size and uniform distribution and revealed spherical nanoparticles with smooth surface. In vitro antioxidant activity tests (DPPH and ABTS) showed commensurable and even improved antioxidant activity at lower curcumin concentrations when encapsulate in PLGA-nanoparticles. The delayed and improved release of the drug are a prerequisite for improved therapeutic outcome due to increase pharmaceutical availability. The data of the conducted in vitro cell experiments on human keratinocytes demonstrated that the proposed nanodelivery systems based on PLGA are non-toxic in the HaCaT cell line which makes them a suitable candidate for the delivery of hydrophobic drugs such as curcumin. Furthermore, an increase in the antioxidant activity of curcumin loaded inn the PLGA-nanoparticles was observed as opposed to the free drug. The results of the current study are promising and provoke interest for future pharmacological nad toxicological investigations in the clinical application of curcumin loaded PLGA-nanoparticles in different disease related to oxidative stress.

Scientific publications and presentations:

- Slavkova M., Voycheva C., Popova T., Tzankov B., Tzankova D., Spassova I., Kovacheva D., Stefanova D., Tzankova V., Yoncheva K. Ophthalmic in situ nanocomposite gel for delivery of a hydrophobic antioxidant. 2025, Gels 11(2), 105. https://doi.org/10.3390/gels11020105. **Impact factor publication** (IF=5.0).
- Slavkova M, Voycheva Ch, Popova T. et al. Preparation of curcumin loaded PLGA nanoparticles and preliminary investigation of the in vitro antioxidant activity. **Short paper publication**, Conference book, 14th World meeting on Pharmaceutics, Biopharmacuetics and Pharmaceutical Technology, 2024
- Slavkova M, Voycheva Ch, Popova T. et al. Preparation of curcumin loaded PLGA nanoparticles and preliminary investigation of the in vitro antioxidant activity. **Poster presentation**, 14th World meeting on Pharmaceutics, Biopharmacuetics and Pharmaceutical Technology, Vienna, Austria, 18-21 March 2024
- Said A, Stefanova D, Slavkova M. et al. Improvement of the antioxidant activity of curcumin trough encapsulation in polymeric nanoparticles for potential eye application. "PharmaNova" – II scientific conference for students, PhD students and young scientists, **Oral presentation**. Sofia, Bulgaria, 14 June 2024.

Научно направление: Фармацевтична химия

Договор № Д-206/03.08.2023 г. In silico и in vitro изследване на антихолинестеразната активност на ксантинови производни с доказана МАОВ инхибиторна активност и потенциал за мултитаргетност

Водещ изследовател: гл.асистент Ива Вангелова Вълкова, дтх

Членове на изследователския екип:

- Професор Александър Борисов Златков, дн, Фармацевтичен факултет, катедра „Фармацевтична химия"

- Доцент Явор Иванов Митков, дф, Фармацевтичен факултет, катедра „Фармацевтична химия”
- Валентин Евгениев Карачобанов, Студент, V^{ти}курс, ФN№ 11369, Медицински университет–София, Фармацевтичен факултет,
- Маг. фармацевт Бранимир Александров Златков, външен член, PPD България (Thermo Fisher Scientific)

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен факултет, катедра „Химия“
Адрес за контакти: Фармацевтичен факултет, ул.”Дунав” 2, София 1000, служебен тел. +359 2 9236 599, *мобилен тел. +359 878 916 856*

РЕЗУЛТАТИ:

Болестта на Алцхаймер е заболяване с комплексна патогенеза, за чиято терапия все по-интензивно се търсят лекарствени молекули, способни да повлияват едновременно различни компоненти от болестния механизъм.

Целта на проекта е провеждане на *in silico* анализ на взаимодействията между производни на кофеин-8-α-метил тиогликоловата киселина и ензима ацетилхолинестераза за идентифициране на потенциални съединения-лидери, *in vitro* определяне на афинитетните им константи и термодинамично охарактеризиране на взаимодействието ензим-инхибитор.

Използваните изследователски методи са молекулен докинг и изотермална титрационна калориметрия (ITC). С помощта на първия, са моделирани взаимодействията между тринадесет съединения и аминокиселините в свързващото място на AChE. Установено е, че всички те осъществяват взаимодействия в PAS домейна на ензима, за което има значение присъствието на серен атом в страничната верига на 8-ма позиция. Също така, болшинството производни взаимодействат с Trp86 от анионния домейн, а при четири, са отчетени и взаимодействия в каталитичния център на ензима. При формиране на ензим-инхибиторния комплекс, молекулите, предсказани от докинг симулацията като най-активни, се ориентират с терминалния си фенилов пръстен към вътрешността, а с ксантиновия - към периферията на свързващото място. Техният афинитет към AChE е експериментално определен чрез ITC.

ITC е мощен аналитичен подход, който позволява, в рамките на едно единствено измерване, да се определят афиннитета на инхибитора към ензима Kd, енталпията ΔH и стехиометрията на междумолекулното взаимодействие. Резултатите показват, че две от тестваните съединения проявяват афинитет към AChE в ниския микромоларен диапазон, което ги идентифицира като потенциални съединения-лидери. Процесът е екзотермен и предполага по-голям принос на енталпийните взаимодействия (електростатични, Ван дер Ваалсови и водородни връзки), което се съгласува и с получените от докинга резултати.

Събраните експериментални данни и разработените *in silico* модели могат да бъдат използвани за дизайн на нови съединения и оптимизиране на синтетичния процес.

Научни публикации и прояви:

- Маринова Й., Митков Я., Вълкова И. IN VITRO ИЗСЛЕДВАНЕ НА АФИНИТЕТА НА КСАНТИНОВИ ПРОИЗВОДНИ КЪМ АЦЕТИЛХОЛИНЕСТЕРАЗА ЧРЕЗ ИЗОТЕРМАЛНА ТИТРАЦИОННА КАЛОРИМЕТРИЯ - постер. II Научна конференция за студенти, докторанти и млади учени „ФармаНова“. Фармацевтичен факултет, МУ-София, 14 юни 2024, стр. 68

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmaceutical chemistry
Contract Nr. D-206/03.08.2023 ***In silico*** **and** ***in vitro*** **study of the anticholinesterase activity of xanthine derivatives with proven MAOV inhibitory activity and multitarget potential**
Leading researcher Head assistant Iva Valkova, PhD

Research team:

- Prof. Alexander Borisov Zlatkov, DSci, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmaceutical chemistry
- Assoc. Prof. Yavor Ivanov Mitkov, PhD Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmaceutical chemistry
- Valentin Evgeniev Karachobanov, student, № 11369, MU - Sofia, Faculty of Pharmacy
- MSci. Branimir Alexandrov Zlatkov, PPD Bulgaria (Thermo Fisher Scientific)

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Chemistry"

RESULTS:

Alzheimer's disease (AD) is a condition with a complex pathogenesis and the search of multitarget drugs is of utmost scientific interest.

The aims of project are: 1) to analyse the interactions between caffeine-8-α-methyl thioglycolic acid derivatives and AchE by *in silico* docking in an attempt to identify potential lead compounds and 2) to measure *in vitro* their binding affinities and to characterize the thermodynamics of enzyme-inhibitor interaction by isothermal titration calorimetry (ITC).

Molecular docking was used to model the interactions between AchE and thirteen methylxanthine congeners. They all were found to interact with the aminoacid residuals in the PAS domain of the enzyme' binding site for which the presence of a sulfur atom in the side chain of 8 is important. position. The interactions between thirteen compounds and the amino acids (AA) of the AChE binding site were modeled by molecular docking. It was found that all of them carry out interactions in the PAS domain of the enzyme, for which the presence of a sulfur atom in the side chain at 8^{th} position is important. Also, the majority of derivatives interact with Trp86 from the anionic domain, and four of them are involved in interactions with AA in the catalytic center. In the formation of the enzyme-inhibitory complex, the molecules with thw highest docking scores are oriented with their terminal phenyl ring to the interior, and with the xanthine ring to the periphery of the binding site. Their affinity for AChE has been experimentally determined by ITC.

ITC is a powerful analytical approach that allows, within a single measurement, to determine the inhibition constant Kd, the enthalpy ΔH and the stoichiometry of the interaction. The results showed that two of the tested compounds exhibited an affinity for AChE in the low micromolar range, identifying them as potential leader compounds. The process is exothermic and implies a greater contribution of enthalpy interactions (electrostatic, Van der Waals and hydrogen bonds), which is also consistent with the results obtained from docking.

The experimental data collected and the models developed in silico can be used to design new compounds and optimize the synthetic process.

Scientific publications and presentations:

- Marinova Y., Mitkov Ya., Valkova I. IN VITRO STUDY OF THE AFFINITY OF XANTHINE DERIVATIVES TO ACETYLCHOLINESTERASE BY ISOTERMAL TITRATION CALORIMETRY - poster. II Scientific conference for students, PhD students and young scientists "PharmaNova". Faculty of Pharmacy, MU-Sofia, June 14, 2024, p. 68

Научно направление: Фармацевтична химия

Договор № Д-207/03.08.2023 г. Разработване на процедура за аналитичен контрол на хранителни добавки, съдържащи Cannabidiol

Водещ изследовател: Доцент Иванка Петкова Пенчева – Ел Тиби, дф

Членове на изследователския екип:

- Проф. Лили Пламенова Пейкова, дф, ФФ, Катедра по Фармацевтична химия;
- Гл. ас. Добрина Дончева Цветкова, дф, ФФ, Катедра по Фармацевтична химия;
- Зоя Георгиева Марулева, ФФ, студент

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен Факултет, Катедра по Фармацевтична химия.

Адрес за контакти: ул. Дунав 2, София 1000, сл.тел.: +3592 9236503; GSM: +359 887540805.

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на изследването е свързана със:

1) систематизиране на регулаторните изисквания и контрола на употребата на канабис и Cannabidiol в регламентирани и нелегимни продукти, хранителни добавки и ”нови храни”;

2) разработване на UV-спектрофотометричен метод за идентичност и количествено определяне на Cannabidiol с цел оптимизиране на аналитичния контрол на продукти, които го осъдържат.

Индикациите за употреба на продукти, съдържащи канабиноиди (Marinol, Syndros, Sativex, Cannador, Cesamet) включват болка, мигрена, свързани с рака анорексия и кахексия. Съгласно Регламент 2015/22832283 за ”новите храни” следните продукти от разновидности на *Cannabis sativa L,* които съдържат по-малко от 0.2 % тетрахидроканабинол, не се считат за ”нова храна”: семена; брашно от семена; протеинов прах от семена; масло от семена. Основанията за разработването на продукти, съдържащи CBD като ”нова храна” са свързани с факта, че Cannabidiol проявява противовъзпалителен, антиконвулсивен, аналгетичен, анксиолитичен, антидепресивен, антипсихотичен, антипаркинсонов и невропротективен ефект. Регламент 2015/2283 се отнася за CBD екстракти, синтетични CBD продукти и масло от CBD.

За оценка на надежността UV-спектрофотометричният метод е валидиран чрез изследване на аналитични параметри: линейност, правилност, прецизност, предел на отриваемост (LOD), предел на количествено определяне (LOQ). Линейността е потвърдена чрез правопропоционалната зависимост между абсорбцията и концентрацията в концентрационния обхват: 8.10^{-6} g/ml ÷ $2.25.10^{-5}$ g/ml ($y = 35208.x - 0.0955$; $R^2 = 0.9916$). Точността е представена чрез аналитичния добив (степен на възвръщане): R [%] ± RSD (%): 101.39 % ÷ 102.03 % (80 %); 100.34 % ÷ 100.86 % (100 %); 98.00 % ÷ 101.22 % (120 %). Стойностите на SD и RSD са по-ниски от 1. Повторяемостта е охарактеризирана с SD < 2, RSD < 2, и доверителен интервал: 9.73 mg ÷ 10.13 mg. LOD = $1.45.10^{-6}$ g/ml; LOQ = $4.83.10^{-6}$ g. При валидирането е потвърдено, че UV-спектрофотометричният метод осигурява постигането на приемлива точност и повторяемост в линейния интервал: 8.10^{-6} g/ml ÷ $2.25.10^{-5}$ g/ml.

Научни публикации и прояви:

- Tsvetkova D, Peykova L, Andonova-Dimitrova L, et al. Regulation and control of the use of Cannabis and Cannabidiol in „novel foods”. Pharmacia. 2023;70(4):1385–95. https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e114938
- Peykova L, Tsvetkova D, Andonova L, Pencheva I. Regulation and control of the unregulated use of cannabis and Cannabidiol in „novel foods”. 9th Pharmaceutical Business Forum, Varna, Bulgaria. 20-21 October 2023.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmaceutical chemistry

Contract Nr. D-207/03.08.2023 Development of procedure for analytical control of food supplements containing Cannabidiol

Leading researcher Assoc. Prof. Ivanka Petkova Pencheva – El Tibi, PhD
Research team:

- Prof. Lily Plamenova Peykova L, PhD, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical chemistry;
- Assist. Prof. Dobrina Doncheva Tsvetkova, PhD, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical chemistry;
- Zoya Georgieva Maruleva, Faculty of Pharmacy, student.

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical chemistry
Address for contacts: Dunav str. 2, София 1000, tell: +3592 9236503; GSM: +359 887540805.
RESULTS:

The purpose of the research is related to:
1) systematization of the regulatory requirements and control of cannabis and Cannabidiol use in regulated and illegal products, nutritional supplements and "new foods"; 2) development of a UV-spectrophotometric method for identification and quantification of Cannabidiol for optimizing the analytical control of products that contain it. Indications for the use of products containing cannabinoids (Marinol, Syndros, Sativex, Cannador, Cesamet) include pain, migraine, cancer-related anorexia and cachexia. According to Regulation 2015/22832283 on "novel foods", the following products from varieties of *Cannabis sativa L*, which contain less than 0.2% tetrahydrocannabinol, are not considered "novel foods": seeds; seed flour; seed protein powder; seed oil. The grounds for the development of products containing CBD as a "new food" are related to the fact that Cannabidiol exhibits anti-inflammatory, anticonvulsant, analgesic, anxiolytic, antidepressant, antipsychotic, antiparkinsonian and neuroprotective effects. Regulation 2015/2283 applies to CBD extracts, synthetic CBD products and CBD oil. To assess reliability, the UV-spectrophotometric method was validated by examining analytical parameters: linearity, accuracy, precision, limit of detection (LOD), limit of quantification (LOQ). Linearity was confirmed by the proportional dependence between absorbance and concentration in the concentration range: 8.10^{-6} g/ml ÷ $2.25.10^{-5}$ g/ml ($y = 35208.x - 0.0955$; $R^2 = 0.9916$). Accuracy is represented by the analytical yield (recovery rate): R [%] ± RSD (%): 101.39 % ÷ 102.03 % (80 %); 100.34 % ÷ 100.86 % (100 %); 98.00 % ÷ 101.22 % (120 %). SD and RSD values were less than 1. Repeatability was characterized by SD < 2, RSD < 2, confidence interval: 9.73 mg ÷ 10.13 mg. LOD = $1.45.10^{-6}$ g/ml; LOQ = $4.83.10^{-6}$ g/ml. During the validation, it was confirmed that the UV-spectrophotometric method ensures the achievement of acceptable accuracy and repeatability in the linear interval: 8.10^{-6} g/ml ÷ $2.25.10^{-5}$ g/ml.

Scientific publications and presentations:

- Cannabis and Cannabidiol in „novel foods". Pharmacia. 2023;70(4):1385–95. https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e114938
- Peykova L, Tsvetkova D, Andonova L, Pencheva I. Regulation and control of the unregulated use of cannabis and Cannabidiol in „novel foods". 9th Pharmaceutical Business Forum, Varna, Bulgaria. 20-21 October 2023.

Научно направление: Инфекции. Микробиология

Договор № Д-209/03.08.2023 г. Сравнителни проучвания върху динамиката на разпространение на SARS-CoV-2 при човека и котките в България за периода 2021-2023 год. и определяне ролята на двата гостоприемника в епидемиологията на вируса
Водещ изследовател: гл.ас.д-р Иво Николаев Сираков, доктор

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Таня Василева Стратева, дм- МФ, Катедра по „Медицинска микробиология“
- Доц. Александра Сашова Александрова, дм - МФ, Катедра по „Медицинска микробиология“
- Доц. д-р Николина Велизарова Русенова, двм - ВМФ, ТрУ – Ст.Загора
- Гл. ас. д-р Димитър Васков Бакалов, дм – МФ, Катедра по „Физиология и патофизиология“
- Гл. ас. д-р Зафер Ахмед Сабит, дм – МФ, Катедра по „Физиология и патофизиология“
- Гл. ас. Петя Борисова Станкова, дм - МФ, Катедра по „Медицинска микробиология“
- Гл. ас. д-р Михаил Стоянов Червенков, двм – ФВМ, ЛТУ - София

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по „Медицинска микробиология“
Адрес за контакти: ул.Здраве №2, гр.София 1431, +359 898522822

РЕЗУЛТАТИ:

Официално през 2019 г. от град Ухан се разпространи новият коронавирус SARS-CoV-2. За успешна борба и установяване механизмите на неговата поява от значение е не само разбирането на зоонозния произход на вируса, но и циркулацията му в природата сред чувствителните към него гостоприемници. Също така от значение е установяването и разбирането на връзките на разпространение между тези гостоприемници включително и човека. Във връзка с това си поставихме за цел да сравним вълните на инфекция със SARS-CoV-2 при човека и котките в България. За целта използвахме бази данни за установените положителни случаи на инфекция при човека за страната и София-град, както и резултати от проведени изследвания при котките за периода 06.2021-12.06.2024 г. За установяване цикрулацията на SARS-CoV-2 сред котките изследвахме 415 броя клинични проби посредством разработен от нас PCR и 92 серумни проби посредством ELISA. След проведените изследвания посредством PCR установихме 80 положителни проби, а наличие на антитела показаха 48 серумни проби. Тези резултати, както и данните от разпространението на вируса при човека ни послужиха да анализираме някои фактори отговорни за неговото разпространение. От възможните три варианта при сравнението на вълните на проявление на SARS-COV-2 инфекцията при човека и котките, а именно: припокриване на двете вълни на разпространение, динамиката при котките да следва тази на човека или да я предхожда, от нашите резултати е видно, че са налице първите два варианта. Вторият вариант определя котките като страничен, транзиторен гостоприемник зависим от инфекцията при човека, а първият ги определя като независим гостоприемник заразяващ се под влияние на същите природни фактори определящи циркулацията на вируса при човека. Котките могат да бъдат евентуален източник на вируса в случаите, когато излъчват инфекциозни вирусни частици, съчетано с близък контакт с чувствителен към вируса човек. На популационно ниво, котките най-вероятно, на този етап, за който се отнася проучването, не могат да бъдат резервоар на вируса за човека.

Научни публикации и прояви:

- Sirakov I, Stankova P, Bakalov D, et al. Retrospective Analysis of the Spread of SARS-CoV-2 in the Mediterranean Part of Bulgaria, During the First Wave of the Pandemic. Journal of Pure & Applied Microbiology. 2024 Mar 1;18(1).
- Shishkova K, Sirakova B, Shishkov S, et al**.** A Comparative Analysis of Molecular Biological Methods for the Detection of SARS-CoV-2 and Testing the In Vitro Infectivity of the Virus. Microorganisms. 2024; 12(1):180. https://doi.org/10.3390/microorganisms12010180

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Infections. Microbiology

Contract Nr. D-Д-209/03.08.2023 COMPARATIVE STUDIES ON THE DYNAMICS OF THE SPREAD OF SARS-COV-2 IN HUMANS AND CATS IN BULGARIA FOR THE PERIOD 2021-2023 AND DETERMINING THE ROLE OF THE TWO HOSTS IN THE EPIDEMIOLOGY OF THE VIRUS

Leading researcher. Senior Assist. Prof. Ivo Nikolaev Sirakov, VMD, MBioMed, PhD

Research team:

- Prof. Tanya Vasileva Strateva, MD, PhD - Dept. of Medical Microbiology
- Assoc. Prof. Alexandra Sashova Alexandrova, MBioMed, PhD - Dept. of Medical Microbiology
- Assoc. Prof. Nikolina Velizarova Rusenova, VMD, PhD – FVM, Trakia University, Stara Zagora
- Senior Assist. Prof. Dimitar Vaskov Bakalov, MD, PhD - Dept. of Physiology and Pathophysiology
- Senior Assist. Prof. Zafer Ahmed Sabit, VMD, MBioMed, PhD - Dept. of Physiology and Pathophysiology
- Senior Assist. Prof. Petya Borisova Stankova, MBioMed, PhD - Dept. of Medical Microbiology
- Senior Assist. Prof. Mihail Stoyanov Chervenkov, VMD, PhD – FVM, University of Forestry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Microbiology, 2 Zdrave str., 1431 Sofia

RESULTS:

Officially, in 2019, the novel coronavirus SARS-CoV-2 spread from the city of Wuhan. For a successful fight and understanding of the mechanisms of its emergence, it is important not only to understand the zoonotic origin of the virus but also its circulation in nature among susceptible hosts. Additionally, establishing and understanding the transmission links between these hosts, including humans, is crucial. In this context, we aimed to compare the waves of SARS-CoV-2 infection in humans and cats in Bulgaria. For this purpose, we used databases of confirmed positive cases of human infection for the country and Sofia city, as well as results from studies conducted on cats for the period from June 2021 to June 12, 2024. To establish the circulation of SARS-CoV-2 among cats, we examined 415 clinical samples using a PCR developed by us and 92 serum samples using ELISA. Following the studies conducted via PCR, we identified 80 positive samples, and 48 serum samples showed the presence of antibodies. These results, along with the data on virus spread in humans, helped us analyze some factors responsible for its transmission. Of the possible three scenarios when comparing the waves of SARS-CoV-2 infection in humans and cats, namely: overlapping waves of spread, dynamics in cats following those of humans, or preceding them, our results indicate the presence of the first two scenarios. The second scenario identifies cats as secondary, transient hosts dependent on human infection, while the first scenario identifies them as independent hosts of the virus, infected under the same natural factors that determine virus circulation in humans. The cats can potentially be a source of the virus when they spread infectious viral particles combined with close contact with a person susceptible to the virus. At the population level, cats most likely cannot serve as a reservoir of the virus for humans at this stage of the study.

Scientific publications and presentations:

- Sirakov I, Stankova P, Bakalov D, et al. Retrospective Analysis of the Spread of SARS-CoV-2 in the Mediterranean Part of Bulgaria, During the First Wave of the Pandemic. Journal of Pure & Applied Microbiology. 2024 Mar 1;18(1).

- Shishkova K, Sirakova B, Shishkov S, et al. A Comparative Analysis of Molecular Biological Methods for the Detection of SARS-CoV-2 and Testing the In Vitro Infectivity of the Virus. Microorganisms. 2024; 12(1):180. https://doi.org/10.3390/microorganisms12010180

Научно направление: Инфекции. Микробиология

Договор № Д-210/03.08.2023 г. Проучване на продуциращи широкоспектърни бета-лактамази и карбапенемази изолати от разред Enterobacterales и асоциация на гените, кодиращи тези ензими с мобилни генетични елементи - интегрони, транспозони и плазмиди

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

Членове на изследователския екип:

- Асистент Петя Борисова Станкова, дм, МУ, МФ-София, дм, Катедра Медицинска Микробиология,
- Проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, МУ-Варна, дм, Кат микробиология, УМБАЛ "Света Марина" Варна
- Д-р Георги Руменов Димитров, МУ, МФ-София, Катедра медицинска Микробиология
- Калина Йонкова Михова, МУ-София, Център по молекулна медицина, Катедра медицинска химия и биохимия
- Проф. д-р Людмила Боянова Георгиева, дмн, МУ, МФ-София, Катедра Медицинска Микробиология

Базова организация: МУ–София, Медицински факултет, Катедра по медицинска микробиология

Адрес за контакти: Катедра по медицинска микробиология, Медицински факултет при МУ-София, бул. Г Софийски 1, София- 1431

РЕЗУЛТАТИ:

Настоящото изследване имаше за цел да събере и генетично характеризира карбапенем-резистентни изолати, изолирани в в София и Варна, България. Клоналната свързаност на изолатите беше проучена с RAPD и MLST. Беше определена антимикробната чувствителност чрез дисково-дифузионен метод и чрез определяне на МПК. Карбапенемазите, ESBLs и *mgrB* бяха изследвани чрез PCR и секвениране, плазмидите чрез репликонно типиране и 16S rRNA метилтрансферази с PCRs. Педесет и пет карбапенем резистентни изолата бяха колекционирани за период от осем месеца – 2023-2024г,вкл 15 резистентни на colistin и карбапенем изолати. Във Варна беше установено доминиране на NDM-1 произвеждащите *K pneumoniae,* общо те представляваха 44% от изолатите. Те се произвеждаха от клоновете – ST11(18 изолата). Беше установена пълна промяна в спектъра на карбапенемазите в София. $bla_{\text{NDM-5}}$ беше единственият вариант на NDM и винаги се комбинираше с $bla_{\text{OXA-232}}$. Съвместното съществуване на $bla_{\text{OXA-232}}$ и $bla_{\text{NDM-5}}$ се наблюдаваше в 27% 15/55, вкл всичките 10 резистентни на colistin и карбапенем изолати *K. pneumoniae* в София. Всички $bla_{\text{OXA-232}}$ и $bla_{\text{NDM-5}}$ положителни изолати принадлежаха към ST6260 (ST101-подобен) MLST тип. Те показаха голяма вариабилност на *mgrB*. В допълнение, наблюдавахме $bla_{\text{OXA-232}}$ ST14 изолати и четири KPC-2, произвеждащи ST101, ST16, ST258 (София) изолати. За Варна $bla_{\text{KPC-2}}$ положителните принадлежаха на ST15(7) и ST35(1)клоновете. Изолатите бяха с множествена резистентност, само към cefiderocol и colistin чувствителността беше висока 91% и 72% съответно. Резистентните на colistin и

карбапенем изолати бяха чувствителни само към cefiderocol за *bla*$_{NDM-5}$ и *bla*$_{OXA-232}$ положителни изолати и към cefiderocol и ceftazidime/avibactam за *bla*$_{OXA-232}$ или *bla*$_{KPC-2}$ положителни. Чувствителността към cefiderocol в настоящето проучване е значително по-висока от предходно такова за изолати *K pneumoniae* от периода 2018/2019г. Всички *bla*$_{OXA-232}$ положителни произвеждаха rmtB метилаза и тип colE репликон. Изключително ограниченият избор на подходящо лечение за пациенти, заразени с такива изолати и по-бързото им разпространение подчертават необходимостта от спешни мерки за овладяване на тази ситуация.

Научни публикации и прояви:

- Markovska R, Stankova P, Popivanov G, Gergova, I.; Mihova K, Mutafchiyski V, Boyanova L. Emergence of *bla*$_{NDM-5}$ and *bla*$_{OXA-232}$ Positive Colistin- and Carbapenem- Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Bulgarian Hospital. ***Antibiotics*** *(Basel)*2024, 13, 677 (IF$_{2023}$ – 4.3)
- Markovska R, Stankova P, Stoeva T, Keuleyan E, Mihova K, Boyanova L. In Vitro Antimicrobial Activity of Five Newly Approved Antibiotics against Carbapenemase-Producing Enterobacteria-A Pilot Study in Bulgaria. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(1):81. Published 2024 Jan 15. doi:10.3390/antibiotics13010081 (IF$_{2023}$ – 4.3)

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Infection. Microbiology

Contract Nr. D-210/03.08.2023 Study of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing isolates from the Enterobacterales order and association of the genes encoding these enzymes with mobile genetic elements - integrons, transposons and plasmids

Leading researcher Prof. Dr. Rumyana Donkova Markovska-Davidkova, PhD

Research team:

- Prof. Dr. Rumyana Donkova Markovska-Davidkova, MD,PhD; MU, MF-Sofia, Department of Medical Microbiology
- Assistant Petya Borisova Stankova,PhD; MU, MF-Sofia, MD Department of Medical Microbiology
- Prof. Dr. Temenuga Zhekova Stoeva, PhD; MU-Varna, Department of Microbiology, "Sveta Marina" UMBAL Varna
- Dr. Georgi Rumenov Dimitrov, MU, MF-Sofia, Department of Medical Microbiology
- Kalina Yonkova Mihova, MU-Sofia, Center for Molecular Medicine, Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Prof. Dr. Lyudmila Boyanova Georgieva, MD, DSc; MU, MF-Sofia, Department of Medical Microbiology

Organization unit: MU-Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology

RESULTS:

The present study aimed to collect and genetically investigated carbapenem-resistant isolates isolated in Sofia and Varna, Bulgaria. The clonal relatedness of the isolates was studied by RAPD and MLST. Antimicrobial susceptibility was determined by disk diffusion method and by determination of MIC. Carbapenemases, ESBLs and mgrB were investigated by PCR and sequencing, plasmid by replicon typing and 16S rRNA methyltransferase by PCRs. Fifty-five carbapenem-resistant isolates were collected for the period of eight months - 2023-2024, incl. 15 colistin- and carbapenem-resistant isolates. In Varna, a predominance of NDM-1 producing K pneumoniae was found, in total they represent 44% of the isolates. They are produced by the specific clone - ST11 (15 isolates). A complete change in the spectrum of carbapenemases was found in

Sofia. *bla*$_{NDM-5}$ was the only NDM variant and was always combined with *bla*$_{OXA-232}$. Coexistence of *bla*$_{OXA-232}$ and blaNDM-5 was observed in 27% 15/55, including all 10 colistin- and carbapenem-resistant *K. pneumoniae* isolates in Sofia. All *bla*$_{OXA-232}$ and *bla*$_{NDM-5}$ positive isolates belonged to the ST6260 (ST101-like) MLST type. They show great *mgrB* variability. In addition, we observed *bla*$_{OXA-232}$ ST14 isolates and four KPC-2 producing ST101,ST16,ST258 (Sofia) isolates. For Varna *bla*$_{KPC-2}$ the positive affiliations of the ST15(7) and ST35(1) branches. Isolates were multiple resistant, only to cefiderocol and colistin the susceptibility was high 91% and 72% respectively. Colistin- and carbapenem-resistant isolates were susceptible only to cefiderocol for *bla*$_{NDM-5}$ and *bla*$_{OXA-232}$ positive isolates and to cefiderocol and ceftazidime/avibactam for *bla*$_{OXA-232}$ or *bla*$_{KPC-2}$ positive. Susceptibility to cefiderocol in the present study was significantly higher than a previous one for *K pneumoniae* isolates from the period 2018/2019. All *bla*$_{OXA-232}$ positives produced rmtB methylase and colE type replicon. Extremely limited choice of appropriate treatment for patients infected with such isolation and their rapid spread highlight the need for urgent measures to control this situation.

Scientific publications and presentations:

- Markovska R, Stankova P, Popivanov G, Gergova, I.; Mihova K, Mutafchiyski V, Boyanova L. Emergence of *bla*$_{NDM-5}$ and *bla*$_{OXA-232}$ Positive Colistin- and Carbapenem- Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Bulgarian Hospital. ***Antibiotics*** *(Basel)*2024, 13, 677 (IF$_{2023}$ – 4.3)
- Markovska R, Stankova P, Stoeva T, Keuleyan E, Mihova K, Boyanova L. In Vitro Antimicrobial Activity of Five Newly Approved Antibiotics against Carbapenemase-Producing Enterobacteria-A Pilot Study in Bulgaria. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(1):81. Published 2024 Jan 15. doi:10.3390/antibiotics13010081 (IF$_{2023}$ – 4.3)

Научно направление: Консервативно зъболечение и ендодонтия

Договор № Д-211/03.08.2023 г. Изследване на химичното взаимодействие на функционални мономери, влизащи в състава на съвременни адхезивни системи с частици хидроксилапатит

Водещ изследовател: Главен асистент, д-р Васил Петров Калчинов, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Севда Михайлова Янчева, дм -ФДМ, Катедра Консервативно зъболечение
- Проф. д-р Радосвета Иванова Василева, дм -ФДМ, Катедра Консервативно зъболечение
- Гл.ас Костадинка Андонова Сезанова, доктор по химия -БАН, И-т по обща и неорганична химия

Базова организация: МУ - София, ФДМ, Катедра Консервативно зъболечение
Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел +359 898764795
РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Да се изследва химичното взаимодействие на функционални киселинни мономери 4-МЕТА и 12-MDCP с частици хидроксилапатит (HA) с оглед изясняване влиянието на pH в устната кухина върху здравината на адхезивната връзка между тях.

Методи: Хидроксиапатитът е получен по метод на продължително утаяване и последващо температурно третиране при 65 и 1000ºC (образци HA65 и HA1000). Взаимодействието между HA65 и HA1000 с двата мономера е изследвано чрез хетерогенен контакт при вариране времето на контакт и оборотите на разбъркване. Разтворимостта на чист HA65 и

материал, получен след 24 часово взаимодействие с 4-МЕТА (образец (НА65-4МЕТА)$_{24}$) е изследвана в дестилирана вода (pH 6.36) и 0.1 М млечна киселина (pH 4.5). Разтворът на млечна киселина (ЛА) имитира състоянието в устната кухина при бактериално разлагане на захари. За охрактеризиране на всички получени материали са приложени следните методи: химичен анализ, рентгенофазов анализ, нискотемпературна абсорбция за определяне специфична повърхност, ЯМР спектроскопия в твърда фаза.

Резултати: Резултатите показват, че по химичен състав, кристалност и размер на частиците НА65 е по-близо до естествения зъбен емайл и дентин и може да служи като приближен техен модел. НА1000 е аналог на НА керамика. От изследване на взаимодействието между двата материала с киселинните мономери се вижда, че НА65 е по-реактивоспособен. По-голяма адсорбция на мономерите се осъществява върху емайло/дентиноподобен НА(НА65), отколкото върху НА керамика (НА1000). Изследването на разтворимостта показва, че емайло/дентиноподобният НА е по-разтворим в 0.1 М ЛА, отколкото във вода и е по-разтворим от абсорбиралия 4-МЕТА образец (НА65-4МЕТА)$_{24}$. Разтворимостта на последния е еднаква в двете среди, но количеството свободни Ca^{2+} йони в 0.1 М ЛА показва комплексообразуване между Ca^{2+} и отделения в разтвора 4-МЕТА, което е индикация за разрушаващата се адхезивна връзка.

Изводи: На базата на получените лабораторни изследвания, може да се предположи, че обработените с 4-МЕТА минерални повърхности са по устойчиви на разтваряне в кисела среда, но все пак при силно киселинна среда адхезивната връзка може да се разруши и да се развие вторичен кариес.

Научни публикации и прояви:

- Kalchinov V., Yantcheva S., Vasileva R., et al. Clinical aspects of the dental adhesives. Medinform 2024;11 (2): 1925-1932
- Sezanova K., Kalchinov V., Shestakova P., et al. Solubility of hydroxyapatite and its derivates with 4-Methacryloxyethyl trimellitic anhydride in water and lactic acid. Постерна сесия, честване на 100 годишнина на Катедра Аналитична химия, Факултет по химия и фармация, СУ „ Св. Климент Охридски", 3-4.10.2024 г 39 -39стр.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Conservative dentistry and endodontics

Contract Nr. D-211/03.08.2023 Investigation of chemical interaction between functional monomers which are contained in modern adhesive systems and particles hydroxyapatite

Leading researcher: Chief. Assist. Prof. Vasil Petrov Kalchinov, DDM, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Sevda Mihailova Yantcheva, DDM, PhD, FDM- Dept. of Conservative dentistry
- Prof. Radosveta Ivanova Vasileva, DDM, PhD, FDM -Dept. of Conservative dentistry
- Assist.Prof. Kostadinka Andonova Sezanova, PhD -Bulgarian Academy of Sciences, Institute of General and Inorganic Chemistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department Conservative dentistry, St. George Sofiyski Str.1, 1431 Sofia

RESULTS:

Aim: To investigate the chemical interaction of the functional acid monomers 4-META and 12-MDCP with hydroxylapatite (HA) particles to clarify the influence of pH in the oral cavity on the strength of the adhesive bond between them.

Methods: Hydroxyapatite was obtained by prolonged precipitation method and subsequent temperature treatment at 65 and 1000°C (samples HA65 and HA1000). The interaction between HA65 and HA1000 with the two monomers was studied by heterogeneous contact at different interaction times and stirring speeds. The solubility of pure HA65 and material obtained after 24 hours of interaction with 4-META (sample $(HA65\text{-}4META)_{24}$) was studied in distilled water (pH 6.36) and 0.1 M lactic acid (pH 4.5). The lactic acid (LA) solution mimics the conditions in the oral cavity during the bacterial decomposition of sugars. The following methods were applied to characterize all the obtained materials: chemical analysis, X-ray phase analysis, low-temperature absorption for determining the specific surface area, solid-state NMR spectroscopy.
Results: The results show that in terms of chemical composition, crystallinity and particle size, HA65 is close to natural dental enamel and dentin and can serve as an approximate model for them. HA1000 is an analogue of HA ceramics. The study of the interaction between the two materials with acid monomers shows that HA65 is more reactive. The greater adsorption of monomers occurs on enamel/dentin-like HA (HA65) than on HA ceramics (HA1000). The solubility study showed that the enamel/dentin-like HA was more soluble in 0.1 M LA than in water and was more soluble than the absorbed 4-META sample $(HA65\text{-}4META)_{24}$. The solubility of the latter was the same in both media, but the amount of free Ca^{2+} ions in 0.1 M LA showed complexation between Ca^{2+} and the release of 4-META into the solution, which is an indication of the breaking down of the adhesive bond.
Conclusions: Based on the laboratory studies obtained, it can be assumed that the mineral surfaces treated with 4-META are resistant to dissolution in an acidic environment, but still in a strongly acidic environment the adhesive bond can be broken and secondary caries can develop.
Scientific publications and presentations:

- Kalchinov V., Yantcheva S., Vasileva R., et al. Clinical aspects of the dental adhesives. Medinform 2024;11 (2): 1925-1932
- Sezanova K., Kalchinov V., Shestakova P., et al. Solubility of hydroxyapatite and its derivates with 4-Methacryloxyethyl trimellitic anhydride in water and lactic acid. Poster presentation of 100th Anniversary of the Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry and Pharmacy, Sofia University "St. Kliment Ohridski", 3-4.10.2024 year, 39-39 p.

Научно направление: Технология на лекарствата

Договор № Д-212/03.08.2023 г. ПОДОБРЯВАНЕ НА РАЗТВОРИМОСТТА НА ХИДРОФОБНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ВЕЩЕСТВА ЧРЕЗ КОМПЛЕКСООБРАЗУВАНЕ С ХИДРОКСИПРОПИЛ-БЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИН

Водещ изследовател: проф. Красимира Павлова Йончева, дф, дфн

Членове на изследователския екип:

- Проф. Виржиния Йорданова Цанкова, дф; Фармацевтичен факултет, Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология"
- Доц. Йордан Иванов Йорданов, дф; Фармацевтичен факултет, Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология"
- Ас. Любомира Стефанова Радева; Фармацевтичен факултет, Катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация"

Базова организация: МУ - София, Фармацевтичен факултет, Катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация"

Адрес за контакти: ул. „Дунав“ №2, София, 1000, тел. +359 29236525
РЕЗУЛТАТИ:

Включването на хидрофобни лекарствени вещества в циклодекстринови комплекси е подходяща стратегия за повишаване на тяхната разтворимост, приложение и терапевтични ефекти. Бензокаинът е локален анестетик с антибактериални свойства, но слабата му водоразтворимост (400 mg/L) възпрепятства терапевтичната активност. В настоящото проучване са приложени два метода (изпаряване на разтворителя и филм-хидратиращ метод) за включване на бензокаин в хидроксипропил-β-циклодекстрин комплекс (съотношение 1:3). Установено бе, че методът на изпаряване на разтворителя осигурява по-висока степен на включване на бензокаина в комплекс в сравнение с филм-хидратиращия метод. Полученият комплекс бе формулиран в хидрофилен наногел, изграден от хитозан и албумин. Ефективността на енкапсулиране обаче бе ниска (40 %), което налага по-нататъшни изследвания за оптимизиране на методиката. Изследвана бе и възможността за включване на ресвератрол (водоразтворимост 0.05 mg/mL) в подобен комплекс. Отчитайки сравнителните резултати с бензокаин, ресвератролът бе включен в циклодекстринов комплекс чрез метода на изпаряване на разтворителя. Установено бе, че оптималното съотношение между веществото и циклодекстрина е 1:10. Различните стойности за оптимално съотношение на веществата и хидроксипропил-β-циклодекстрина най-вероятно се дължат на по-изразената хидрофобност на ресвератрола в сравнение с тази на бензокаина. ИЧ-спектроскопия, рентгенов анализ и диференциална сканираща калориметрия потвърдиха успешното включване на ресвератрол в комплекс. Проведен бе тест с надраскване върху монослой от миши фибробласти (L929), който показа тенденция за подобряване на ефекта на ранозаздравяване на ресвератрол след включването му в комплекс. Като следващ етап, комплексът беше включен в хидрогел, формиран от Pluronic F127. Установено бе, че получената хидрогелна форма осигурява подходящи за дермално приложение свойства (пенетрация и разстилане) и подходящ профил на освобождаване на веществото. В заключение, хидрогелната форма, натоварена с хидроксипропил-β-циклодекстринов комплекс на ресвератрол, е обещаваща локална форма за по-нататъшни изследвания, насочени към терапии, свързани с лечение на рани.

Научни публикации и прояви:

- Radeva L, Yoncheva K. Two strategies for increasing the aqueous solubility of benzocaine for improvement of its topical effects. Proceedings of 14th World Meeting on Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology. Vienna, 18-21 March 2024. (Short paper)
- Radeva L, Yordanov Y, Spassova I, et al. Incorporation of resveratrol-hydroxypropyl-β-cyclodextrin complexes into hydrogel formulation for wound treatment. Gels. 2024;10(5):346.
- Radeva L, Yoncheva K. Resveratrol - a promising therapeutic agent with problematic properties. Pharmaceutics 2025, 17: 134.
- Радева Л, Йорданов Й, Цанкова В, и др. Стратегия за подобряване на ранозаздравяващото действие на ресвератрол чрез комплексообразуване с циклодекстрин и формулиране в хидрогел. 15-та научна сесия „Младите учени в света на полимерите“. Институт по полимери на БАН, София, България. 06 юни 2024. 13.
- Ранчева В, Радева Л, Йончева К. Разработване на композитни наногелни частици за доставяне на ресвератрол. II Научна конференция за студенти, докторанти и млади учени „ФармаНова“. Фармацевтичен факултет, МУ-София, България. 14 юни 2024. 64.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Drug Technology

Contract Nr. D-212/03.08.2023 IMPROVEMENT OF SOLUBILITY OF HYDROPHOBIC DRUGS BY COMPLEXATION WITH HYDROXYPROPYL-B-CYCLODEXTRIN

Leading researcher Prof. Krassimira PavlovaYoncheva, PhD, DSc

Research team:

- Prof. Virginia Yordanova Tzankova, PhD – Dept. of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology
- Assoc. Prof. Yordan Ivanov Yordanov, PhD, Dept. of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology
- Assist. Prof. Lyubomira Stefanova Radeva – Dept. of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics

Organization unit: Medical University of Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, 2 Dunav Str., 1000 Sofia

RESULTS:

Developing complexes between cyclodextrins and hydrophobic drugs is an appropriate strategy for increasing their solubility and enhancing their application and therapeutic effects. Benzocaine is a local anesthetic with antibacterial effects. However, its low solubility in water (approximately 400 mg/L) hinders its bioavailability and therapeutic activity. Thus, complexes between benzocaine and hydroxypropyl-β-cyclodextrin at a ratio 1:3, were developed by two methods, namely solvent evaporation and film hydration. It was found that higher inclusion of the drug into the complex was achieved via solvent evaporation method compared to the film hydration. The developed complex was formulated in hydrophilic nanogel based on chitosan and albumin. The encapsulation of the complex into the nanogel was low (40 %) that requires further optimization of the procedure. The possibility to include resveratrol (0.05 mg/mL) in the same type of complex was also examined. Considering the comparative results with benzocaine, resveratrol was incorporated into the cyclodextrin complex by the solvent evaporation method. It was found that the optimal ratio between the substance and the cyclodextrin was 1:10. The different values for the optimal ratios of both drugs and hydroxypropyl-β-cyclodextrin are probably due to the higher hydrophobicity of resveratrol compared to that of benzocaine. IR-spectroscopy, X-ray analysis and differential scanning calorimetry confirmed the successful complexation of resveratrol. The scratch test performed on mouse fibroblast (L929) monolayer showed a tendency for improvement of wound healing effect of resveratrol after its complexation. Further, the complex was incorporated into a hydrogel based on Pluronic F127. The resulting hydrogel possessed appropriate properties (penetration and spreading) for topical application and a suitable drug release profile. In conclusion, the hydrogel formulation loaded with hydroxypropyl-β-cyclodextrin complex of resveratrol is a promising topical formulation for further research related to wound healing therapies.

Scientific publications and presentations:

- Radeva L, Kamenova K, Petrov P.D, et al. Two strategies for increasing the aqueous solubility of benzocaine for improvement of its topical effects, Proceeding of 14th World Meeting on Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology. Vienna, 18-21 March 2024. (short paper)
- Radeva L, Yordanov Y, Spassova I, et al. Incorporation of Resveratrol-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Complexes into Hydrogel Formulation for Wound Treatment. Gels. 2024;10(5):346.
- Radeva L, Yoncheva K. Resveratrol - a promising therapeutic agent with problematic properties. Pharmaceutics 2025, 17: 134.
- Radeva L, Yordanov Y, Tzankova V, et al. Strategy for improving the wound healing effect of resveratrol via complexation with cyclodextrin and further incorporation in hydrogel. 15th Scientific Session „Young researchers in the world of polymers". Sofia, Bulgaria. 06 June 2024. p. 13.

- Rancheva V, Radeva L, Yoncheva K. Developing of composite nanogel particles for delivery of resveratrol. 2nd Scientific Conference for Students, PhD Students and Young Researchers “PharmaNova”. Sofia, Bulgaria. 14 June 2024. p. 64.

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ 2023

Научно направление: Пародонтология; Обществено дентално здраве.

Договор № Д-162/03.08.2023 г. Проучване влиянието на психо-емоционалния стрес върху тежестта на пародонтита

Водещ изследовател: Доц. д-р Величка Теодосиева Досева-Панова, дм

Членове на изследователския екип:
- Проф. д-р Антоанета Митева Млъчкова, дм – ФДМ, Катедра по пародонтология
- Ас. д-р Димитър Владимиров Димитров – ФДМ, Катедра по пародонтология
- Ас. д-р Марина Валериева Митева – МФ, Катедра по медицинска химия и биохимия

Базова организация: МУ - София, ФДМ, Катедра по пародонтология
Адрес за контакти: бул. „Св. Георги Софийски“ 1, София 1431, тел. +359 2 954 12 32

РЕЗУЛТАТИ:

Психо-емоционалният стрес и пародонталните заболявания са взаимосвързани чрез сложни механизми между нервната, ендокринната и имунната системи. Настоящото изследване анализира влиянието на стреса върху тежестта на пародонтита.

В проучването са включени 67 пациенти с пародонтит, разделени в 2 групи: 32 - с лек/умерен пародонтит (I/II стадий) и 35 - с тежък пародонтит (III/IV стадий). Пациентите с рисков клас B са 34, а тези с рисков клас C – 33. Проведена е клинична диагностика с параметри за хигиенен, гингивален и пародонтален статус (FMPS, FMBS, PPD, CAL, BoP). Чрез ELISA са измерени концентрациите на слюнчените биомаркери – алфа амилаза, хромогранин A, интерлевкин-1β и интерлевкин-6. Използван е Brief-COPE въпросник за оценка на стратегиите за справяне със стреса.

Резултатите от изследването демонстрираха статистически значими по-високи концентрации на хромогранин A и интерлевкин-1β при пациентите с III/IV стадий пародонтит в сравнение с групата пациенти с I/II стадий ($p < 0.05$), което е показателно за по-високата активност на симпатиковата нервна система и по-силно изразения инфламаторен отговор. Продължителната активация на СНС, която може да се дължи на хроничен стрес в ежедневието, предизвиква увеличено освобождаване на CgA и sAA и може да доведе до увеличено производство на про-възпалителни цитокини, като IL-1β и IL-6, които играят централна роля в деструктивните процеси при пародонтит. Анализът на стратегиите за справяне със стреса показа, че неадаптивни подходи, като „изпускане на емоциите“, „отричане“ и „избягващо“ управление на стреса, са свързани с клинични показатели за тежка пародонтална деструкция, докато конструктивни стратегии, като „проблемно-ориентирано“ управление, „планиране“ и „активно справяне“, се асоциират с плитки пародонтални джобове PPD=4-5 mm и нива на загуба на прикрепване CAL=3-4 mm, характерни за II стадий пародонтит.

Изследването подчертава значението на модулацията на стреса и насърчаването на адаптивни стратегии за справяне като ключова част от лечението на пародонтита. Това може да допринесе за ограничаване на прогресията на заболяването и подобряване на терапевтичните резултати.

Научни публикации и прояви:

- Dimitrov D, Mlachkova A, Miteva M, Parvanov D, Dosseva-Panova V. Impact of Sympathetic Nervous System Activation and Inflammatory Response on Periodontitis Severity. *Immuno*. 2025; 5(2):22. https://doi.org/10.3390/immuno5020022
- Dimitrov D, Dosseva-Panova V, Georgiev P, Mlachkova A. Periodontitis as socially significant disease influenced by stress and smoking. “50 Years of Medical Education and Science in Pleven” Pleven, Bulgaria. 01-03 November 2024. 368 p. Oral presentation

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Periodontology. Public Dental Health.
Contract Nr. D-162/03.08.2023 Exploring the Impact of Psycho-Emotional Stress on the Periodontitis Severity
Leading researcher: Assoc. Prof. Velitchka Teodosieva Dosseva-Panova, DMD, PhD
Research team:

- Prof. Antoaneta Miteva Mlachkova, DMD, PhD - Department of Periodontology
- Assist. Prof. Dimitar Vladimirov Dimitrov, DMD - Department of Periodontology
- Assist. Prof. Marina Valerieva Miteva, DMD - Department of Medical chemistry and biochemistry

Organization unit: MU - Sofia, MU - Sofia, FDM, Department of Periodontology
Contact address : St. George Sofiyski 1 Str., Sofia 1431, phone: +359 2 954 12 32
RESULTS:

Psycho-emotional stress and periodontal diseases are connected through complex mechanisms involving the nervous, endocrine and immune systems. This study examines the impact of stress on the severity of periodontitis.

The study included 67 patients with periodontitis, divided into two groups: 32 - with periodontitis Stage I/II and 35 - with periodontitis (Stage III/IV). Patients with grade B were 34, while those with grade C - 33. Clinical diagnostic was performed, assessing hygiene, gingival and periodontal status parameters (FMPS, FMBS, PPD, CAL, BoP). Salivary biomarker concentrations of alpha-amylase, chromogranin A, interleukin-1β and interleukin-6 were measured using ELISA method. The Brief-COPE questionnaire was used to evaluate patients' stress-coping strategies.

The results revealed statistically significantly higher levels of chromogranin A and interleukin-1β in patients with Stage III/IV periodontitis compared to those with Stage I/II ($p < 0.05$), indicating increased sympathetic nervous system (SNS) activity and a stronger inflammatory response. Prolonged SNS activation, potentially due to chronic daily stress, triggers the release of CgA and sAA, leading to elevated production of pro-inflammatory cytokines such as IL-1β and IL-6, which play a central role in the destructive processes of periodontitis. Analysis of stress-coping strategies showed that maladaptive approaches, such as Venting, Denial and Avoidant coping were associated with severe periodontal destruction, while constructive strategies like Problem-focused coping, Planning and Active coping correlated with shallower periodontal pockets (PPD=4-5 mm) and attachment loss levels (CAL=3-4 mm), related to periodontitis stage II.

The study highlights the significance of stress modulation and promoting adaptive coping strategies as an integral part of periodontal treatment. This approach may contribute to slowing the disease progression and improving the treatment outcomes.

Scientific publications and presentations:

- Dimitrov D, Mlachkova A, Miteva M, Parvanov D, Dosseva-Panova V. Impact of Sympathetic Nervous System Activation and Inflammatory Response on Periodontitis Severity. *Immuno*. 2025; 5(2):22. https://doi.org/10.3390/immuno5020022
- Dimitrov D, Dosseva-Panova V, Georgiev P, Mlachkova A. Periodontitis as socially significant disease influenced by stress and smoking. “50 Years of Medical Education and Science in Pleven” Pleven, Bulgaria. 01-03 November 2024. 368 p. Oral presentation

Научно направление: Протетична дентална медицина

Договор № Д-163/03.08.2023 г. Армиране на материали за предварителни конструкции – експериментално проучване

Водещ изследовател: Професор д-р Мариана Йорданова Димова-Габровска, доктор, дмн

Членове на изследователския екип:

- Асистент д-р Стефан Бойков Рангелов, доктор, ФДМ, Катедра ПДМ
- Главен асистент д-р Ива Костадинова Танева, доктор, ФДМ, Катедра ПДМ
- Доцент д-р Николай Асенов Апостолов, доктор, ФДМ, Катедра ПДМ
- Доцент д-р Ангела Здравкова Гусийска, доктор, ФДМ, Катедра КЗ
- Доцент д-р Елисавета Георгиева Кирилова, доктор, БАН, И-т по инженерна химия
- Професор д-р Тодор Цонков Узунов, доктор, ФДМ, Катедра ПДМ

Базова организация: МУ - София, ФДМ, Катедра ПДМ

Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1А, София, 1431, +359883345485

РЕЗУЛТАТИ:

Загубата на зъби или на значителна част от твърдите зъбни тъкани, в резултат на зъбния кариес и неговите усложнения, периодонтални проблеми или травматизъм, все още е проблем със значение за ежедневната клинична практика. Решение при множество от тези заболявания е провеждане на протетично лечение с неснемаеми протезни конструкции.

В множество случаи, преди окончателното протезиране се налага периодът на временно протезиране да е по-дълъг, като част от лечебен план. Това пък налага предварителните конструкции да са сигурни и пълноценно функциониращи през целия период на ползването им.

Целта на изследването е да се подложат на сравнителен анализ физико-механичните характеристики на съвременни материали за предварителни неснемаеми протезни конструкции (ПНПК), с и без армиращи нишки.

За изпълнение на целта е създаден прибор за изработване на опитни тела от материали за предварително зъбно протезиране с или без армираща нишка и изследвани са 1260 опитни тела по метода на три-точков тест.

Получената информация за стойностите на якост на огъване, модул на еластичност и максимална сила преди фрактуриране е обработенена статистически посредством регресионен анализ, Т-тестване и анализ на главните компоненти.

Резултатите от изследванията показват превъзходните механични качества на предварителните материали и конструкции, изработени по субтрактивна дигитална методика и че, тези, изработени по адитивна технология могат да повишат механичните си качества, посредством армиране.

Научни публикации и прояви:

- Dimova_Gabrovska, M., S. Rangelov. Device for the manufacture of experimental bodies from polymer materials for crowns and veneers with the possibility of reinforcement. Xth International Conference of Yung Scientist -Plovdiv 2024, 20-23 June 2024, Poster.
  Rangelov, St., M. Dimova_Gabrovska, et al. Principal component analysis for study of mechanical characteristics of polymer dental composites for preliminary non-removable prosthetics with reinforcing threads and glass fibers. Presented at: 1st Seminar on Investigations and Modeling of Nanocomposites Structures; 2023 Apr 25; Sofia, Bulgaria. Hosted by: Institute of Chemical Engineering of Bulgarian Academy of Sciences.
- Dimova-Gabrovska M, Rangelov S, Kirilova E, Kirilov K. Physico-mechanical characteristics of materials and methods for provisional non-removable prosthetic constructions - Part 1. Contemp Lit Rev. Bulg Chem Commun. 2023;55(3):321-7. DOI: 10.34049/bcc.55.3.SIMNS01.

- Rangelov S, Dimova-Gabrovska M, Kirilova E, Kirilov K. Strength qualities of test specimens of materials for preliminary non-removable prosthetic constructions - Part 2. Principal component analysis. Bulg Chem Commun. 2023;55(3):328-34. DOI: 10.34049/bcc.55.3.SIMNS02.
- Dimova-Gabrovska M, Taneva I, Rangelov S. Necessity of preliminary constructions in fixed prosthodontics – historical analysis. kij [Internet]. 2023 Dec 10;61(4):605-10. Available from: https://ikm.mk/ojs/index.php/kij/article/view/6460
- Dimova-Gabrovska M, Uzunov T, Gusiyska A, Shopova D, Taneva I, Gerdzhikov I, Rangelov S. Exploring flexural strength variation in polymeric materials for provisional fixed prosthetic structures: Comparative analysis with and without reinforcement through laboratory experimentation and statistical evaluation. Appl Sci. 2024;14(9):3923. https://doi.org/10.3390/app14093923
- Dimova_Gabrovska, M., S. Rangelov. Contemporary possibilities for long-term preliminary bridge prosthesis – clinical approval. Jof IMAB, 2025; 1, (Print), под печат.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Prosthetic dentistry
Contract Nr. D-163/03.08.2023 REINFORCEMENT OF MATERIALS FOR PRELIMINARY CONSTRUCTIONS – EXPERIMENTAL STUDY
Leading researcher Prof. Dr. Mariana Yordanova Dimova-Gabrovska, PhD, DSc
Research team:

- Assist. Prof. Dr. Stefan Boykov Rangelov, PhD, FDM, Department of Prosthetic Dentistry
- Chief Assist. Prof. Dr. Iva Kostadinova Taneva, PhD, FDM, Department of Prosthetic Dentistry
- Assoc. Prof. Dr. Nikolay Asenov Apostolov, PhD, FDM, Department of Prosthetic Dentistry
- Assoc. Prof. Dr. Angela Zdravkova Gusiyska, PhD, FDM, Department of Conservative Dentistry
- Assoc. Prof. Dr. Elisaveta Georgieva Kirilova, PhD, BAS, Institute of Chemical Engineering
- Prof. Dr. Todor Tsonkov Uzunov, PhD, FDM, Department of Prosthetic Dentistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine
RESULTS:

The loss of teeth or a significant portion of hard dental tissues due to dental caries and its complications, periodontal problems, or trauma remains a concern in everyday clinical practice. One solution for many of these conditions is prosthetic treatment with non-removable prostheses.

In many cases, before the final prosthetic treatment, a longer period of interim prosthetics is necessary as part of the treatment plan. This necessitates that the preliminary constructions be reliable and fully functional throughout their usage period.

The aim of this study is to conduct a comparative analysis of the physico-mechanical characteristics of modern materials for preliminary non-removable prosthetic constructions (PNRPC), with and without reinforcing fibers.

To achieve this aim, a device was created for fabricating experimental specimens from materials for preliminary dental prosthetics with or without reinforcing fibers. A total of 1260 experimental specimens were tested using the three-point bending method.

The obtained data on flexural strength, modulus of elasticity, and maximum force before fracturing were statistically processed using regression analysis, T-testing, and principal component analysis.

The research results demonstrate the superior mechanical properties of preliminary materials and constructions fabricated using subtractive digital methods. Additionally, those fabricated using additive technology can enhance their mechanical properties through reinforcement.

Scientific publications and presentations:

- Dimova_Gabrovska, M., S. Rangelov. Device for the manufacture of experimental bodies from polymer materials for crowns and veneers with the possibility of reinforcement. Xth International Conference of Yung Scientist -Plovdiv 2024, 20-23 June 2024, Poster.
  Rangelov, St., M. Dimova_Gabrovska, et al. Principal component analysis for study of mechanical characteristics of polymer dental composites for preliminary non-removable prosthetics with reinforcing threads and glass fibers. Presented at: 1st Seminar on Investigations and Modeling of Nanocomposites Structures; 2023 Apr 25; Sofia, Bulgaria. Hosted by: Institute of Chemical Engineering of Bulgarian Academy of Sciences.
- Dimova-Gabrovska M, Rangelov S, Kirilova E, Kirilov K. Physico-mechanical characteristics of materials and methods for provisional non-removable prosthetic constructions - Part 1. Contemp Lit Rev. Bulg Chem Commun. 2023;55(3):321-7. DOI: 10.34049/bcc.55.3.SIMNS01.
- Rangelov S, Dimova-Gabrovska M, Kirilova E, Kirilov K. Strength qualities of test specimens of materials for preliminary non-removable prosthetic constructions - Part 2. Principal component analysis. Bulg Chem Commun. 2023;55(3):328-34. DOI: 10.34049/bcc.55.3.SIMNS02.
- Dimova-Gabrovska M, Taneva I, Rangelov S. Necessity of preliminary constructions in fixed prosthodontics – historical analysis. kij [Internet]. 2023 Dec 10;61(4):605-10. Available from: https://ikm.mk/ojs/index.php/kij/article/view/6460
- Dimova-Gabrovska M, Uzunov T, Gusiyska A, Shopova D, Taneva I, Gerdzhikov I, Rangelov S. Exploring flexural strength variation in polymeric materials for provisional fixed prosthetic structures: Comparative analysis with and without reinforcement through laboratory experimentation and statistical evaluation. Appl Sci. 2024;14(9):3923. https://doi.org/10.3390/app14093923
- Dimova_Gabrovska, M., S. Rangelov. Contemporary possibilities for long-term preliminary bridge prosthesis – clinical approval. Jof IMAB, 2025; 1, (in Print)

Научно направление: Протетична дентална медицина

Договор № Д-165/03.08.2023 г. Сравнителен анализ на механичните качества на два вида керамични материали за обвивни корони, съобразно използвания дизайн на препарация при зъби и имплантатни надстройки по изцяло дигитален протокол Водещ изследовател: Професор Димитър Андонов Филчев, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Георги Венелинов Илиев, дм - ФДМ, Катедра по Протетична дентална медицина
- Гл. ас. д-р Даниела Стефанова Стоева, дм - ФДМ, Катедра по Протетична дентална медицина
- Проф. д-р Жанина Стамова Павлова, дм - ФДМ, Катедра по Протетична дентална медицина
- Доц. д-р Никола Дамянов Дамянов, дм - Dental faculty, Radboud University

- Галена Матеева Матеева, задочен докторант, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична дентална медицина

Базова организация: МУ - София, Факултет по дентална медицина
Адрес за контакти: бул. “Св. Георги Софийски”, №1, гр. София, 1431, +359 888222480

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на изследването е да сравни механичните качества на умора и якост на натиск на монолитни протетични възстановявания от циркониев диоксид и литиев дисиликат върху опори естествени зъби с вертикален или дъговиден маргинален дизайн и опори имплантати. Пробните тела се разделиха в две групи - по 45 броя в група, според вида на използвания материал - циркониев диоксид или литиев дисиликат, съответно: група А - 45 броя монолитни коронки от циркониев диоксид и група Б - 45 броя монолитни коронки от литиев дисиликат. Всяка група съдържа подгрупи, в зависимост от вида на субструктурата - изпилени вертикално или с дъговиден маргинален дизайн зъби за обвивни корони (подгрупа А1, А2 и Б1, Б2), или имплантатни надстройки без праг (подгрупа А3 или Б3. Всички пробни тела са подложени на тест за якост на умора в дъвкателен симулатор SD-Mechatronic (Германия) на 250 000 цикъла, което се равнява на една година клинична експлоатация. Всички пробните тела оцеляха след теста в дъвкателния симулатор бяха подложени на лабораторно изследване на якост на натиск в универсална изпитателна машина Instron M1185. Стоманен цилиндричен диск беше използван за антагонист, който прилагаше натиск със скорост 2мм/мин на стайна температура. Силата се прилагаше до пълно разрушаване на пробното тяло. След приключване на тестовете за якост на натиск, образците бяха подложени на многократен микроскопски анализ. Микроскопският анализ показа, че всички пробни тела имат вертикален ход на фрактурната линия и нарушена адхезивна връзка. Не се наблюдаваха деформации на свързващия винт, надстройката или на зъбното пънче. Изследването откроиха Група А с по-високи стойности (3 пъти по-големи) спрямо Група Б във всички изследвани подгрупи. Това показва, че монолитните корони от циркониев диоксид имат по-висока механична устойчивост на компресия, спрямо тези от литиев дисиликат. . Проведеното изследване установява, че циркониевият диоксид има по-добра механична устойчивост спрямо литиев дисиликат, независимо от вида на използваната препарационна граница или типа опора (зъб или имплантат). С оглед съвременните тенденции за минимално-инвазивен подход, този материал може да се използва успешно с висока прогнозируемост на изхода от протетичното лечение и върху опори с вертикална маргинална препарация. Тази хипотеза, получена на базата на лабораторни данни, следва да се използва като основа за разработването на клинични изследвания, които да внесат допълнителна яснота за приложението на резултатите в денталната практика.

Научни публикации и прояви:

- Mateeva G., Filtchev D., & Stoeva D. MECHANICAL PROPERTIES OF VARIOUS TYPES OF MONOLITHIC CROWNS ON CUSTOMIZED IMPLANT ABUTMENTS WITH A VERTICAL MARGINAL DESIGN. Norwegian Journal of Development of the International Science, 2025. 148. https://doi.org/10.5281/zenodo.14679365
- Stoeva D. (2025). A COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT TYPES OF IMPLANT ABUTMENTS USED IN DENTAL IMPLANT TREATMENT. Norwegian Journal of Development of the International Science, 2025. 148. https://doi.org/10.5281/zenodo.14679363
- Филчев, Д, “Имплантология от А до Я. Протезиране върху импланти - техники на взимане на отпечатък и различни протетични решения. Избор на подходяща надстройка. Оклузия върху импланти”, Център за следдипломно обучение Vilem, София, България
- Филчев, Д, 17-ти Международен научен конгрес “Sofia Dental Meeting”, София, България, 26-28 септември 2024г.

- Филчев, Д, “Протетично водена имплантология - как дигиталният процес промени ежедневието ни”, 22-ри Международен научен конгрес на БЗС, Бургас, България, 13-15 юни 2024
- Матеева, Г, “Изцяло дигитален протокол в имплантологията”, дентален симпозиум “15 години ZimVie в България - традиции и иновации”, София, България, 27 януари 2024
- Матеева, Г, 17-ти Международен научен конгрес “Sofia Dental Meeting”, София, България, 26-28 септември 2024
- Филчев, Д, “Digital Clinical Surgical Protocol - From Aesthetic in Single Tooth to Full Arch Rehabilitation”, ZimVie Institute, Winterthur, Switzerland, 21-22 юни 2024

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Prosthetic dentistry
Contract Nr. D-165/03.08.2023 Comparative analysis of the mechanical properties of two types of restorative ceramic materials in relation to preparation design for tooth-supported and implant-supported crowns within a fully digital workflow
Leading researcher Prof. Dimitar Andonov Filtchev, MD, PhD
Research team:
- Assist. Georgi Venelinov Iliev, MD, PhD, Dept. of Prosthetic Dentistry
- Assist. Daniela Stefanova Stoeva, MD, PhD, Dept. of Prosthetic Dentistry
- Prof. Zhanina Stamova Pavlova, MD, PhD, Dept. of Prosthetic Dentistry
- Assos. Prof. Nikola Damyanov Damyanov, MD, PhD, Dept. of Prosthetic Dentistry
- Galena Mateeva Mateeva, PhD student, Dept. of Prosthetic Dentistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Prosthetic Dentistry, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia
RESULTS:

The aim of this study is to compare the mechanical properties related to fatigue resistance and compressive strength of monolithic prosthetic restorations made from zirconia and lithium disilicate, placed on natural tooth abutments with either a vertical or chamfered marginal design, as well as on implant abutments.

The test specimens were divided into two groups of 45 samples each, based on the type of material used: Group A consisted of 45 monolithic zirconia crowns, while Group B comprised 45 monolithic lithium disilicate crowns. Each group was further subdivided according to the type of substructure: natural teeth prepared with either a vertical or chamfered marginal design for full-coverage crowns (subgroups A1, A2, B1, and B2), or implant abutments with a shoulderless design (subgroups A3 and B3).

All test specimens underwent fatigue strength testing in an SD-Mechatronic (Germany) chewing simulator for 250,000 cycles, simulating one year of clinical use. Following the fatigue test, all surviving specimens were subjected to compressive strength testing using an Instron M1185 universal testing machine. A cylindrical steel disc was used as an antagonist, applying pressure at a rate of 2 mm/min at room temperature. The force was applied until complete failure of the test specimen.

Upon completion of the compressive strength tests, the samples underwent multiple microscopic analyses. The microscopic examination revealed that all specimens exhibited a vertical fracture line and an impaired adhesive bond. No deformations were observed in the connecting screw, abutment, or tooth preparation.

The study highlighted that Group A exhibited significantly higher strength values—three times greater than those of Group B—across all tested subgroups. This indicates that monolithic

zirconia crowns possess superior mechanical resistance to compressive forces compared to lithium disilicate crowns.

The findings confirm that zirconia demonstrates better mechanical durability than lithium disilicate, regardless of the preparation margin design or type of abutment (natural tooth or implant). Given current trends favouring minimally invasive approaches, zirconia can be successfully utilised with high predictability in prosthetic treatments, including cases involving vertical marginal preparation. This hypothesis, derived from laboratory data, should serve as the foundation for future clinical studies aimed at further clarifying the practical applications of these results in dental practice.

Scientific publications and presentations:

- Mateeva G., Filtchev D., & Stoeva D. MECHANICAL PROPERTIES OF VARIOUS TYPES OF MONOLITHIC CROWNS ON CUSTOMIZED IMPLANT ABUTMENTS WITH A VERTICAL MARGINAL DESIGN. Norwegian Journal of Development of the International Science, 2025. 148. https://doi.org/10.5281/zenodo.14679365
- Stoeva D. (2025). A COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT TYPES OF IMPLANT ABUTMENTS USED IN DENTAL IMPLANT TREATMENT. Norwegian Journal of Development of the International Science, 2025. 148. https://doi.org/10.5281/zenodo.14679363
- Filtchev, D, Implantology from A to Z, Educational center Vilem, Sofia, Bulgaria, 2024
- Filtchev, D, 17th International Sofia Dental Meeting, Sofia, Bulgaria, 26-28 September 2024
- Filtchev, D, Prosthetically-Driven Implantology: The Impact of Digital Workflows on Clinical Practice and Daily Routine, 22nd International Scientific Congress of BgDA, Burgas, Bulgaria, June 13-15, 2024
- Filtchev, D, Digital Clinical Surgical Protocol, From Aesthetic in Single Tooth to Full Arch Rehabilitation, ZimVie Institute, Winterthur, Switzerland, 21/22 June 2024
- Mateeva, G, Fully digital protocol in implantology, 15 years ZimVie in Bulgaria, Sofia, Bulgaria, 27 January 2024
- Mateeva, G, 17th International Sofia Dental Meeting, Sofia, Bulgaria, 26-28 September 2024

Научно направление: Протетична дентална медицина. Инфекции. Микробиология

Договор № Д-167/03.08.2023 г. Количествено и видово диференциране на Candida spp. при пациенти лекувани с протези "Термосенс" (in vivo изследване)

Водещ изследовател: доц. д-р Николай Асенов Апостолов, дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Елка Николаева Радева, дм – ФДМ, катедра по Консервативно зъболечение
- Д-р Мариана Янкова, дм – ФДМ, катедра по Протетична дентална медицина
- Д-р Румен Радославов Радев – ФДМ, катедра по Протетична дентална медицина

Базова организация: МУ – София, Факултет по дентална медицина, Протетична дентална медицина

Адрес за контакти: ул „Георги Софийски“ 1, София 1431, мобилен: +359 885 247 283

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото изследване е определяне на вида и количеството на *Candida* spp. в обща нестимулирана слюнка, върху лигавичните и протезните повърхности при пациенти протезирани с частични протези от Термосенс, преди и след проведеното лечение. Научната

хипотеза е, че различните повърхностни характеристики на материала Термосенс предполагат натрупване на по-голямо количество *Candida* spp. върху протезната повърхност, в сравнение с конвенционалните частични протези изработени от топлополимеризираща полиметиметакрилатна (ПММА) пластмаса, както и промяна на вида и количеството *Candida* spp. в слюнката.

За изпълнение на поставените цели сме използвали клинични и лабораторни методи. Клинични методи – колекция на слюнка и натривки от лигавична повърхност. Лабораторни методи – микробиологично изследване за изолиране, идентификация и полуколичествена оценка на *Candida* spp. в обща нестимулирана слюнка, върху лигавични и протезни повърхности.

Анализирането на получените резултати относно количественото диференциране на *Candida* spp. покава, че при лигавична повърхност няма статистически значима разлика в количеството *Candida* spp. между пациентите от група А и група Б при никой от тестваните моменти във времето. Същите са заключенията при анализ на резултатите относно изследването на нестимулираната слюнка и протезната повърхност. Наблюдава се разлика с течение на времето в количествата *Candida* spp. за група А при всички повърхности: лигавична повърхност, нестимулирана слюнка и протезна повърхност. При група Б разлика с течение на времето се открива само при лигавична повърхност.

При двете изследвани групи се изолира предимо *Candida albicans* на първия месец след протезирането, като на третия месец се наблюдава значително увеличаване присъствието на *Candida glabrata*. Това важи както за нестимулираната слюнка, така и за вътрешната повърхност на протезните конструкции. При лигавичната повърхност, в група А и група Б се наблюдава задържане на нивата на *Candida albicans* и в трите изследвани периода.

Научни публикации и прояви:

- Radev R., M. Yankova, E. Radeva, N. Apostolov. Colonization of *Candida* spp. in patients treated with partial dentures "ThermoSens". J of IMAB, 2024, 30 (2):5552-5558
- Радев Р., М. Янкова. Количествено и видово диференциране на *Candida* spp. При пациенти лекувани с частични протези „Термосенс“, 22-ри Международен Научен конгрес на БЗС, 13-15 юни 2024 г., гр. Бургас

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Prosthetic dentistry, Infections, Microbiology
Contract Nr. D-167/03.08.2023 Quantitative and qualitative differentiation of Candida spp. in patients treated with partial dentures “Thermosens” (in vivo study)
Leading researcher Nikolay Asenov Apostolov

- Assoc. Prof. Elka Nikolaeva Radeva, PhD
- Assist. Prof. Mariana Emanuilova Yankova, PhD
- Assist. Prof. Rumen Radoslavov Radev

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine
RESULTS:

The aim of this study is to determine the type and quantity of Candida spp. in unstimulated whole saliva, on mucosal surfaces, and prosthetic surfaces in patients with partial dentures made of Thermosens before and after treatment. The scientific hypothesis is that the different surface characteristics of Thermosens material lead to a greater accumulation of Candida spp. on the prosthetic surface compared to conventional partial dentures made of heat-polymerized polymethylmethacrylate (PMMA) resin. Additionally, we investigate changes in the type and quantity of Candida spp. in saliva.

To achieve our goals, we employed clinical and laboratory methods. Clinical methods involved collecting saliva and swabs from mucosal surfaces, while laboratory methods included microbiological analysis for isolating, identifying, and semi-quantitatively assessing Candida spp. in unstimulated whole saliva and on mucosal and prosthetic surfaces.

Analyzing the results regarding the quantitative differentiation of Candida spp., we found no statistically significant difference in the quantity of Candida spp. between patients in Group A and Group B on mucosal surfaces at any tested time point. Similar conclusions were drawn from the analysis of results related to unstimulated saliva and prosthetic surfaces. However, there was a time-dependent difference in Candida spp. quantities for Group A across all surfaces: mucosal, unstimulated saliva, and prosthetic.

In both studied groups, Candida albicans were predominantly isolated in the first month after prosthetic placement, while a significant increase in the presence of Candida glabrata was observed in the third month. This applies to both unstimulated saliva and the internal surface of the prosthetic constructions. Regarding the mucosal surface, levels of Candida albicans remained consistent in both Group A and Group B throughout the three studied periods

Scientific publications and presentations:

- Radev R., M. Yankova, E. Radeva, N. Apostolov. Colonization of *Candida* spp. in patients treated with partial dentures "ThermoSens". J of IMAB, 2024, 30(2):5552-5558
- Radev R., M. Yankova. Quantitative and qualitative differentiation of Candida spp. In patients treated with partial dentures “Thermosens”, 22 nd International Scientific Congress of BgDA, 13-15 June 2024, Burgas, Bulgaria.

Научно направление: Детска дентална медицина

Договор № Д-168/03.08.2023 г. Специализирана програма за пародонтална профилактика при деца с постоянно съзъбие – ефективност на съвременни средства за индивидуална орална хигиена

Водещ изследовател: Проф. д-р Лилия Борисова Дойчинова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Лилия Борисова Дойчинова, дм – ФДМ, МУ-София, Катедра ДДМ
- Гл. ас. д-р Христина Иванова Танкова-Златева, дм – ФДМ, МУ-София, Катедра ДДМ
- Гл. ас. д-р Зорница Бранимирова Лазарова, дм – ФДМ, МУ-София, Катедра ДДМ
- Ас. д-р Виктория Златева Златкова – ФДМ, МУ-София, Катедра ДДМ

Базова организация: МУ - София, ФДМ, Катедра по детска дентална медицина
Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София, 1431, телефон: +359 888973130, ldoitchinova@abv.bg

РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Създаване и апробиране на специализирана групова програма за пародонтална профилактика при деца с включване на различни средства за индивидуална орална хигиена (механични, звукови, ултразвукови и електрически четки за зъби).

Материал и методи: Обект на изследването бяха 106 деца на възраст 11-13 години. Клиничното пародонтално изследване беше извършено в 4-ри нива с помощта на електронна пародонтална сонда PA ON (Orangedental), като за оценка на орално-хигиенен и гингивален статус бяха използвани full mouth plaque/bleeding score индекси (FMPS/FMBS). Изследвахме всички постоянни зъби в четири повърхности/точки. Апробираната профилактична програма беше разработена въз основа два надграждащи се модула, свързани с пародонталното здраве.

Всеки модул започваше с интерактивен метод, следван от игрови и демонстрационен метод, като във втория децата бяха разделени на 4 групи според вида четки за зъби. Програмата включи общо пет посещения: 1во – изходен статус на децата; 2ро – провеждане на двата последователни образователни модула; 3то,4то и 5то – контрол и оценка на ефективността от програмата.

Резултати:

Стойностите на орално-хигиенния и гингивален индекс при изследваните деца спадат плавно във всяко следващо посещение. Ангажираните с плаконатрупване зъбни повърхности намаляват от 70% на 30%, а гингивалните единици, при които се отчита провокирано кървене намаляват от 27% на 13%, в хода на програмата.

Приложението на специализиран подход в обучението на деца за правилна орална хигиена в зависимост от вида четка за зъби показва, че електрическите, звукови и ултразвукови четки имат по-ефективен плаков контрол в сравнение с механичните четки за зъби. Познанията и мотивацията на децата за поддържане на оралното/пародонтално здраве значително се подобриха в края на програмата.

Изводи:

Груповата профилактична програма с пародонтална насоченост, базирана на принципите на груповата динамика, индивидуалните и специфични когнитивни способности на децата води до съществено повишаване на познанията и уменията за контрол на оралното/пародонтално здраве и правилни и трайни орално хигиенни навици.

Научни публикации и прояви:

- Tankova H, Lazarova Z, Doichinova L. Risk factors for periodontal health and periodontal diagnosis in childhood and adolescence (Literature review). Problems of dental medicine, 2022;48(2):15-23.
- Tankova H, Lazarova Z, Zlateva V, Doichinova L. Periodontal Prevention in Children and Adolescence (Literature review). Problems of dental medicine, 2022;48(2):24-33.
- Lazarova Z, Tankova H, Doichinova L. Gingival status and oral hygiene habits in children between 10-12 years. Journal of IMAB, 2024 Oct-Dec;30(4):5854-5859

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Paediatric Dental Medicine

<u>Contract Nr. D-168/03.08.2023</u> Specialized Program for periodontal prevention in children with permanent dentition – effectiveness of contemporary means for individual oral hygiene

Leading researcher Prof. Dr Liliya Borisova Doichinova, DMD, PhD, FDM, MU-Sofia, Department of Paediatric Dental Medicine

Research team:

- Prof. Dr Liliya Borisova Doichinova, DMD, PhD, FDM, MU-Sofia, Department of Paediatric Dental Medicine
- Assist. Prof. Dr Hristina Ivanova Tankova-Zlateva, DMD, PhD, FDM, MU-Sofia, Department of Paediatric Dental Medicine
- Assist. Prof. Dr Zornitsa Branimirova Lazarova, DMD, PhD, FDM, MU-Sofia, Department of Paediatric Dental Medicine
- Assist. Dr Victoria Zlateva Zlatkova, DMD, PhD, FDM, MU-Sofia, Department of Paediatric Dental Medicine

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Paediatric Dental Medicine, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia, +359 888973130, ldoitchinova@abv.bg

RESULTS:

Aim: Creation and approval of a specialized group program for periodontal prophylaxis in children with the inclusion of various means for individual oral hygiene (mechanical, sonic, ultrasonic and electric toothbrushes).
Material and Methods: The object of the study were 106 children aged 11-13 years. The clinical periodontal examination was carried out in four levels with the help of an electronic periodontal probe PA ON (Orangedental), and for the assessment of oral hygiene and gingival status full mouth plaque/bleeding score indices (FMPS/FMBS) were used. We examined all permanent teeth at four surfaces/points. The approved preventive program was developed on the basis of two building blocks related to periodontal health. Each module started with an interactive method, followed by a game and demonstration method, and in the second, the children were divided into 4 groups according to the type of toothbrushes. The program included a total of five visits: 1st - initial status of the children; 2nd - conducting the two consecutive educational modules; 3rd, 4th and 5th – control and evaluation of the effectiveness of the program.
Results: The values of the oral-hygiene and gingival index in the examined children fell smoothly in each subsequent visit. Plaque-engaged tooth surfaces decrease from 70% to 30%, a gingival units reporting provoked bleeding decreased from 27% to 13% over the course of the program.The application of a specialized approach in teaching children about proper oral hygiene depending on the type of toothbrush shows that electric, sonic and ultrasonic brushes have more effective plaque control compared to mechanical toothbrushes. Children's knowledge and motivation to maintain oral/periodontal health improved significantly at the end of the program.
Conclusions:
The group prophylactic program with a periodontal focus, based on the principles of group dynamics, the individual and specific cognitive abilities of children, leads to a significant increase in knowledge and skills for controlling oral/periodontal health and correct and permanent oral hygiene habits.
Scientific publications and presentations:

- Tankova H, Lazarova Z, Doichinova L. Risk factors for periodontal health and periodontal diagnosis in childhood and adolescence (Literature review). Problems of dental medicine, 2022;48(2):15-23.
- Tankova H, Lazarova Z, Zlateva V, Doichinova L. Periodontal Prevention in Children and Adolescence (Literature review). Problems of dental medicine, 2022;48(2):24-33.
- Lazarova Z, Tankova H, Doichinova L. Gingival status and oral hygiene habits in children between 10-12 years. Journal of IMAB, 2024 Oct-Dec;30(4):5854-5859

Научно направление: Рак: биология, епидемиология, терапия; Молекулярна биология и генетика.

Договор № Д-170/03.08.2023 г. Определяне на DPYD генетични полиморфизми при пациенти с фенотипно доказан дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа
Водещ изследовател: Проф. д-р Милена Георгиева Велизарова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. Д-р Добрин Аврамов Свинаров, дмн - МФ, Катедра по клинична лаборатория; УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, ЦКЛ
- Доц. Д-р Жулиета Заркова Христова-Димитрова, дм - МФ, Катедра по клинична лаборатория; УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, ЦКЛ

- Ас. Д-р Биляна Никоалева Белянова, докторант, МФ, Катедра по клинична лаборатория; УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, ЦКЛ
- Д-р Мариета Георгиева Казакова, специализант - МФ, Катедра по клинична лаборатория; УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, ЦКЛ

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по клинична лаборатория, УМБАЛ „Александровска“
Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел. +359 2 9230926
РЕЗУЛТАТИ:
Цел: Да се проучи функционалното значение на генетичните варианти на *DPYD.*
Методи: При 303-ма пациенти беше изследвана ензимната активност на DPD (дихидропиримидин дехидрогеназа) посредством LC-MS/MS определяне на сурогатния показател урацил (U), след което беше изследван генотип по 10 *DPYD* варианта чрез MassArray технология.
Резултати: Най-високият плазмен урацил получен в лабораторията беше 66,9 μg/L. Не бяха открити пациенти с фенотипен резултат, индикиращ пълен ДПД дефицит. Сред детектираните 202-ма носители на варианти от приложения панел при 39-ма се откри множествено носителство от =>3 мутации. При 21 се засякоха клинично значими мутации. От тях 3-ма имаха плазмени нива на U под 14 μg/L. В 36 от пробите с детектирани полиморфизми се установиха нормални нива на U. Най-честите генетични варианти в изследваната група бяха c.85T>C (*9A) и клинично значимия rs56038477/ c.1129-5923C>G, c.1236G>A (HapB3). Не се засякоха носители на c.1679T>G (*13). 1 пациент беше категоризиран като слаб метаболизатор с активност 0.5 (от 2) съгласно CPIC препоръките и резултат за U 31,20 μg/. Той показа носителство на 2 клинично значими SNP’s. При пациентите с 5-те най-високи нива на U не се откри нито един от 4-те клинично значими варианта, което е индикация, че са налице такива, които не попадат в изследвания панел. 38 пациента показаха завишени нива на урацил без наличие на някои от търсените полиморфизми. Очерта се значителна корелация между резултатите от двата метода.
Заключение: Нашето проучване показа висока степен на корелация между резултатите от фармакогеномното изследване на селектирания панел от *DPYD* генетични варианти и фенотипизирането на DPD. Поради наличието на редки генетични варианти, които не са включени в рутинните фармакогенетични тестове, откритата висока честота на множествено носителство, както и възможността за несъответствията в резултатите поради налични неалелни фактори, повлияващи DPD ензимната активност, комбинирането на генотипен подход с фенотипни стратегии е от ключово значение за осигуряване на безопасен прием на флуоропиримидини.
Научни публикации и прояви:

- Христова Ж, Белянова Б, Николов В, Велизарова М, Свинаров Д. Изследване на корелацията между най-честите DPYD генотипни варианти и фенотипизирането на DPD. XVI Национална конференция по клинична лаборатория. 27-29.09.2024; кк Златни пясъци.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy; Molecular Biology and Genetics
Contract Nr. D-170/03.08.2023 Identification of DPYD Genetic Polymorphisms in Patients with Phenotypically Confirmed Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency
Leading researcher Prof. Milena Georgieva Velizarova, MD, PhD
Research team:

- Prof. Dobrin Avramov Svinarov, MD, PhD, DSci – Dept. of Clinical laboratory
- Assoc. Prof. Julieta Zarkova Hristova-Dimitrova, MD, PhD- Dept. of Clinical laboratory

- Assist. Bilyana Nikolaeva Belyanova, MD, PhD Student - Dept. of Clinical laboratory
- Marieta Georgieva Kazakova, MD - Dept. of Clinical laboratory

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Clinical laboratory, University Hospital "Alexandrovska", Central Clinical Laboratory, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia

RESULTS:

Aim: To assess the functional importance of genetic variants in the DPYD gene.

Methods: Analysis of DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) activity in 303 patient samples was performed using LC-MS/MS for the detection of endogenous uracil (U) levels. Subsequent genotyping was done by MassArray technology for 10 DPYD variants.

Results: The highest detected U in the laboratory was 66,9 µg/L. None of the patients showed results for absolute DPD deficiency as defined by U levels. 202 samples were genotype positive with 39 carrying 3 or more polymorphisms. 21 had clinically significant variants, 3 of whom showed results for U under 14 µg/L. 36 of the patients with detected variants had normal U levels. Variants rs56038477/ c.1129-5923C>G, c.1236G>A (HapB3) and c.85T>C (*9A) were most commonly detected in the analyzed cohort while no c.1679T>G (*13) / rs55886062 carriers were found. One patient carried 2 clinically significant variants and was determined as a poor metabolizer with AS 0,5 (of 2) according to CPIC recommendations. His U was 31,20 µg/L. No clinically significant mutations were detected among the 5 patients with the highest U. This indicates the presence of other DPYD variants, not included in the panel. 38 patients showed elevated U levels without the presence of any of the targeted DPYD polymorphisms. There was a significant correlation between the two methods.

Conclusion: Our study showed a high correlation between the phenotyping results by detection of plasma U levels and genotyping with the selected DPYD variant panel. The presence of rare variants in the DPYD gene, of carriers of more than one polymorphism, as well as the presence of possible non-allele factors affecting the DPD activity, suggest that a combined genotype-phenotype approach is crucial for assuring safety during fluoropyrimidine treatment.

Scientific publications and presentations:

- Hristova J., Belyanova B., Nikolov V., Velizarova M., Svinarov D. Analysis of the correlation between the most common DPYD variants and phenotyping for DPD activity. XVI National conference of Clinical Laboratory. 27-29.09.2024;Kk. Zlatni pyasatsi.

Научно направление: Ревматология, Молекулярна биология и генетика, Имунна система, Нови Методи

Договор № Д-183/03.08.2023 г. Експресионен анализ на микрорибонуклеинови киселини в серум и определяне на диагностичната и прогностичната им стойност при пациенти с псориатичен артрит

Водещ изследовател: проф. Симеон Валентинов Монов, доктор по медицина

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Руска Петрова Шумналиева, д.м., МФ, Катедра по Ревматология, УМБАЛ „Св. Анна" София – АД, Клиника по Ревматология, ул. „Димитър Моллов " 1, гр. София 1709
- Проф. Радка Петрова Кънева, д.б. – МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия", Център по молекулна медицина - София, ул. „Здраве"- 2, София 1431
- Ас. Дарина Людмилова Качакова, д.б., МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия", Център по молекулна медицина - София, ул. „Здраве"- 2, София 1431

- Вероника Йорданова Петкова, д.б. МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Център по молекулна медицина - София, ул. „Здраве“- 2, София 1431

Базова организация: Медицински университет – София, Медицински факултет, УМБАЛ „Света Анна“ София АД, Клиника по Ревматология
Адрес за контакти: 1709 София, ул. „Димитър Моллов “ 1, тел. +359 888 402 499
РЕЗУЛТАТИ:

Целта на изследването е да се изясни ролята на miR-23, miR-126 и miR-146a като биомаркери за диагноза и прогноза на псориатичен артрит (PsA) при български пациенти. Нивата на експресията им е определена чрез полимеразна верижна реакция в реално време. Статистическата обработка на резултатите е извършена със специализиран софтуер-SPSS. Резултатите показват, че нивата на експресия на miR-126-3p в серума са понижени при 44.44% от болните от PsA сравнение със здравите контроли. Нивата на експресия на miR-146-5p са намалени в серум при 66.67 % от болните сравнено със здравите контроли, а експресията на miR-23a-3p в серума не показва промяна при 61.11% от болните сравнено със здравите контроли. Анализът на ROC кривата показва, че експресионните нива на miR-146a-5p (AUC = 0.767, p= 0.056) са близки до статистически сигнификантните, с чувствителност 63.9% и специфичност 80%. Диагностичната точност на експресионните нива на изследваните miRNAs се повишава при комбинирането им – именно miRNA-146a-5p and miR-126-3p са използвани за мултимаркерен анализ с AUC=0.856 (95% CI: 0.737-0.974), p=0.011, с 80.6 % чувствителност и 80% специфичност. Нивата на експресия на miR-146-5p корелират с диагнозата (Spearman's rho - 0,302), с резултат близък до статистически значимия (p=0.055). Нивата на експресия на изследваните miRNAs корелират помежду си статистически значимо, като нивата на експресия на miR-126-3p корелират с тези на miR-146-5p (Spearman's rho - 0,895, p=3,01843754641144E-15) и тези на miR-23 (Spearman's rho - 0,533 and p=0,000394012632847004). Нивата на експресия на miR-146-5p корелират с тези на miR-23a-3p (Spearman's rho -0.547, p=0,000257626219495136).

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Rheumatology, Molecular biology and genetics, Immune system, New methods
Contract Nr. D-183/03.08.2023 Expression analysis of microribonucleic acids in serum and determination of their diagnostic and prognostic value in patients with psoriatic arthritis
Leading researcher Prof. Dr. Simeon Valentinov Monov, MD, PhD
Research team:

- Chief Assistant Dr. Russka Petrova Shumnalieva, MD, PhD – MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Rheumatology, UMHAT “St. Anna” Sofia, Clinic of rheumatology, Dimitar Mollov Str. 1, Sofia 1709
- Prof. Radka Petrova Kaneva, PhD – MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center, Zdrave Str. 2, Sofia 1431
- Assistant Darina Ljudmilova Kachakova, PhD – MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center, Zdrave Str. 2, Sofia 1431
- Veronika Jordanova Petkova, PhD – MU-Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Molecular Medicine Center, Zdrave Str. 2, Sofia 1431

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Faculty of Medicine, Dept. of Rheumatology, UMHAT “St. Anna” Sofia, Clinic of rheumatology, Dimitar Mollov Str. 1, Sofia 1709
RESULTS:

The aim of the study is to analyze the role of miR-23, miR-126 и miR-146a as biomarkers for the diagnosis and prognosis of psoriatic arthritis (PsA) in Bulgarian patients. Their expression

levels is determined by polymerase chain reaction in real time. The statistical processing of the results is performed with specialized software – SPSS. The results show that the expression levels of miR-126-3p in the serum are decreased in 44.44 % of the PsA patients compared to healthy controls. Expression levels of miR-146-5p are decreased in serum of 66.67 % of the patients compared to healthy controls, and the expression of miR-23a-3p in the serum doesn't show a change in 61.11% of the patients when compared to HCs. The ROC curve analysis shows that the expression levels of miR-146a-5p (AUC = 0.767, p= 0.056) in the serum are closed to the levels of significance, with sensitivity of 63,9% and specificity of 80%. Diagnostic accuracy did improve much when a combination of the studied miRNAs – namely miRNA-146a-5p and miR-126-3p was used in the multimarker analysis with AUC=0.856 (95% CI: 0.737-0.974, p=0.011; with 80.6 % sensitivity and 80% specificity. Levels of expression of miR-146-5p correlate with the diagnosis (Spearman's rho - 0,302), with a result closed to the statistical significance (p=0.055). The levels of the studied miRNAs correlate between them with statistical significance, where the levels of miR-126-3p correlate with those of miR-146-5p (Spearman's rho - 0,895, p=3,01843754641144E-15) and those of miR-23 (Spearman's rho - 0,533 and p=0,000394012632847004). The levels of miR-146-5p correlate with those of miR-23a-3p (Spearman's rho -0.547, p=0,000257626219495136).

Научно направление: Детска дентална медицина

Договор № Д-184/03.08.2023 г. Триизмерно изследване на морфологичните характеристики на короните на временните зъби и тяхното клинично значение
Водещ изследовател: Доц. д-р Красимир Митков Христов, доктор, ФДМ, К-ра Детска дентална медицина

Членове на изследователския екип:
- Проф. д-р Наталия Христова Грънчарова, доктор, ФДМ, К-ра Детска дентална медицина
- Гл. ас. д-р Ралица Тодорова Боговска-Гигова, доктор, ФДМ, К-ра Детска дентална медицина
- Ас. д-р Лилия Маринова Ангелова, ФДМ, К-ра ОДЗ
- Елена Людмилова Попова, специализант, К-ра Детска дентална медицина, ФДМ

Базова организация: МУ - София, Факултет по дентална медицина, Катедра Детска Дентална Медицина
Адрес за контакти: Факултет по дентална медицина, Катедра детска дентална медицина, гр. София, ул. Георги Софийски 1, П.К. 1612, ет. 9, к-т № 903, тел. +359 883411743

РЕЗУЛТАТИ:

Целите на настоящия проект са няколко, а именно: (1) Да се измери и сравни микрограпавостта на здрав и кариозен емайл във временно и постоянно съзъбие; (2) Да се оценят плътността на контакта, да се направи визуално наблюдение на обтурациите и сравнителен анализ чрез 3D- сканиране с екстраорален скенер при II-ри клас възстановявания на временни втори молари; (3) Да се изследват морфологичните характеристики и да се направи 3D-реконструкция чрез микрорентгенографско изследване на твърдите зъбни структури във временното съзъбие.

Резултатите показаха, че киселинното ецване (със солна и ортофосфорна киселина) на начални кариозни лезии при временни и постоянни зъби значително увеличава тяхната микрограпавост, което би довело до увеличаване на контактната площ и повишаване на адхезията на различни материали, използвани за лечение на начални кариозни лезии.

Ефективността на апроксималния контур на възстановяванията на временните зъби се влияе повече от вида на използваната матрична система, отколкото от материала за обтурация или техниката за обтуриране. Използването на секторни матрични системи, проектирани предимно за временни зъби (MuJuniorKit), значително подобрява апроксималните контакти на композитни възстановявания от клас II при временни молари. Циркумферентните матрици имат по-висок риск от образуване на ръбове, отколкото секторните матрици, а по-висок риск от образуване на шупли се наблюдава при компомери и послойна техники за възстановяване.

Обемът на емайла и дентина са значително по-големи в дисталните зони на временното съзъбие. Независимо от разликите в обемите на емайла и дентина във фронта и в дисталните зони установихме, че няма разлика при съпостявяне на процентните съотношения емайл към дентин в различните зони.

Научни публикации и прояви:

- Bogovska-Gigova R, Hristov K. Effect of Matrix Systems and Filling Materials on Proximal Contacts in Primary Molar Restorations: An *In vitro* Study. Asian Journal of Dental Sciences. 2025; 8(1):22-30. https://doi.org/10.9734/ajds/2025/v8i1220
- Bogovska-Gigova R, Hristov K, Gateva N, Angelova L. Assessment of enamel microroughness in primary and permanent teeth with initial carious lesions before and after acid application. Acta Medica Bulgarica – приета за печат, реферирана в Scopus, Q4, SJR – 0.12
- Bogovska-Gigova R, Hristov K. Assessment of secondary dentinogenesis on permanent molars – a micro-CT study. J of IMAB. 2025 Jul-Sep;31(3):6361-6365. [Crossref - https://doi.org/10.5272/jimab.2025313.6361] - **Реферирана в WoS, IF-0.2**
- Bogovska-Gigova R, Hristov K. Quantitative Assessment of Enamel and Dentin Volumes in Primary Teeth Using Micro-Computed Tomography. J of IMAB. 2025 Jul-Sep;31(3):6380-6385. [Crossref - 10.5272/jimab.2025313.6380] - **Реферирана в WoS, IF-0.2**

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pediatric Dentistry
Contract Nr. D-184/03.08.2023 Three-dimensional study of the morphological characteristics of the crowns of primary teeth and their clinical significance
Leading researcher: Assoc. Prof. Dr. Krasimir Mitkov Hristov, PhD, Department of Pediatric Dentistry
Research team:

- Prof. Dr. Natalia Hristova Grancharova, PhD, Department of Pediatric Dentistry
- Chief Asst. Dr. Ralitsa Todorova Bogovska-Gigova, PhD, Department of Pediatric Dentistry
- Asst. Dr. Lilia Marinova Angelova, Department of Public Dental Health
- Elena Lyudmilova Popova, Resident, Department of Pediatric Dentistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Pediatric Dentistry
RESULTS:

The objectives of this project are several, namely: (1) To measure and compare the microroughness of healthy and carious enamel in primary and permanent dentition; (2) To assess the contact tightness, to visually observe the fillings and to perform a comparative analysis by 3D-scanning with an extraoral scanner in class II restorations of primary second molars; (3) To

investigate the morphological characteristics and to perform a 3D-reconstruction by microradiographic examination of the complex dental structures in the primary dentition.

The results showed that acid etching (with hydrochloric and orthophosphoric acid) of initial carious lesions in primary and permanent teeth significantly increases their microroughness, which would increase the contact area and the adhesion of various materials used to treat initial carious lesions.

The effectiveness of the proximal contour of primary restorations is influenced more by the type of matrix system used than by the filling material or filling technique. Using sectional matrix systems designed primarily for primary teeth significantly improves the proximal contacts of class II composite restorations in primary molars. Circumferential matrices have a higher risk of overhang formation than sectional matrices, and a higher risk of void formation is observed with compomers and layered restoration techniques. The volume of enamel and dentin is significantly more significant in the distal areas of the primary dentition. Despite the differences in the volumes of enamel and dentin in the anterior and distal areas, we found no difference when comparing the percentage ratios of enamel to dentin in the different areas.

Scientific publications and presentations:

- Bogovska-Gigova R, Hristov K. Effect of Matrix Systems and Filling Materials on Proximal Contacts in Primary Molar Restorations: An *In vitro* Study. Asian Journal of Dental Sciences. 2025; 8(1):22-30. https://doi.org/10.9734/ajds/2025/v8i1220
- Bogovska-Gigova R, Hristov K, Gateva N, Angelova L. Assessment of enamel microroughness in primary and permanent teeth with initial carious lesions before and after acid application. Acta Medica Bulgarica – приета за печат, реферирана в Scopus, Q4, SJR – 0.12
- Bogovska-Gigova R, Hristov K. Assessment of secondary dentinogenesis on permanent molars – a micro-CT study. J of IMAB. 2025 Jul-Sep;31(3):6361-6365. [Crossref - https://doi.org/10.5272/jimab.2025313.6361] - Реферирана в WoS, IF-0.2
- Bogovska-Gigova R, Hristov K. Quantitative Assessment of Enamel and Dentin Volumes in Primary Teeth Using Micro-Computed Tomography. J of IMAB. 2025 Jul-Sep;31(3):6380-6385. [Crossref - 10.5272/jimab.2025313.6380] - Реферирана в WoS, IF-0.2

Научно направление: Детска дентална медицина

Договор № Д-185/03.08.2023 г.Влияние на пробиотици, прополис и ксилитол върху киселинността на денталния биофилм и кариесогенни микроорганизми
Водещ изследовател: проф. д-р Наталия Христова Грънчарова, доктор

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Красимир Митков Христов, доктор, ФДМ, К-ра Детска дентална медицина
- Гл. ас. д-р Ралица Тодорова Боговска-Гигова, доктор, ФДМ, К-ра Детска дентална медицина
- Д-р Милена Емилова Захариева, хонорован асистент, ФДМ, К-ра Детска дентална медицина

Базова организация: МУ - София, Факултет по дентална медицина, Катедра Детска Дентална Медицина

Адрес за контакти: Факултет по дентална медицина, Катедра детска дентална медицина, гр. София, ул. Георги Софийски 1, П.К. 1612, ет. 9, к-т № 912, тел. +359 888233848

РЕЗУЛТАТИ:

Нашето проучване имаше за цел да се оценят и сравнят ефектите от употребата на орални пробиотични таблетки, прополисова вода за уста и ксилитолови близалки при деца от 7 до 12 години върху стойностите на pH на денталния биофилм, слюнката и микробното число на MS и тяхните възможности като елемент в превенцията на зъбния кариес. За тази цел бяха поставени няколко задачи, а именно: (1) Да се оцени ендогенно pH и титруема киселинност на пробиотични таблетки, прополисова вода за уста и ксилитолови близалки; (2) Да направи лабораторна оценка на ендогенно pH на детски води за уста налични в търговската мрежа в България; (3) Да се оценят и сравнят ефектите от употребата на орални пробиотични таблетки, прополисова вода за уста и ксилитолови близалки при деца от 7 до 12 години върху Микробното число на интраоралните кариесогенни микроорганизми, сформирането и натрупването на денталния биофилм и стойността на pH на денталния биофилм.

Данните показаха, че изследваните от нас профилактични продукти имат кисел характер, което се доказа от регистрираното от нас ендогенно pH (от 3.74 до 5.99) и титруема киселинност (от 0,50 до 2,77). Това ни дава основание да заключим, че честата им употреба би имала негативно влияние върху зъбните структури. Стойностите на pH на тестваните води за уста варира значително - от 3,32 до 6,67. Повечето от тях имат стойности на pH над критичното ниво за емайла разтваряне.

Ксилитоловите близалки, прополисовия разтвор за уста и пробиотичните таблетки имат потенциал да редуцират микробното число на кариесогенните МО в плаката, да намалят стойностите на плаковия индекс на Силнес и Лое и да повишат стойностите на pH на денталния биофилм и на слюнката над критичните за протичане деминерализация. Това ни дава научно обосновани доказателства за ефективността при използването на тези продукти от деца и основания да бъдат препоръчвани като добри и подходящи средства за профилактика на кариеса в детска възраст.

Научни публикации и прояви:

- Bogovska-Gigova R, Hristov K, Gateva N, Pencheva-El Tibi I. Evaluation of pH and Acidity in Xylitol Lollipops, Propolis Mouthwash, and Probiotic Lozenges: An in Vitro Study. International Journal of Science and Research (IJSR). 2024 May 13(5):1791-1795. DOI: https://dx.doi.org/10.21275/SR24528114501
- Bogovska-Gigova R, Hristov K. Endogenous pH value of children's mouth rinses. International Journal of Dental Science and Innovative Research (IJDSIR). 2024 Oct; 7(5):277-283.
- Bogovska-Gigova R, Hristov K. Effect of probiotics and propolis on plaque index, plaque pH, and salivary pH values. J of IMAB. 2025 Apr-Jun;31(2):6159-6165. [Crossref - https://doi.org/10.5272/jimab.2025312.6159] – **реферирана в WoS, IF-0.2**
- Bogovska-Gigova R, Hristov K. Effect of Xylitol on Plaque Index and Acidity of Dental Biofilm and Saliva. J of IMAB. 2025 Apr-Jun;31(2):6116-6123. [Crossref - https://doi.org/10.5272/jimab.2025312.6116] – **реферирана в WoS, IF-0.2**

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pediatric Dentistry

Contract Nr. D-185/03.08.2022 Influence of probiotics, propolis and xylitol on the acidity of dental biofilm and cariogenic microorganisms

Leading researcher: Prof. Dr. Natalia Hristova Grancharova, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Dr. Krasimir Mitkov Hristov, PhD, Department of Pediatric Dentistry
- Chief Assist. Dr. Ralitsa Todorova Bogovska-Gigova, PhD, Department of Pediatric Dentistry
- Dr. Milena Emilova Zaharieva, Honorary Assistant, Department of Pediatric Dentistry, Department of Pediatric Dentistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Pediatric Dentistry

RESULTS:

Our study aimed to evaluate and compare the effects of oral probiotic tablets, propolis mouthwash, and xylitol lollipops in children aged 7 to 12 years on the pH value of dental biofilm, saliva, and microbial count of MS and their potential as an element in the prevention of dental caries. For this purpose, several tasks were set, namely: (1) To assess the endogenous pH and titratable acidity of probiotic tablets, propolis mouthwash, and xylitol lollipops; (2) To perform a laboratory assessment of the endogenous pH of children's mouthwashes commercially available in Bulgaria; (3) To evaluate and compare the effects of oral probiotic lozenges, propolis mouthwash and xylitol lollipops in children aged 7 to 12 years on the microbial count of intraoral cariogenic microorganisms, the formation and accumulation of dental biofilm and the pH value of dental biofilm.

The data showed that the prophylactic products we studied have an acidic nature, which was proven by the endogenous pH (from 3.74 to 5.99) and titratable acidity (from 0.50 to 2.77) recorded by us. Our results make us conclude that their frequent use would hurt tooth structures. The pH values of the tested mouthwashes varied significantly - from 3.32 to 6.67. Most of them have pH values above the critical level for enamel dissolution.

Xylitol lollipops, propolis mouthwash, and probiotic tablets have the potential to reduce the microbial count of cariogenic MO in plaque, reduce the values of the Silnes and Loe plaque index, and increase the pH values of the dental biofilm and saliva above the critical ones for demineralization. This provides us with scientifically based evidence for the effectiveness of children's use of these products, recommending them as reasonable and appropriate means for preventing caries in childhood.

Scientific publications and presentations:

- Bogovska-Gigova R, Hristov K, Gateva N, Pencheva-El Tibi I. Evaluation of pH and Acidity in Xylitol Lollipops, Propolis Mouthwash, and Probiotic Lozenges: An in Vitro Study. International Journal of Science and Research (IJSR). 2024 May 13(5):1791-1795. DOI: https://dx.doi.org/10.21275/SR24528114501
- Bogovska-Gigova R, Hristov K. Endogenous pH value of children's mouth rinses. International Journal of Dental Science and Innovative Research (IJDSIR). 2024 Oct; 7(5):277-283.
- Bogovska-Gigova R, Hristov K. Effect of probiotics and propolis on plaque index, plaque pH, and salivary pH values. J of IMAB. 2025 Apr-Jun;31(2):6159-6165. [Crossref - https://doi.org/10.5272/jimab.2025312.6159] – реферирана в WoS, IF-0.2
- Bogovska-Gigova R, Hristov K. Effect of Xylitol on Plaque Index and Acidity of Dental Biofilm and Saliva. J of IMAB. 2025 Apr-Jun;31(2):6116-6123. [Crossref - https://doi.org/10.5272/jimab.2025312.6116] – реферирана в WoS, IF-0.2

Научно направление: Протетична дентална медицина

Договор № Д-186/03.08.2023 г. In Vivo изследване на колонизацията на Candida spp. при пациенти с 3D принтирани снемаеми протези
Водещ изследовател: Доц. д-р Димитър Никифоров Киров, дм

Членове на изследователския екип:
- Доц. д-р Рангел Георгиев Тодоров, дм
- Ас. д-р Ивет Георгиева Джондрова

Базова организация: МУ - София, ФДМ, Катедра по Протетична дентална медицина
Адрес за контакти: бул. „Св. Георги Софийски“ 1, град София, 1431, +359 2952 05 59
РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящето изследване е да се извърши количествен и качествен анализ на Candida spp. в обща нестимулирана слюнка, върху протезните повърхности и лигавицата при пациенти протезирани с 3D принтирани и конвенционални протези преди протезиране, на 1-ви и на 3-ти месец след протезиране. За тази цел е проведено клинично проучване, включващо 40 изцяло обеззъбени пациента, разделени в две групи – първа група (А) - конвенционални протези и втора група (В) - триизмерно принтирани протези. За видовата идентификация беше използван метода на директно идентифициране и спектрофотометричен анализ, а оценката на количеството на изолираните видове беше направена по метода за полуколичествено определяне. Идентифицираните видове Candida се изписват в резултата в CFU/ml (Colony forming units / ml). Данните са обработени статистически с SPSS Statistics 26. Резултатите показаха, че три месеца след протезирането не се отчита наличие на Candida spp. в слюнката при 60% от пациентите в група А и 70% от група В, като няма статистически значима разлика между резултатите преди протезиране и след третия месец. На третия месец при група А при 20% се изолира Candida spp. по лигавицата, а при група В – 10%, като няма сигнификантна разлика между двете групи ($p<0.05$). При 90% от протезните повърхности не се изолира Candida spp. и при двете групи. Заключението е, че колонизацията на Candida spp. към протезите, изработени чрез адитивна технология не е по-висока от тази при конвенционалните протези от топлополимеризираща пластмаса, както и че няма разлика между количеството Candida spp., което колонизира слюнката, лигавицата и протезните повърхности. Освен това става ясно, че производствения метод не влияе върху риска от протезен стоматит при пациенти със снемаеми протези.

Научни публикации и прояви:
- Dzhondrova I, Todorov R, Kirov D, Evaluation of Candida spp. adherence to 3D-printed and Heat-Cured PMMA Resin Dentures. J of IMAB. 2024 Jul-Sep;30(3):5658-5663.
- Dzhondrova I, Kirov D, Evaluation of Biocompatibility Between Traditional PMMA and 3D Printed Denture Base Polymers. Literature review. Medinform 2024; 11(2):1849-1854.
- Dzhondrova I, Kirov D, Different workflows for fabrication of CAD/CAM complete dentures. Literature review. Medinform 2024; 11(2):1865-1870.
- Джондрова И. Оценка на колонизацията на Candida albicans към 3D принтирани и конвенционални цели протези, 22-ри Международен Научен конгрес на БЗС, 13-15 юни 2024г.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Prosthetic Dentistry
Contract Nr. D-186/03.08.2023 In vivo evaluation of Candida spp. adherence to 3D-printed removable dentures
Leading researcher. Assoc. Prof. Dimitar Nikiforov Kirov, MD, PhD
Research team:

- Assoc. Prof. Rangel Georgiev Todorov, MD, PhD - FDM, Department of Prosthetic Dental Medicine
- Assist. Prof Ivet Georgieva Dzhondrova - FDM, Department of Prosthetic Dental Medicine

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Prosthetic Dental Medicine

RESULTS:

The purpose of the present study is to perform a quantitative and qualitative analysis of Candida spp. in the saliva, oral mucosa and on the denture surface in patients with 3D printed and conventional dentures before the treatment and after 1st and 3rd month. For this purpose a clinical study was conducted including 40 edentulous patients, divided in two groups - first group (A) – wearing conventional dentures and second group (B) – wearing 3D printed dentures. The method of direct identification and spectrophotometric analysis was used for species identification and the quantity of isolated species was evaluated using the semi-quantitative determination method. The identified species of Candida are presented in the results in CFU/ml (Colony Forming Units/ml). Data were statistically analyzed with SPSS Statistics 26. The results showed that after three months of wearing the dentures, Candida spp was not isolated in the saliva in 60% of patients in group A and 70% of group B, with no statistically significant difference between the results before the treatment and after the third month. On the third month Candida spp was isolated from the oral mucosa of 20% of group A and in group B – 10%, with no significant difference between the groups ($p<0.05$). No Candida spp was isolated from 90% of denture surfaces in both groups.The conclusion is that the colonization of Candida spp. on dentures made through additive technology is not higher than that on conventional heat-polymerized resin dentures, and there is no difference in the quantity of Candida spp. colonizing the saliva, mucosa, and denture surfaces. Additionally, it becomes clear that the manufacturing method does not influence the risk of denture stomatitis in patients with removable dentures.

Scientific publications and presentations:

- Dzhondrova I, Todorov R, Kirov D, Evaluation of Candida spp. adherence to 3D-printed and Heat-Cured PMMA Resin Dentures. J of IMAB. 2024 Jul-Sep;30(3):5658-5663.
- Dzhondrova I, Kirov D, Evaluation of Biocompatibility Between Traditional PMMA and 3D Printed Denture Base Polymers. Literature review. Medinform 2024; 11(2):1849-1854.
- Dzhondrova I, Kirov D, Different workflows for fabrication of CAD/CAM complete dentures. Literature review. Medinform 2024; 11(2):1865-1870.
- Dzhondrova I, Evaluation of Candida albicans adhesion to 3D printed and conventional dentures, 22-nd International Scientific Congress of BgDA, June 13-15, 2024

Научно направление: Детска дентална медицина

Договор № Д-189/03.08.2023 г. Бруксизъм и зъбно изтриване в училищна възраст – епидемиология, рискови фактори, съвременна диагностика, клинични характеристики и лечение

Водещ изследовател: доц. Надежда Георгиева Митова, дм

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р Марианна Атанасова Димитрова, МУ-София, ФДМ, Катедра ДДМ
- Ас. д-р Димитър Николаев Костурков,дм МУ-София, ФДМ, Катедра КЗ
- Ас. д-р Валентина Светозарова Петкова, МУ-София, ФДМ, Катедра ДДМ

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

Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София, 1431, тел. +359 883404155
РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото изследване е проучване разпространението, рисковите фактори, клиничните характеристики и лечението при бруксизъм и зъбно изтриване в училищна възраст.

Обект на епидемиологично изследване бяха 291 деца на възраст от 7 - 15 години, на които беше приложен анкетен и клиничен метод. За проучване на особеностите на нощния бруксизъм бяха изследвани 30 деца с бруксизъм, на възраст от 7 - 12 години чрез разработена от екипа методика за оценка на съня.

Клиничните характеристики на зъбното изтриване бяха проучени върху 10 деца с бруксизъм чрез дигитална фотографска и фотометрична методика с цел установяване на разпространението тежестта и диференциране на патологично изтриване. Върху 10 деца с бруксизъм приложихме миофункционални апарати, който повлиява орофациалните структури, както и предотвратява последващо зъбно изтриване.

Резултатите показаха, че нощен бруксизъм се среща при 19.9% от децата на възраст от 7 - 15 години, по-често при момчета. Децата с бруксизъм по-често имат прекъсвания на съня и сутрешни неразположения. При децата с бруксизъм се установява по-често хипертрофия на масетерните мускули, отколкото при тези без. Бруксизмът се доказа като рисков фактор за наличие на загуба на зъбни структури.

Зъбно изтриване се установява при 70.4% от изследваните деца, като най-често засегнати са кучешките зъби и резците. Чрез фотометричен анализ на зъбите с изтриване можем да установим дали се касае за физиологично или патологично изтриване, както и да проследим прогресията му.

Резултатите от оценката на съня на децата с бруксизъм показаха, че най-често те спят в стаята сами или с брат/сестра и при тях се установява умерена степен на мускулна активност на масетерните мускули. Муофункционалните апарати са подходящи за лечение на нощен бруксизъм и ограничаване на зъбното изтриване в училищна възраст.

При сравнение с данни за предучилищна възраст се потвърди връзката на бруксизма със зъбно изтриване, наследственост, прекъсвания на съня и хипертрофия на дъвкателни мускули и в двете групи.

Научни публикации и прояви:

- Marianna Dimitrova, Nadezhda Mitova. Sleep bruxism in school-aged children – are tooth wear and orthodontic anomalies common risk factors? Acta Medica Bulgarica. 2025 Scopus – под печат
- Христов К, Митова Н, Димитрова М, Гатева В, Гатева-Грънчарова Н. Науката и практиката в детската дентална медицина. Научна сесия на Българското национално дружество по дентална медицина. ВМА, България. 28 октомври 2023 г.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pediatric Dentistry
Contract Nr. D-189/03.08.2023 School-age bruxism and tooth grinding – epidemiology, risk factors, current diagnosis, clinical features and treatment.
Leading researcher: Assoc. Prof. Nadezhda Georgieva Mitova, MD, PhD - Dept. of Pediatric Dentistry
Research team:

- Assist. Prof. Marianna Atanasova Dimitrova, MD - Dept. of Pediatric Dentistry
- Assist. Prof. Dimitar Nikolaev Kosturkov, MD, PhD – Dept. of Conservative Dentistry
- Asisst. Prof. Valentina Svetozarova Petkova, MD – Dept. of Pediatric Dentistry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Pediatric Dentistry, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia, phone: + 359 883404155

RESULTS:

The aim of the present study is to investigate the prevalence, risk factors, clinical characteristics, and treatment of bruxism and dental wear in school-aged children.

The epidemiological study included 291 children aged 7 to 15 years, who were assessed using a questionnaire and clinical method. To study the specific features of nocturnal bruxism, 30 children with bruxism, aged 7 to 12 years, were examined using a sleep evaluation methodology developed by the research team.

The clinical characteristics of dental wear were analyzed in 10 children with bruxism through a digital photographic and photometric method aimed at determining the prevalence, severity, and differentiation of pathological wear. In 10 children with bruxism, we applied myofunctional appliances that manage orofacial structures and prevent further dental wear.

The results showed that nocturnal bruxism occurs in 19.9% of children aged 7 to 15 years, more frequently in boys. Children with bruxism more often experience sleep interruptions and morning discomfort. Hypertrophy of the masseter muscles was observed more frequently in children with bruxism compared to those without. Bruxism was confirmed as a risk factor for the presence of tooth structure loss.

Tooth wear was found in 70.4% of the examined children, with the most commonly affected teeth being canines and incisors. Photometric analysis of worn teeth allows us to determine whether the wear is physiological or pathological and to track its progression.

The results of the sleep assessment of children with bruxism showed that they most often sleep alone in a room or with a sibling, and moderate masseter muscle activity was observed. Myofunctional appliances are suitable for the treatment of nocturnal bruxism and the reduction of dental wear in school-aged children.

Comparison with data from preschool-aged children confirmed the association of bruxism with dental wear, heredity, sleep interruptions, and hypertrophy of the masticatory muscles in both groups.

Scientific publications and presentations:

- Marianna Dimitrova, Nadezhda Mitova. Sleep bruxism in school-aged children – are tooth wear and orthodontic anomalies common risk factors? Acta Medica Bulgarica. 2025 Scopus – под печат
- Hristov K, Mitova N, Dimitrova M, Gateva V, Gateva-Gruncharova N. Science and Practice in Pediatric Dentistry. Scientific Session of the The Bulgarian Scientific Society of Dental Medicine. Military Medical Academy, Bulgaria. October 28, 2023.

Научно направление: Неонатално и постнатално развитие

Договор № Д-191/03.08.2023 г. Метаболитни маркери за оценка на пренаталния и постнатален растеж при предтерминно родени деца

Водещ изследовател: Доц. д-р Лилия Георгиева Вакрилова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Боряна Петрова Слънчева, дм, МФ, Катедра по Акушерство и Гинекология СБАЛАГ „Майчин дом“, Клиника по Неонатология
- Доц д-р Нели Георгиева Жекова, дм, МФ, Катедра по Акушерство и Гинекология СБАЛАГ „Майчин дом“, Клиника по Неонатология

- Гл. ас. д-р Станислава Георгиева Хитрова-Николова, дм, МФ, Катедра по Акушерство и Гинекология СБАЛАГ „Майчин дом“, Клиника по Неонатология
- Гл. ас. д-р Петя Ангелова Радулова, дм, МФ, Катедра по Акушерство и Гинекология СБАЛАГ „Майчин дом“, Клиника по Неонатология
- Гл. ас. д-р Таня Великова Праматарова, дм, МФ, Катедра по Акушерство и Гинекология СБАЛАГ „Майчин дом“, Клиника по Неонатология
- Гл. ас. д-р Виолета Иванова Димитрова, дм, МФ, Катедра по Акушерство и Гинекология СБАЛАГ „Майчин дом“, Клиника по Неонатология
- Д-р Теодора Кирчева Александрова, редовен докторант, МФ, Катедра по Акушерство и Гинекология СБАЛАГ „Майчин дом“, Клиника по Неонатология
- Д-р Галя Христова Мумджиева, редовен докторант, МФ, Катедра по Акушерство и Гинекология СБАЛАГ „Майчин дом“, Клиника по Неонатология
- Д-р Ася Божидарова Гуленова, ординатор, СБАЛАГ „Майчин дом“, Клиника по Неонатология
- Гл. ас. д-р Аделина Димитрова Цакова, дм, МФ, Катедра по клинична лаборатория и фармаколог, УМБАЛ Александровска болница

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по Акушерство и Гинекология, СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД, Клиника по неонатология

Адрес за контакти:; ул. Здраве 2, гр. София, п.к 1431, тел. +359 2 9172 / 352, 284

РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Да се определи ефекта на интраутеринната хипотрофия върху недоносени деца чрез динамично проследяване на серумните нива на инсулин и инсулиноподобен растежен фактор -1 (IGF-1). Връзката между тези параметри и феталния растеж също е разгледан.

Материали и методи: Проспективно проучване, което се извършва в периода между Ноември 2022г и Май 2023г. База за провеждане на изследането е Университетстката болница по Акушерство и Гинекология „Майчин дом“, София. Изследването включва 39 недоносени. Изключващ критерий са вродените аномалии. 19 от децата са с интраутеринна хипотрофия (ИУХ) – с тегло при раждането под 10 персентил. 20 от децата са с тегло съответно за гестационната възраст. Изследването на инсулин и IGF-1 се осъществява двукратно – при раждането от кръв от пъпна връв и при изписването от венозна кръв. Изследването на маркерите се осъществява чрез електрохемилуминисцентен имунологичен тест, сандвич принцип, за определяне нивото на инсулин и IGF-1 в човешка плазма или серум. Осъщестява се също измерване на теглото и дължината и определянето им по персентили както при раждането, така и при изписването.

Резултати: Установява се, че нивото на IGF-1 и инсулин при деца с ИУХ при раждането са по-ниски в сравнение с децата с тегло адекватно за гестационната (26,55 vs. 36,05ng/mL за IGF-1 и 9,39vs. 19,97 mU/l за инсулин). Обратно, нивото на IGF-1 преди изписване е по-високо при децата с ИУХ в сравнение с децата с тегло адекватно за гестационната възраст (59,81vs. 57,73ng/mL). Инсулиновите нива остават по-ниски при изписването при децата с ИУХ в сравнение с децата с тегло съответно за гестационната (9,58vs. 13,42mU/l). Не се открива разлика в растежните канали по отношение на тегло и дължина при децата с ИУХ по време на престоя им в билницата.

Заключение: Проучването показва връзката между нарушения фетален растеж и ниските нива на IGF-1 и инсулин при раждането.

Научни публикации и прояви:

- 1. Г. Мумджиева, Б. Слънчева, Л. Вакрилова, Н. Жекова, Т. Праматарова, П. Радулова, В. Димитрова, Т. Александрова, А. Цакова, Ст. Хитрова – Изследване на промените в метаболитния профил при недоносени деца с интраутеринна хипотрофия – първични резултати, IX Национална конференция по Неонатология, Поморие, 10-12.05.2024г, сборник резюмета стр.17-18

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Neonatal and Postneonatal Development
Contract Nr. D-191/03.08.2023 Evaluation of metabolic markers for prenatal and postnatal growth in preterm infants
Leading researcher Assoc. Prof. Lilia Georgieva Vakrilova, PhD
Research team:

- Prof. Boriana Petrova Slancheva, PhD, Dept. of Obstetrics and Gynegology, University Hospital of Obstetrics and Gynecology "Maichin Dom", Clinic of Neonatology
- Assoc. Prof. Nelly Georgieva Jekova, PhD, Dept. of Obstetrics and Gynegology, University Hospital of Obstetrics and Gynecology "Maichin Dom", Clinic of Neonatology
- Assist. Prof. Stanislava Georgieva Hitrova – Nikolova, PhD, Dept. of Obstetrics and Gynegology, University Hospital of Obstetrics and Gynecology "Maichin Dom", Clinic of Neonatology
- Assist. Prof. Petya Angelova Radulova, PhD, Dept. of Obstetrics and Gynegology, University Hospital of Obstetrics and Gynecology "Maichin Dom", Clinic of Neonatology
- Assist. Prof. Tanya Velikova Pramatarova, PhD Dept. of Obstetrics and Gynegology, University Hospital of Obstetrics and Gynecology "Maichin Dom", Clinic of Neonatology
- Assist. Prof. Violeta Ivanova Dimitrova, PhD, Dept. of Obstetrics and Gynegology, University Hospital of Obstetrics and Gynecology "Maichin Dom", Clinic of Neonatology
- Teodora Kricheva Alexandrova, PhD student, Dept. of Obstetrics and Gynegology University Hospital of Obstetrics and Gynecology "Maichin Dom", Clinic of Neonatology
- Galya Hristova Mumdzhieva, PhD student, Dept. of Obstetrics and Gynegology, University Hospital of Obstetrics and Gynecology "Maichin Dom", Clinic of Neonatology
- Asya Bozhidarova Gulenova, University Hospital of Obstetrics and Gynecology "Maichin Dom", Clinic of Neonatology
- Assist. Prof. Adelina Dimitrova Tzakova, PhD, Dapt of clinical laboratory and pharmacology, University Hospital "Alexandrovska", Clinic of Pharmacology
- **Organization unit**: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Obstetrics and Gynegology, "Maichin Dom" Hospital, Clinic of Neonatology, 2 Zdrave Str. 1431, Sofia

RESULTS:
Objective: To evaluate the effects of intrauterine growth restriction (IUGR) on preterm newborns by measuring dynamics of the serum levels of insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1). The relationship between these parameters and fetal growth are also examined.
Material and methods: This prospective study was conducted from November 2022 to May 2023 at the University Hospital of Obstetrics and Gynecology "Maichin dom", Sofia. The study included 39 preterm liveborn singletons and twins without congenital anomalies. 19 of them were with IUGR (birth weight<10 percentile) and 20 with birth weight, appropriate for the gestational age (AGA). Measurements IGF-1 and insulin levels were performed twice: from cord blood serum at birth and from venous blood serum before discharge. Used method was immunoassay for the in vitro quantitative determination of human insulin and IGF-1 in human serum and plasma. Percentile for weight and lenght were also calculated at birth and at discharge.
Results: IGF-1 levels and insulin levels in infants with IUGR at birth were found to be lower than in AGA infants (26,55vs. 36,05ng/mL for IGF-1 and 9,39vs. 19,97 mU/l for insulin). Inversely, IGF-1 levels before discharge are higher in infants with IUGR compared to AGA infants (59,81vs. 57,73ng/mL). Insulin levels remain lower in infants with IUGR at discharge, compared to AGA infants (9,58vs. 13,42mU/l). We found no change in the growth canals in terms of weight and lenght of children with IUGR by the time of discharge from the hospital.

Conclusion: The study demonstrates the relationship between poor fetal growth and low levels of insulin-like growth factor-1 and insulin at birth.
Scientific publications and presentations:

- 1. Mumdzhieva G, Slancheva B, Vakrilova L, Jekova N, Pramatarova T, Radulova P, Dimitrova V, Alexandrova T, Tzakova A, Hitrova St – Evaluation the changes in metabolic profile in preterm infants with intrauterine, IX National Neonatal Conferene, Pomorie 10-12.05.2024г, summary list pages 17-18, Report

Научно направление: Дихателна и сърдечно-съдова система.

Договор № Д-192/03.08. 2023 г. Фенотипизиране и рехабилитация при пациенти с пост COVD -19 ролята на кардио-пулмоналното тестуване
Водещ изследовател: доцент Радостина Влаева Чернева, дм

Членове на изследователския екип:

- д-р Борислав Димитров Велев - МФ, Катедра по Белодробни болести
- проф. д-р Ваня Милошева Юрукова, дм - МФ, Катедра по Белодробни болести
- д-р Мирослав Мартинова Михайлов - МФ, Катедра по Белодробни болести
- проф д-р Юлия Йорданова Петрова, дм - МФ - Катедра по Неврология
- гл. ас. Жейна Влаева Чернева, дм - МИ на МВР, София

Базова организация: МУ - София, Медицински Факултет, ‘‘Катедра по Белодробни болести‘‘, УМБАЛ „Иван Рилски“, Второ Отделение по Интензивно лечение
Адрес за контакти: УМБАЛ „Иван Рилски“, бул/ Иван Гешов, 19; Второ отделение по интензивно лечени тел: 0885129402
РЕЗУЛТАТИ:
Пост-КОВИД-19 синдромът (ПКС) се характеризира с намален физически капацитет. Според данните от последни проучвания дисфункцията на автономната нервна система (АД) е потенциален фактор, допринасящ за него.
Цел: Да се определи честотата на АД - хронотропна недостатъчност (ХН) и нарушено възстановяване на сърдечната честота (ВСЧ) при пациенти с продължителен ПКС и да се анализира връзката им с намаления физически капацитет.
Материли и методи: Общо 192 пациенти, които са преболедували SARSCoV-2 инфекция са участвали в изследването; четиридесет-и-седем са имали персистиращи оплаквания – намален физически капацитет, умора, задух, нарушения в съня, мускулни болки, които са налице над тридесет месеца, след острия епизод. Участниците са били разделени на две групи според резултатите от въпросника за хронична умора. Хронотропната недостатъчност и нарушеното възстановяване на сърдечната честота са установени чрез кардио-пулмонално тетсуване (КПТ). Изследвана е връзката им с физическия капацитет.
Резултати: Пациентите с умерен-тежък ПКС са били със значимо по-ниска кислородна консумация - VO2 (24,13 ± 6,1mL/min/kg vs. 26,73± 5,9mL/min/kg vs.27,01±6,3ml/min/kg) в сравнение с леките/асимптомни пациенти. Намалената физическа активност е установена при 10(37%) от пациентите с умерени-тежки симптоми; 7(35%) от пациентите с леки и 14(29%) от асимптомните пациенти. Наличие на АД при леките/умерено-тежки случаи и контроли е съответно: ХН - 81,5% vs. 35% vs 12,5%. Нарушено ВСЧ е налице съответно – 33% vs. 20% vs. 8%. Не е наблюдаван изчерпан дихателен резерв или динамична хиперинфлация. Нито ХН, нито нарушеното ВСЧ корелират с пиковата кислородна консумация.

Заключение: АД е налице в дългосрочен план при пациенти с ПКС и може да ограничи физическата издържливост, но не е независимо свързана с пиковата кислородна консумация. Като се има предвид, че автономната нервна система регулира множество органи, е много вероятно да са налице различни патофизиологични механизми при различните ПКС фенотипи, като при всеки от тях АД допринася по различен начин чрез централно-мозъчни, сърдечно-съдови, дихателни, периферни или смесени механизми за намалената невро-когнитивна и физическа издържливост.

Научни публикации и прояви:

- Cherneva R, Youroukova V, Kadyiska T et al. Autonomic dysfunction and low cardio-respiratory fitness in long-term post-COVID-19 syndrome.
- Cherneva R, Youroukova V, Kadyiska T et al.Cardio-respiratory fitness and fatigue in Post-Covid-19 syndrome – a three-year update
- Cherneva R, Youroukova V, Kadyiska T et al. Autonomic dysfunction and low cardio-respiratory fitness in long-term post-COVID-19 syndrome. Abstract - submitted to ESC, 2025
- Cherneva R, Youroukova V, Kadyiska T et al.Cardio-respiratory fitness and fatigue in Post-Covid-19 syndrome – a three-year update. Abstract - submitted to ESC, 2025

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Respiratory and cardio-vascular system

Contract Nr. D-192/03.08. 2023 Phenotypisation and rehabilitation in patients with post-COVID-19 – the role of cardio-pulmonary exercise testing

Leading researcher Assoc. Prof. Radostina Cherneva, PhD

Research team:

- Dr. Borislav Dimitrov Velev - Medical Faculty, Department of Respiratory Diseases
- Prof. Dr. Vania Milosheva Youroukova, PhD - Medical Faculty, Department of Respiratory Diseases
- Dr. Miroslav Martinov Mihaylov - Medical Faculty, Department of Respiratory Diseases
- Prof Dr Yulia Jordanova Petrova, PhD - Medical Faculty, Department of Respiratory Diseases
- Chief Ass. Zheina Vlaeva Cherneva, PhD - Medical Institute, ministry of Interiority

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Respiratory Diseases; University Hospital “Ivan Rilski”, Respiratory Intensive Care Unit

RESULTS:

Background: Post-COVID-19 syndrome (PCS) is characterized by low cardio-respiratory fitness (CRF). Recent research focusses on the role of autonomic nervous system dysfunction (AD) as a potential contributor for the diminished exercise performance.

Aim: To determine the prevalence of AD - chronotropic insufficiency (CI) and abnormal heart rate recovery (HRR) in long-term PCS subjects and to analyse their association with peak VO2.

Materials and methods: A total of 192 subjects with history of SARSCoV-2 infection were included; forty-seven of them had post-COVID complaints – reduced physical capacity, fatigue, dyspnea, sleep disturbances, muscle pain, persisting up to thirty months post-acute episode. Subjects were divided into two groups based on the degree of the Chronic Fatigue Syndrome Questionnaire (CFSQ). CI and HRR were determined in each group during the cardio-pulmonary exercise test (CPET). Their relation with exercise capacity was analysed.

Results: Subjects were divided into - mild (20) and moderate-severe (27); forty-eight PCS subjects without complaints were a control group. Subjects with long-term moderate-severe PCS showed significantly lower peak VO2 (24,13 ± 6,1mL/min/kg vs. 26,73±

5,9mL/min/kg,vs.27,01±6,3ml/min/kg), as compared to the mild/asymptomatic subjects. Diminished physical activity was established in 10(37%) of the moderate-severe group; 7(35%) of the mildly symptomatic 14(29%) of the asymptomatic group. The occurrence of AD in the mild/moderate-severe subjects were respectively: CI 35% vs. 81,5% vs 12,5%. Abnormal HRR was respectively – 20% vs. 33% vs. 8%. Neither CI, nor abnormal HRR correlated to peak O2.

CONCLUSIONS: Our results show that AD is present among long-term PCS subjects and may limit the cardio-respiratory response to exercise, but is not independently associated with peak VO2. Assuming the multiorgan ANS innervation it is highly probable that AD has diverse pathological pathways in the various PCS phenotypes and contributes differently by cerebral, cardio-vascular, respiratory, peripheral or mixed pathways to the diminished neuro-cognitive and physical performance.

Scientific publications and presentations:

- Cherneva R, Youroukova V, Kadyiska T et al. Autonomic dysfunction and low cardio-respiratory fitness in long-term post-COVID-19 syndrome. su
- Cherneva R, Youroukova V, Kadyiska T et al.Cardio-respiratory fitness and fatigue in Post-Covid-19 syndrome – a three-year update
- Cherneva R, Youroukova V, Kadyiska T et al. Autonomic dysfunction and low cardio-respiratory fitness in long-term post-COVID-19 syndrome. Abstract - submitted to ESC, 2025
- Cherneva R, Youroukova V, Kadyiska T et al.Cardio-respiratory fitness and fatigue in Post-Covid-19 syndrome – a three-year update. Abstract - submitted to ESC, 2025

Научно направление: Зрение; Нови методи

Договор № Д-193/03.08.2023 г. Биотехнологични продукти от автоложен серум и мезенхимни стволови клетки при лечението на заболявания на очната повърхност
Водещ изследовател: Доц. д-р Яни Тодоров Здравков, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. Д-р Розалия Христова Димитрова, дм, УМБАЛ „Александровска“, Медицински Университет София

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по Офталмология, УМБАЛ „Александровска“, Клиника по Очни болести

Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София, 1431, +359 2/9230550

РЕЗУЛТАТИ:

Общо 60 очи на 32 пациенти (19 мъже) със заболявания на очната повърхност, отговарящи на включващите критерии, участваха в проспективно рандомизирано проучване за влиянието на стандартен автоложен серум (Група 1, n=30), капки, съдържащи dMAPPs™ (Група 2, n=20) и серум, богат на цитокини (Група 3, n=10). Извършен бе пълен офталмологичен преглед, включително определяне на зрителна острота, вътреочно налягане, биомикроскопия, маркиране с флуоресцеин и офталмоскопия, естезиометрия, предносегментна оптична кохерентна томография и топография. Проведен бе въпросник за субективните оплаквания. За статистически анализ бе използван IBM SPSS v23, методите хи квадрат, Kruskal-Wallis, Wilcoxon’s signed rank test. Между групите нямаше разлики по отношение на пол и етиология, макар пациентите в Група 3 да бяха малко по-възрастни. По отношение на зрителната острота не се откриха разлики в подобрението между трите групи (p=0.21). В група 1 се откри най-съществено подобрение в естезиометрията (p<0.005) и

епителната дебелина (p=0.042). Фиброваскуларната тъкан и/или зоните с епителни дефекти претърпяха най-голяма промяна при Група 2 (p=0.003), а автоложният серум, богат на цитокини (Група 3) повлия най-силно денситометрията (p<0.005). Статистически значимо подобрение в субективните оплаквания се откри при почти всички показатели във всяка от трите групи, като разлика в степента на подобрение бе установена по отношение на дискомфорт и сълзене в по-голяма степен при Група 2 и 3. Не се откроi предимство във всички критерии само при един продукт. Въведен бе протокол за получаване на автоложен серум, богат на цитокини. Получените резултати биха могли да се екстраполират към индивидуализиран подход и избор на най-подходящ продукт според преобладаващите обективни признаци (серум, богат на цитокини при по-високи стойности на денситометрия, пациенти с обширна фиброваскуларна тъкан и епителни дефекти с dMAPPs™) и субективни симтоми (за пациенти с по-изразени симптоми на дразнене и сълзене да се предпочита лечение с dMAPPs™ или серум, богат на цитокини).

Научни публикации и прояви:

- Hristova R, Yankova P, Markov G, Oscar A, Zdravkov Y. Effect of autologous serum after amniotic membrane transplantation for persistent corneal ulcers. Int J Ophthalmol 2024;17(9):1639-1644
- R. Hristova, Oscar A, Zdravkov Y. Friend or Foe: Topical Anesthetic in Ophthalmology. Hippokratia
- R. Hristova, Markov G, Oscar A, Zdravkov Y.Topical anesthetic in ophthalmology – an instrument and a threat. Management of topical anesthetic abuse, EuCornea, Prague, 2025

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Vision. New methods

Contract Nr. D-193/03.08.2023 Biotechnological products based on autologous serum and mesenchymal stem cells in the treatment of ocular surface disease

Leading researcher Assoc. Prof. Dr. Yani Todorov Zdravkov, MD, PhD

Research team:

- Chief assistant prof. Dr. Rozaliya Hristova Dimitrova

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, University Hospital “Alexandrovska”

RESULTS:

A total of 60 eyes from 32 patients (19 men) with ocular surface diseases meeting the inclusion criteria participated in a prospective randomized study evaluating the effects of standard autologous serum (Group 1, n=30), drops containing dMAPPs™ (Group 2, n=20), and cytokine-rich serum (Group 3, n=10). A comprehensive ophthalmological examination was conducted, including visual acuity assessment, intraocular pressure measurement, biomicroscopy, fluorescein staining and ophthalmoscopy, esthesiometry, anterior segment optical coherence tomography, and topography. A questionnaire assessing subjective symptoms was also administered. Statistical analysis was performed using IBM SPSS v23, employing chi-square, Kruskal-Wallis, and Wilcoxon’s signed rank test methods.

There were no differences among the groups regarding sex and etiology, although patients in Group 3 were slightly older. No differences were found in the improvement of visual acuity among the three groups (p=0.21). Group 1 showed the most significant improvement in esthesiometry (p<0.005) and epithelial thickness (p=0.042). Fibrovascular tissue and/or epithelial defect areas experienced the greatest change in Group 2 (p=0.003), while cytokine-rich autologous serum (Group 3) had the most pronounced effect on densitometry (p<0.005). Statistically significant improvements in subjective complaints were observed for nearly all measures across all three

groups, with differences in the degree of improvement in discomfort and tearing being more prominent in Groups 2 and 3.

No single product demonstrated superiority across all criteria. A protocol was introduced for obtaining cytokine-rich autologous serum. Our findings may guide an individualized approach, selecting the most suitable product based on predominant objective signs (e.g., cytokine-rich serum for higher densitometry values, dMAPPs™ for extensive fibrovascular tissue and epithelial defects) and subjective symptoms (e.g., dMAPPs™ or cytokine-rich serum for patients with pronounced irritation and tearing).

Scientific publications and presentations:

- Hristova R, Yankova P, Markov G, Oscar A, Zdravkov Y. Effect of autologous serum after amniotic membrane transplantation for persistent corneal ulcers. Int J Ophthalmol 2024;17(9):1639-1644
- R. Hristova, Oscar A, Zdravkov Y. Friend or Foe: Topical Anesthetic in Ophthalmology. Hippokratia (in print)
- R. Hristova, Markov G, Oscar A, Zdravkov Y.Topical anesthetic in ophthalmology – an instrument and a threat. Management of topical anesthetic abuse, EuCornea, Prague, 2025

Научно направление: Гастроентерология

Договор № Д-194/03.08.2023 г. Роля на молекулярната диагностика за установяване на Хеликобактер пилори инфекция и Кларитромицинова резистентност в терапията
Водещ изследовател: Професор Диана Василева Стефанова- Петрова дмн

Членове на изследователския екип:

- Димитър Пламенов Стоянов – УМБАЛ „Александровска“, КПВБ; МУ-София, Медицински факултет, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести
- Мария Росенова Станчева - Златкова - УМБАЛ „Александровска”, КПВБ;МУ-София, Медицински факултет, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести
- Радослава Борисова Цръначева - УМБАЛ „Александровска”, КПВБ;МУ-София, Медицински факултет, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести
- Александър Борисов Златков, дн - МУ София, Фармацевтичен факултет
- Ралица Георгиева Маринова, дн - Доцент, МУ Плевен, Катедра Реанимация и интензивно лечение
- Розита Каракашева - УМБАЛ „Александровска“, КПВБ; МУ-София, Медицински факултет, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести
- Александър Григоров Колевски – ЦЛМ – УМБАЛ „ Александровска“
- Венцислава Пенчева Пенчева- Генова – МУ София, УМБАЛ „Александровска“, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести

Базова организация: МУ - София, МФ, Катедра по проподевтика на вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, Клиника по гастроентерология

Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел. +359 2 9172 115

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проведеното изследване е да се установи ролята на молекулярната диагностика за откриване на Хеликобактер пилори инфекция и Кларитромицинова резистентност в терапията. Основната използвана методика е молекулярен тест, който се базира на полимеразо-верижна реакция в реално време - RT PCR. Проведоха се общо 29 видеогастроскопии с биопсии и респективно 29 теста. От получените резултати се установи,

че в 83% от пробите се изолира ДНК на Хеликобактер пилори. При 41 % от положителните тестове се установи генът за резистентност към Хеликобактер пилори. Тези данни показват, че резистеността на Хеликобактер пилори към лечение с Кларитромицин към днешна дата, на база на проведените тестове, е 41 %, за разлика от резистентността през 2007-2009 година, която е била 19.7%.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Gastroenterology
Contract Nr. D-194/03.08.2023 The role of molecular diagnostics for detection of Helicobacter pylori infection and resistance to Clarithromycin treatment
Leading researcher: Prof: Diana Vasileva Stefanova-Petrova
Research team:

- Dimitar Plamenov Stoyanov – assistant, Dept. of Propedeutic of internal medicine, UMHAT "Alexandrovska"
- Maria Rosenova Stancheva – Zlatkova, assistant, Dept. of Propedeutic of internal medicine, UMHAT "Alexandrovska"
- Radoslava Borisova Tsrancheva - assistant, Dept. of Propedeutic of internal medicine, UMHAT "Alexandrovska"
- Alexander Borisov Zlatkov, Prof. Faculty of pharmacy MU- Sofia
- Ralica Marinova - associate professor, MU Pleven, Dept of anesthesiology, UMHAT "Alexandrovska"
- Rozita Karakasheva - assistant, Dept. of Propedeutic of internal medicine, UMHAT "Alexandrovska"
- Alexander Grigorov Kolevski – CLM, UMHAT "Alexandrovska"
- Ventsislava Pencheva Pencheva- Genova – MU Sofia, UMHAT "Alexandrovska", Dept. of Propedeutic of internal medicine

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Propedeutic of Internal Medicine, University Hospital "Alexandrovska", Clinic of Cardiology, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia
RESULTS:

The main aim of the research is to determine the role of molecular diagnostics for detection of Helicobacter pylori infection and resistance to Clarithromycin treatment. The basic methodology used represents a molecular test based on real-time polymerase chain reaction – RT PCR.

A total of 29 video gastroscopies with biopsy, respectively 29 tests, have been performed. The results evidence that DNA of Helicobacter pylori is isolated in 83 % of the samples. Furthermore, the Helicobacter pylori resistance gene has been detected in 41 % of the positive samples. The aforementioned data indicate that the resistance of Helicobacter pylori to Clarithromycin treatment is, to date, based on the performed tests, 41 %, in contrast to the resistance during 2007-2009 when it was 19.7 %.

Научно направление: Гастро-интестинален тракт, Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-195/03.08.2023 г. Роля на МиРНК-и за диагностика на чернодробното възпаление и фиброза при хроничен вирусен хепатит В
Водещ изследовател: Проф. д-р Венцислава Пенчева Пенчева-Генова, дм

Членове на изследователския екип:

- Професор Савина Петрова Хаджидекова, дм, Медицински университет София, Медицински факултет, Катедра по Медицинска генетика
- Асистент, Виктория Лазарова Спасова, Медицински университет София, Медицински факултет, Катедра по Медицинска генетика
- Венцеслав Георгиев Йорданов, редовен докторант, КПВБ- УМБАЛ ,,Александровска“ ЕАД, София
- Асистент, Радослава Борисова Цръначева, КПВБ- УМБАЛ ,,Александровска“ ЕАД, София
- Доцент, Весела Иванова Карамишева, ,,доктор“ по медицина, СБАЛАГ“Майчин дом‘, Втора гинекологична клиника; Медицински университет София, Медицински факултет, Катедра по Акушерство и гинекология
- Блага Борисова Рукова-Кунчева, ,,доктор“ по биология, Медицински университет София, Медицински факултет, Катедра по Медицинска генетика
- Асистент, Михаил Бориславов Ганев, Медицински университет София, Медицински факултет, Катедра по Медицинска генетика
- Асистент, Лилия Иванова Колева, Отделение по оперативна гинекология в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов” и в Отделение по Акушерство и Гинекология в УМБАЛ „Софиямед“
- Кирил Диянов Генов, студент към Медицински университет София, Медицински факултет.
- Свилен Денимиров Донев, редовен докторант, КПВБ-УМБАЛ ,,Александровска“ЕАД, София
- Професор, Милен Венциславов Димитров, доктор, Фармацевтичен факултет, Медицински Университет-София, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“,
- Мария Георгиева Монева Сакелариева, докторант, УМБАЛСМ “Н. И. Пирогов” Клиника по Вътрешни болести
- Анатоли Живков Колев, студент към Медицински университет София, Медицински факултет

Базова организация Медицински факултет, Катедра по Пропедевтика на Вътрешните болести, УМБАЛ ,,Александровска“, Клиника по пропедевтика на вътрешните болести
Адрес за контакти: бул. „Св. Георги Софийски”1, София, 1431, +359 2/92 30 556
РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проучването е да се установи ролята на миРНК-ите в диагностиката на чернодробното възпаление и фиброза при пациенти с хроничен хепатит Б (ХХБ). 40 пациенти с новодиагностициран ХХБ, при които все още не е започната терапия, са включени в проспективно проучване. Средната възраст на участниците е 52.48 ± 12.24 години, съотношението мъже/жени е 24/16 (60% мъже/40% жени). Събрани са анамнестични и основни демографски данни, проведени са хематологични и биохимични тестове. Изследвани са HBsAg и HbeAg, както и HBV-ДНК. При всички пациенти е проведена абдоминална ехография и фиброскан, изчислени са скалите за фиброза FIB-4 и APRI. При необходимост е извършена чернодробна биопсия с хистологично изследване. Изследвана е експресията на миРНК-21, миРНК-29, миРНК- 122, миРНК- 221 и миРНК- 222 в плазма. В зависимост от тежестта на фиброзата, пациентите са разделени в две групи – без, с лека или умерена (F0-1 – F2; 27 пациента) и с тежка или напреднала фиброза (F3 – F4; 13 пациента). Установява се, че експресията на четири от миРНК-те нараства с увеличава степента на фиброзата – миРНК-21, миРНК-122, миРНК-221 и миРНК-222, докато експресията на миРНК-29 намалява. Степента на промяна на миРНК-те (Fold change) е най-отчетлива за миРНК-29 – с нарастване степента на фиброза тя намалява 3.5 пъти. Статистически значима,

но слаба корелационна зависимост се установява само между степента на фиброзата от Fibroscan и експресията на миРНК-21(r = 0.344, p = 0.030). Експресията на миРНК-21 се различава статистически в двете групи пациенти (Z= - 2.169; p= 0.030). ROC-анализът показва, че експресия на миРНК-21 над 26.61 се асоциира с по-тежка фиброза (AUC 0.714, 77% чувствителност и 59% специфичност, p<0.05).
МиРНК-те са надежни маркери за ранна диагностика на чернодробното възпаление и фиброза при ХХБ. Тяхното използване ще даде възможност за ранна преоценка на терапията с оглед превенция прогресията на фиброзата и поява на усложнения в тази група пациенти.
Научни публикации и прояви:

- Йорданов В., Спасова В., Пенчева В. МиРНки за диагностика на чернодробното възпаление и фиброза при хроничев вирусен хепатит В. Медицински Преглед. Vol. XL 2024, 13-18

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Gastrointestinal Tract, Molecular Biologics and Genetics
Contract Nr. D-195/03.08.2023 Role of miRNAs in the diagnosis of liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B virus
Leading researcher: Prof. Ventsislava Pencheva Pencheva-Genova, MD, PhD, Dept. of Propedeutics of Internal Diseases.
Research team:

- Prof. Savina Petrova Hadjidekova, MD, PhD, Medical Univesity of Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Genetics
- Assist. Prof. Victoria Lazarova Spasova, MD, Medical Univesity of Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Genetics
- Ventseslav Georgiev Yordanov, MD, PhD student, Dept. of Propedeutics of Internal Diseases.
- Assis. Prof. Radoslava Borisova Tsrancheva, MD, Dept. of Propedeutics of Internal Diseases.
- Assoc. Prof. Vesela Ivanova Karamisheva, MD, PhD. Dept. of Obstetrics and Gynecology.
- Blaga Borisova Rukova-Kuncheva, MD, PhD, Medical Univesity of Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Genetics
- Assis. Prof. Mihail Borislavov Ganev, MD, Medical Univesity of Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Genetics
- Assis. Prof. Lilia Ivanova Koleva, MD, Department of operative gynecology at UMBALSM "N. I. Pirogov" and in the Department of Obstetrics and Gynecology at the "Sofiamed" UMBAL
- Kiril Diyanov Genov, student at Medical University of Sofia, Faculty of Medicine.
- Svilen Denimirov Donev, MD, PhD student, Dept. of Propedeutics of Internal Diseases
- Prof. Milen Ventsislavov Dimitrov, MD, PhD, Faculty of Pharmacy, Medical University-Sofia, Department "Medicine Technology with Biopharmacy",
- Maria Georgieva Moneva Sakelarieva, MD, PhD student, UMBALSM "N. I. Pirogov" Clinic of Internal Diseases, Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology, FF, Sofia University
- Anatoli Jivkov Kolev, student at Medical University of Sofia, Faculty of Medicine.

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Propedeutics of Internal Diseases, University Hospital, „Alexandrovska“, Clinic of Propedeutics of Internal Diseases, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia
RESULTS:

The aim of the study is to establish the role of miRNAs in the diagnosis of liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B (CHB). 40 patients with newly diagnosed CHB who had not yet started therapy were included in a prospective study. The mean age of the participants was 52.48 ± 12.24 years, with a male/female ratio 24/16 (60% male/40% female). Anamnestic and basic demographic data were collected, hematological and biochemical tests were performed. HBsAg and HBeAg as well as HBV-DNA were tested. Abdominal ultrasound and fibroscan were performed on all patients. FIB-4 and APRI were calculated. If necessary, a liver biopsy with histological examination was performed. The expression of miRNA-21, miRNA-29, miRNA-122, miRNA-221 and miRNA-222 in plasma was investigated. Depending on the severity of fibrosis, patients were divided into two groups – without, with mild or moderate (F0-1 – F2; 27 patients) and with severe or advanced fibrosis (F3 – F4; 13 patients). The expression of miRNA-21, miRNA-122, miRNA-221 and miRNA-222 increased with the degree of fibrosis, while the expression of miRNA-29 decreased. The degree of miRNA change (Fold change) is most distinct for miRNA-29 – it decreased 3.5 times with the increase in liver fibrosis severety. A statistically significant but weak correlation is found only between the degree of fibrosis by Fibroscan and miRNA-21 expression ($r = 0.344$, $p = 0.030$). The expression of miRNA-21 was statistically different in the two groups of patients ($Z = -2.169$; $p = 0.030$). ROC-analysis showed that miRNA-21 expression above 26.61 was associated with more severe fibrosis (AUC 0.714, 77% sensitivity and 59% specificity, $p<0.05$).

MiRNAs are reliable markers for early diagnosis of liver inflammation and fibrosis in CHB. Their use will enable a timely reassessment of therapy in order to prevent the progression of fibrosis and the appearance of complications in this group of patients.

Scientific publications and presentations:

- Yordanov V., Spasova V., Pencheva V. MicroRNAs for the diagnosis of liver inflammation and fibrosis in chronic viral hepatitis B, MEDICAL REVIEW; vol. LX 2024 13-18

Научно направление: Детски болести

Договор № Д-196/03.08.2023 г. Зависимост на сърдечно-съдовата автономна инервация (сърдечен ритъм и сърдечно-съдови рефлекси) от глюкозната вариабилност, контролирана с нови технологии за мониторинг и лечение на захарния диабет при деца

Водещ изследовател: гл. ас. д-р Наташа Янкова Янева-Дончева, дм

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р Теодор Руменов Василев, редовен докторант – МФ, Катедра по педиатрия
- Ас. д-р Олга Тошкова Славчева-Проданова, дм – МФ, Катедра по педиатрия
- Гл. ас. д-р Тодор Венков Стоянов, доктор – БАН, Институт по биофизика и биомедицинско инженерство

Базова организация: МУ - София, МФ, Катедра по педиатрия, СБАЛДБ – София, Клиника по ендокринология и болести на обмяната

Адрес за контакти: бул. „Акад. Иван Гешов, 11, 1612, София, тел: +359 2/8154275

РЕЗУЛТАТИ:

Основните цели на проекта бяха изпълнени, а именно: да се оцени ефекта на контролираната с нови технологии за мониторинг и лечение глюкозна вариабилност върху сърдечно-съдовата автономна функция при деца и подрастващи със захарен диабет, както и разработване на софтуерен продукт за времеви и честотен анализ на RR интервалите.

В проекта бяха включени 40 деца на възраст 7-17 години с давност на диабета 3 месеца – 13 години, разделени на 20 момчета и 20 момичета. Децата участваха напълно доброволно и дадоха писмено съгласие заедно със своите родители за участие в изпитванията. Всички участници бяха с давност на диабета над 3 месеца; липса на предшестващо остро усложнение в рамките на месец от изследването; наличие на сензор за продължително глюкозно мониториране.

Изчисленият среден гликиран хемоглобин (HbA1c) се взе като основен показател на гликемичния контрол. Като среден актуален HbA1c към датата на изследването се определи 7.43% (5.30 – 8.20%), изчислен от сензор. Всички пациенти попадат в графата на такива с добър и задоволителен гликемичен контрол. Не се наложи провеждането на инвазивни манипулации или боравене с биологични материали.

От проведените проучвания за вариабилността на сърдечната честота, коефициент на варирането й в покой, отношението R-R макс издишване/R-R мин вдишване, спектрална площ (СП) на вариращата сърдечна честота при 5-минутно право положение и проба на Валсалва се стигна до следните заключения: намаленията на вариабилността в пробите се дължи предимно на вагусово, както и на съчетано симпатиково засягане, особено при пробата на Валсалва и СП. Липсват статистически значими разлики в изследваните проби на пациентите, като техните резултати се доближават максимално до стойностите за здрави контроли, предварително изработени и публикувани от членове на базовата организация по проекта.

Основен извод: наличието на сензор за постоянно глюкозно мониториране подобрява гликемичния контрол и намалява риска от хипогликемии, като същевременно намалява и честотата на свързаните с диабета усложнения и хоспитализации.

Научни публикации и прояви:

- Янева Н., Василев Т. Тип 1 захарен диабет в детска възраст: новите технологии в лечението и ефекта им върху глюкозната вариабилност и сърдечносъдовите заболявания, GP News. 2024;7(290):51-55

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Diseases of Childhood

Contract Nr. D-196/03.08.2023 Dependence of cardiovascular autonomic innervation (heart rate and cardiovascular reflexes) on glucose variability controlled with new technologies for monitoring and treatment of diabetes mellitus in children

Leading researcher: Natasha Yankova Yaneva-Doncheva, MD, PhD – Dept. of Pediatrics

Research team:

- Teodor Rumenov Vasilev, MD – PhD student, Dept. of Pediatrics
- Olga Toshkova Slavcheva-Prodanova, MD, PhD - Dept. of Pediatrics
- Todor Venkov Stoyanov, PhD - Bulgarian Academy of Sciences, Institute of Biophysics and Biomedical Engineering

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Pediatrics, University Children's Hospital - Sofia, Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, 11 Akad. Ivan Geshov Bul., 1431 Sofia, +359 2/8154275

RESULTS:

The main objectives of the project: to evaluate the effect of new monitoring and treatment technologies controlling glucose variability on cardiovascular autonomic function in children and adolescents with diabetes mellitus, and to develop a software product for time and frequency analysis of the ECG-RR intervals, were met.

The study included 40 children (20 boys and 20 girls) aged 7-17 years with duration of the disease - 3 months to 13 years. A consent was received by participants and their parents. The

including criteria were: duration of disease more than 3 months; absence of acute complications in a month of the beginning of the trial; presence of a sensor for long-term glucose monitoring.

Calculated mean glycated hemoglobin level (HbA1c) was used as the primary indicator of glycemic control. The mean actual HbA1c level was 7.43% (5.30 – 8.20%), calculated by the glucose sensor. Regarding the received results all the patients were in categories of good and fairly good glycemic control. No invasive procedures or handling of biological materials were required.

Assessment of heart rate variability, coefficient of variation at rest, R-R max expiratory/R-R min inspiratory ratio, spectral area (SP) of heart rate variability during a 5-minute upright position and Valsalva test showed: reductions in variability across samples are primarily due to vagal as well as combined sympathetic involvement, particularly in the Valsalva and SP samples. There were no statistically significant differences in the mentioned above parameters. The results were the same as those reported in previous trials and showed non-significant differences with healthy controls previously published by members of the project's core organization.

In conclusion: continuous glucose monitoring by sensor improves glycemic control, reduces the risk of hypoglycemia and also decreases the incidence of diabetes-related complications and hospitalizations.

Scientific publications and presentations:

- Yaneva N., Vasilev T. Type 1 diabetes mellitus in childhood: new technologies in treatment and their effect on glucose variability and cardiovascular r diseases, GP News. 2024;7(290):51-55

Научно направление: Ендокринни жлези

Договор № Д-197/03.08.2023 г. Роля на някои генетични варианти, обуславящи дисфункция на кортизоловата секреция или действие, при жени със синдром на поликистозните яйчници

Водещ изследовател: доцент д-р Ралица Николаева Робева, доктор

Членове на изследователския екип:

- Доц. д-р Атанаска Петрова Еленкова, доктор - МФ, Катедра по Ендокринология
- Проф. д-р Алексей Славков Савов, доктор - МФ, Катедра по Акушерство и Гинекология
- Ас. д-р Силвия Иванова Андонова-Бъклова, доктор - МФ, Катедра по Медицинска Химия и Биохимия

Базова организация: МУ - София, МФ, Катедра по Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“ ЕАД, Първа клиника

Адрес за контакти ул. Здраве 2, София 1431, тел. +359 2 895 60 40

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящия проект беше да се определи ролята на някои генетични варианти, обуславящи надбъбречно-корова дисфункция или промени в периферната чувствителност спрямо кортизол, при жени със синдром на поликистозните яйчници (PCOS) по отношение фенотипните характеристики на синдрома.

Методи: Шестдесет последователно избрани жени с PCOS бяха генотипирани за патологичния *CYP21A2* интрон 2 IVS2-13A/C>G генетичен вариант, обуславящ много ниска ензимна активност на 21-хидроксилазата. Освен това бяха проучени намиращите се в същия локус CYP21A2 интрон 2 полиморфни варианти rs6453 (c.293-44G>T), rs6451 (c.293-67C>A/G), rs369651496 (c.293-104del) и rs6474 (c.308G>A/p.R103L). При всички жени с

PCOS беше определена честотата на полиморфизма ER22/23EK (rs6189; rs6190) в гена *NR3C1*, кодиращ глюкокортикоидния рецептор - свързан с относителна резистентност към глюкокортикоидите, както и полиморфизма BclI (rs41423247) в същия ген, асоцииран с повишена чувствителност към глюкокортикоиди. Бяха сравнени клиничните и хормонални характеристики при жените с PCOS и различни полиморфни варианти.
Резултати: Хетерозиготният *CYP21A2* патогенен вариант IVS2-13A/C>G беше намерен при 1,67% от пациентките с PCOS. Наличието на rs6453 T-алел беше свързано с повишени нива на DHEAS в сравнение с обичайния генотип. Редките rs6451 алели бяха свързани с по-ранна възраст на менархе. Полиморфният rs369651496 6G алел се асоцииране с по-добър липиден профил при жените с PCOS, докато вариантът rs6474 модулираше артериалното налягане на пациентките. Честотата на редкия ER22/23EK алел A беше сходна при PCOS и в общата популация. Обратно, хомозиготни носители на полиморфния BclI алел се срещаха значимо по-рядко сред пациентките с PCOS в сравнение с общата популация здрави жени.
Изводи: хетерозиготно носителство на *CYP21A2* патогенен вариант (IVS2-13A/C>G) може да се намери при жени с нехиперандрогенен тип PCOS. Наличието на *CYP21A2* интрон 2 и *NR3C1* BclI полиморфизми може да модулира нивата на андрогени и метаболитните характеристики при жени с PCOS. Полиморфизмите, свързани с промени в надбъбречната стероидогенеза и вариабилна рецептивност към кортизола може да повлияят клиничните прояви на PCOS. (до 300 думи).

Научни публикации и прояви:

- Robeva R, Andonova S, Todorov T, et al. CYP21A2 Intron 2 Genetic Variants Might Be Associated with the Clinical Characteristics of Women with PCOS. Biomedicines. 2024;12(7), 1528.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Endocrine Glands

<u>Contract Nr. D-197/03.08.2023</u> Role of different genetic variants associated with variable cortisol secretion or effects in women with polycystic ovary syndrome

Leading researcher: Assoc. Prof. Ralitsa Nikolaeva Robeva, MD, PhD

Research team:

- Assoc. Prof. Atanaska Petrova Elenkova, MD, PhD - Dept. of Endocrinology, Faculty of Medicine
- Prof. Alexey Slavkov Savov, MD, PhD - Dept. of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine
- Ass. Prof. Silvia Ivanova Andonova – Baklova, PhD - Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Endocrinology, USHATE "Acad. Iv. Penchev", First Clinic, 2 Zdrave Str., 1431 Sofia

RESULTS:

The present project aimed to estimate the role of different genetic variants inducing adrenocortical dysfunction or changes in peripheral cortisol sensitivity in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), considering the syndrome's phenotypic characteristics.
Methods: Sixty consecutively recruited PCOS patients were genotyped for the pathological *CYP21A2* intron 2 IVS2-13A/C>G genetic variant related to a strongly decreased 21-hydroxylase enzyme activity. Additionally, the *CYP21A2* intron 2 polymorphic variants rs6453 (c.293-44G>T), rs6451 (c.293-67C>A/G), rs369651496 (c.293-104del) and rs6474 (c.308G>A /p.R103L/) were investigated. In all women with PCOS, the frequency of the glucocorticoid receptor *NR3C1* gene polymorphism ER22/23EK (rs6189; rs6190) associated with a relative resistance to glucocorticoids,

as well as the *NR3C1* BclI polymorphism (rs41423247) related to increased sensitivity to glucocorticoids was determined. Clinical and hormonal characteristics of PCOS women with different polymorphic variants were investigated.
Results: The heterozygous *CYP21A2* pathogenic variant IVS2-13A/C>G was found in 1.67% of the PCOS patients. The rs6453 T-allele carrier status was associated with elevated DHEAS levels compared with the common genotype. The rare rs6451 alleles were associated with an earlier age at menarche. The polymorphic rs369651496 6G allele was associated with a better lipid profile in women with PCOS, while the rs6474 variant modulated the patients' blood pressure values. The frequency of the rare ER22/23EK allele A was similar in PCOS and the general population. Conversely, the homozygous carriers of the polymorphic BclI allele were significantly less frequent among PCOS patients compared to the general population of healthy women.
Conclusions: The heterozygous carrier status of the CYP21A2 pathogenic variant (IVS2-13A/C>G) could be found in women with a "non-hyperandrogenic" type of PCOS. *CYP21A2* intron 2 and *NR3C1* BclI polymorphisms might modulate the androgen levels and metabolic characteristics of women with PCOS. Polymorphisms associated with adrenal steroidogenesis dysfunction or variable cortisol receptivity could influence the clinical manifestations of PCOS.
Scientific publications and presentations:

- Robeva R, Andonova S, Todorov T, et al. CYP21A2 Intron 2 Genetic Variants Might Be Associated with the Clinical Characteristics of Women with PCOS. Biomedicines. 2024;12(7), 1528.

Научно направление: Кръв. Кръвни болести

Договор № Д-198/03.08.2023 г. Значение на генетичните изследвания за фамилно консултиране, клиничен подход и оценка на инхибиторния риск при пациенти и семейства на пациенти с хемофилия А и В
Водещ изследовател: гл. ас. Атанас Митков Банчев, дм

Членове на изследователския екип:

- Професор Албена Първанова Тодорова-Георгиева, д.б.н., Катедра Медицинска Химия и Биохимия
- Доцент Боряна Емануилова Аврамова, дм, Клиника по детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ „Царица Йоанна- ИСУЛ“; Катедра по Педиатрия, МФ, МУ-София
- Доцент Мая Николова Йорданова, дм, Клиника по детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ „Царица Йоанна- ИСУЛ“; Катедра по Педиатрия, МФ, МУ-София
- Професор Гергана Петрова Стоянова , дм, УМБАЛ“Александровска“ЕАД, Клиника по педиатрия, Катедра по Педиатрия, МФ, МУ-София
- Д-р Полина Йорданова Шахид, дм, Асистент, УМБАЛ“Александровска“ЕАД, Клиника по педиатрия, Катедра по Педиатрия, МФ, МУ-София
- Професор Даниела Мирчева Авджиева-Тзавелла, дм , СБАЛДБ, Клиника по ендокринология, диабет и генетика, Катедра по Педиатрия, МФ, МУ-София
- Доцент Ваня Славчева Попова, дм УМБАЛ “Г. Странски – Плевен “Клиника хематология, Катедра по Вътрешни болести, МФ, МУ-Плевен
- Доцент Анна Кръстева Павлова, дм, Институт по молекулярна биология и трансфузионна медицина, Бон, Германия

- Асистент, Д-р Доротея Костадинова Тодориева – Тодорова, УМБАЛ "Г. Странски – Плевен "Клиника хематология, Катедра по Вътрешни болести, МФ, МУ-Плевен

Базова организация: МУ - София, МФ при МУ-София, К-ра Педиатрия, Клиника по детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ"
Адрес за контакти: Експертен център редки доброкачествени хематологични заболявания, КДКХО, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ", ул. „Бяло Море" 8, София 1527, +359 883383202

РЕЗУЛТАТИ:

Хемофилия А (ХА) и В (ХВ) са редки вродени, рецесивни Х-свързани заболявания, причинени от липса или дефект във функцията на коагулационен фактор VIII (FVIII) или IX (FIX). Тежестта на заболяването зависи от намаляването на нивата на коагулационния фактор FVIII или FIX, което се определя от вида на патогенните варианти в гените, кодиращи двата фактора (съответно *F8 и F9*). Резултатите от генетичния анализ позволяват генетично консултиране на засегнатите семейства, да се открие връзката между генотипа и фенотипа на болестта, както и да се избере най-правилният режим на терапия. Цел: да се идентифицират мутациите на гена *F 8 и 9* при пациенти и предполагаеми носителки в 15 семейства с ХА, 5 семейства с ХВ, да се извърши корелация с фенотипа на болестта, инхибиторния риск, както и генетично консултиране. Методи: анамнеза, фамилна анамнеза физикален преглед, изследване на хемостазеологични показатели - изолиране на високомолекулна ДНК от лимфоцити от венозна кръв, PCR, агарозна гел-електрофореза, лигазна реакция, секвениране по Sanger и тест за големи делеции и дупликации. При пациентите и родните им от женски пол с ХА са открити: inv22 при 5 случая. Голяма дупликация, обхващаща от един до осем екзона - при 1 пациент. При 9 пациенти се установяват точкови мутации, сплайс-сайт мутации, миссенс и нонсенс мутации. При пациентите и родните им от женски пол с ХВ са открити: 5 точкови мутации. Носителство при майките, сестрите и дъщерите на пациентите с ХА и ХВ - Само една от майките на 20-те индексни пациенти не е носител на дефектния ген. Носителство на патологичен вариант на гена за *F8 или 9* и кръвоизливни прояви: При 7 от майките-носителки на патологичен ген (37%) се установяват данни за тежки менструални кървения. Изработена е информационна брошура за носителки на дефектния ген и е извършена една пренатална диагностика с помощта на резултатите от проекта.

Научни публикации и прояви:

- Банчев Ат, Павлова, Ан. Генетична диагностика при хемофилия А иВ – приложение в клиничната практика, *Редки болести и лекарства сираци*, брой 2 година XV, ISSN 1314-3581
- Банчев Ат, Симеонова С, Стоянова Д, Аврамова Б, Тодориева Д, Славчева В, Голяма дупликация в гена на фактор VIII не довежда до образуване на инхибиторни антитела, XXV Юбилейна Национална Конференция за педиатри и ОПЛ, 23-25 май 2024 год. Слънчев бряг.

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction. Blood. Blood Diseases

<u>Contract No. D-198/03.08.2023</u> Importance of genetic testing for family counseling, clinical approach and inhibitor risk assessment in patients and families of patients with hemophilia A and B

Leading researcher: Senior Ass. Prof. Atanas Mitkov Banchev, PhD

Research team:

- Professor Albena Parvanova Todorova-Georgieva, Ph.D., Department of Medical Chemistry and Biochemistry

- Associate Professor Boryana Emanuilova Avramova, MD, Clinic of Paediatric Clinical Haematology and Oncology, University Hospital "Tsaritsa Ioanna-ISUL"; Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, MU-Sofia
- Associate Professor Maya Nikolova Yordanova, MD, Clinic of Paediatric Clinical Haematology and Oncology, University Hospital "Tsaritsa Ioanna-ISUL"; Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, MU-Sofia
- Professor Gergana Petrova Stoyanova, PhD, University Hospital "Alexandrovska "EAD, Clinic of Pediatrics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, MU-Sofia
- Dr. Polina Yordanova Shahid, MD, Assistant Professor, University Hospital "Alexandrovska", Clinic of Pediatrics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, MU-Sofia
- Professor Daniela Mircheva Avdzhieva-Tzavella, PhD , Clinic of Endocrinology, Diabetes and Genetics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia
- Associate Professor Vanya Slavcheva Popova, MD University Hospital "G. Strranski - Pleven "Hematology Clinic, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Pleven
- Associate Professor Anna Krasteva Pavlova, PhD, Institute of Molecular Biology and Transfusion Medicine, Bonn, Germany
- Assistant Professor, Dr. Dorothea Kostadinova Todorova - Todorova, University Hospital "G. Strranski - Pleven "Clinic of Hematology, Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, MU-Pleven

Organization unit: MU - Sofia, MF at MU-Sofia, Department of Paediatrics, Clinic of Pediatric Clinical Hematology and Oncology, Tsaritsa Ioanna University Hospital - ISUL
Contact address: The Expert Centre for Rare Benign Haematological Diseases, KDKHO, Tsaritsa Ioanna University Hospital – ISUL, Str. "Belo More" 8, Sofia 1527, +359 883383202

RESULTS:

Hemophilia A (HA) and B (BB) are rare inherited, recessive X-linked diseases caused by a lack or defect in the function of coagulation factor VIII (FVIII) or IX (FIX). The severity of the disease depends on the reduction in levels of coagulation factor FVIII or FIX, which is determined by the type of pathogenic variants in the genes encoding the two factors (*F8 and F9*, respectively). The results of the genetic analysis allow genetic counselling of the affected families, to detect the relationship between the genotype and the phenotype of the disease, and to select the most appropriate therapy regimen. Objective: to identify *F 8 and 9* gene mutations in patients and presumed carriers in 15 families with HA, 5 families with CF, to correlate with disease phenotype, inhibitory risk, and genetic counseling. Methods: medical history, family history physical examination, haemostasis parameters - isolation of high molecular weight DNA from venous blood lymphocytes, PCR, agarose gel electrophoresis, ligase reaction, Sanger sequencing and large deletion and duplication test. The following were found in female patients and relatives with HA: inv22 in 5 cases. Large duplication spanning one to eight exons in 1 patient. Point mutations, splice-site mutations, missense and nonsense mutations were found in 9 patients. The following 5 point mutations were found in patients and their female relatives with CF. Carriage in mothers, sisters and daughters of patients with HA and CF - Only one of the mothers of the 20 index patients did not carry the defective gene. Carriage of a pathologic variant of the gene for *F8 or 9* and hemorrhagic manifestations: 7 of the mothers who carried the pathologic gene (37%) had evidence of heavy menstrual bleeding. An information leaflet was produced for carriers of the defective gene and one antenatal diagnosis was performed using the project results.

Scientific publications and presentations:

- Banchev At, Pavlova, Ann. Genetic diagnostics in haemophilia A and B - application in clinical practice, *Rare Diseases and Orphan Drugs*, Issue 2 Year XV, ISSN 1314-3581

- Banchev AT, Simeonova S, Stoyanova D, Avramova B, Todorieva D, Slavcheva V, Large duplication in factor VIII gene does not lead to formation of inhibitory antibodies, XXV Jubilee National Conference for Pediatricians and General Practitioners, 23-25 May 2024. Sunny Beach

Научно направление: Бъбреци и уринарен тракт; Ендокринни жлези; Детски болести

Договор № Д-199/03.08.2023 г. Диабетна нефропатия – нови, специфични ренални маркери за ранна диагностика

Водещ изследовател: доц. д-р Маргарита Алексиева Аршинкова, дм

Членове на изследователския екип:

- Гл. асистент д-р Аделина Димитрова Цакова, дм, МФ, Катедра по клинична лаборатория, УМБАЛ Александровска, Клинична лаборатория и клинична фармакология
- Гл. асистент д-р Атанас Митков Банчев, дм, МФ, Катедра по педиатрия, УМБАЛ Царица Йоанна ИСУЛ, Клиника по детска клинична хематология и онколоия

Базова организация: МУ – София, МФ, катедра Педиатрия, СБАЛДБ „проф. Иван Митев“, Клиника по ендокринология и болести на обмяната
Адрес за контакти: бул. Ак. Иван Гешов, № 11, гр. София, пк 1612, служ. тел. +359 2/8154275
РЕЗУЛТАТИ:

Ранното откриване и лечение на диабетната нефропатия (ДН) са основните мерки за предотвратяване на по-нататъшно влошаване на бъбречната функция. Маркер за диагностика на ДН, наложен в клиничната практика е изследването на екскрецията на албумин в урината (МАУ), но съществуват редица несъвършенства в специфичността му. Възниква необходимостта от изследване на нови по–ранни и специфични маркери.

В настоящото проучване се изследват за първи път четирите уринарни показателя нефрин, трансферин, ТНФ-алфа и колаген тип IV при юноши с тип 1 захарен диабет и се сравняват със здрави контроли. В проучването са включени 42 пациента и 19 здрави контроли. Посочените маркери са изследвани в първа сутрешна урина и са изчислени съотношенията им с уринарния креатинин. МАУ е оценена чрез изследване на 24-часова уринна екскреция на микроалбумин и отношение МАУ/креатинин в първа сутрешна урина. Нивото на метаболитен контрол е оценено чрез изследване на гликиран хемоглобин (HbA1c). Бъбречната функция е оценена чрез изчисление на GFR по формулата на Шварц. Резултатите са обработени статистически чрез непараметричен анализ Kruskal-Wallis тест и Wilcoxon signed-rank тест.

Пациентите са разделени в 3 групи според гликемичния контрол: група 1- HbA1c<7%; група 2- HbA1c 7-9%, група 3- HbA1c>9%. В зависимост от наличието на МАУ пациентите са разделени на 2 групи: група с и без МАУ. Съпоставката на средните стойности между групите с различен гликемичен контрол открива статистически значима разлика между тях при съотношенията трансферин/креатинин, ТНФ-алфа/креатинин. Съпоставката на средните стойности между двете основни групи с или без МАУ установява по-високи стойности на всички маркери в групата с МАУ, но статистически значима разлика се открива между групите при съотношенията нефрин/креатинин и колаген тип IV/креатинин. При съпоставяне на стойностите на маркерите при пациентите и контролите се открива сигнификантна

разлика при нефрин, трансферин и ТНФ-алфа. Резултатите сочат, че изследваните показатели показват значителен потенциал за ранни и специфични маркери при диабетна нефропатия при деца с тип 1 захарен диабет.

Научни публикации и прояви:

- Модева И, Цакова А, Савова Р и др. Роля на новите биомаркери в ранната диагностика и прогнозиране на диабетната нефропатия. Наука Ендокринология. 2024; (1) 10-17

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Kidneys and Urinary Tract, Endocrine Glands, Diseases of Chidhood
Contract Nr. D-199/03.08.2023 Diabetic nephropathy - novel markers for early diagnosis
Leading researcher: Assoc. Prof. Margarita Aleksieva Archinkova
Research team:

- D-r Adelina Dimitrova Tsakova, MD, PhD, Dept. of Clinical laboratory, University Hospital "Alexandrovska", Clinical laboratory and clinical pharmacology.
- D-r Atanas Mitkov Bantschev, MD, PhD, University Hospital "Tsaritsa Giovanna", Department of clinical pediatric hematology and oncology

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of medicine
RESULTS:

Early detection and treatment of diabetic nephropathy (DN) are the main interventions to prevent further deterioration of kidney function. Marker for the diagnosis of DN imposed in the clinical practice is the urinary albumin excretion rate (MAU), however there are a number of imperfections in its specificity. There is an emerging need to investigate newer and more specific markers.

In the present study, the four urinary markers nephrin, transferrin, TNF-alpha, and type IV collagen were examined simultaneously for the first time in adolescents with type 1 DM and compared with healthy controls. 42 patients and 19 healthy controls were included. The markers were tested in first morning urine. Their ratios with creatinine were calculated. MAU was assessed by investigating 24-h urinary microalbumin excretion and MAU/creatinine ratio in first morning urine. The level of metabolic control was assessed by glycated hemoglobin (HbA1c) testing. Renal function was assessed by calculation of GFR using the pediatric Schwartz formula. The results were statistically processed by non-parametric analysis Kruskal-Wallis test and Wilcoxon signed-rank test.

Patients were divided into 3 groups according to the glycemic control: group 1- HbA1c<7%; group 2- HbA1c 7-9%, group 3- HbA1c>9%. Depending on the presence of MAU, patients were divided into 2 groups: group with and without MAU. Comparison between the groups with different glycemic control revealed statistically significant difference in transferrin/creatinine, TNF-alpha/creatinine ratios. Comparison between the two main groups with or without MAU found higher values of all markers in the MAU group, but statistically significant difference was found between the groups in nephrin/creatinine and collagen type IV/creatinine ratios. Comparison of marker values between patients and controls revealed a significant difference in nephrin, transferrin and TNF-alpha. The results suggest that the investigated parameters show significant potential as early and specific markers of diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes mellitus.

Scientific publications and presentations:

- Modeva I, Tsakova A, Savova R et al. Novel Markers in Diabetic Nephropathy – Role in Early Diagnosis and Prognosis of Disease Progression. Science Endocrinology. 2024; (1) 10-17

Научно направление: Мускули. Кости. Стави. Хирургия. Нови методи.

Договор № Д-200/03.08.2023 г. Приложение на 3D-принтирането в предоперативното планиране при хирургия в лумбосакралния отдел на гръбнака
Водещ изследовател: Доц. д-р Дилян Валентинов, Фердинандов, дм

Членове на изследователския екип:
- Гл. ас. Тодор Ганчев Богданов, дм, МУ-София, Медицински факултет, Катедра по медицинска физика
- Д-р Димо Александров Янков, дм, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София, Клиника по неврохирургия

Базова организация: МУ – София, Медицински факултет, Катедра по неврохирургия; УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Клиника по неврохирургия
Адрес за контакти: бул. „Акад. Иван Гешов“ 15, София, п.к. 1431, +359 888 359 678
РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Представеното изследване цели разработването на протокол за създаване на тримерни визуализационни материали от КТ или МРТ, специално за предоперативно планиране в неврохирургията като се изработи икономически ефективна и достъпна методика, която да използва безплатен, отворен софтуер за генериране на прецизни 3D модели за хирургическа подготовка.

Методика: Изследването използва стъпка по стъпка подход, включващ използването на InVesalius 3 за реконструкция на изображения и Autodesk Meshmixer за усъвършенстване и сегментиране на модела. За демонстриране на практическото приложение на тази методика беше използван клиничен случай на 62-годишен мъж с голям сакрален тумор, произхождащ от бъбречноклетъчен карцином. Финалните модели бяха отпечатани с помощта на 3D принтер Bambu Lab X1 Carbon, което позволи многократно цветово диференциране на критични анатомични структури.

Резултати:
- **Подобряване на визуализацията:** Тримерните отпечатани модели предоставиха осезаемо и детайлно представяне на анатомията на пациента, подобрявайки пространственото разбиране на хирурга и точността на предоперативното планиране.
- **Достъпност и икономическа ефективност:** Използването на отворен софтуер и сравнително достъпна технология за 3D печат демократизира напредналите инструменти за хирургическо планиране, правейки ги достъпни за институции с ограничени ресурси.
- **Предимство на многократния цветен печат:** Многократният цветен печат позволи ясно разграничаване между различни анатомични структури като кости, тумори и кръвоносни съдове, улеснявайки по-прецизни хирургически стратегии и потенциално намалявайки оперативното време.
- **Практичност:** Протоколът се оказа ефективен в реален клиничен сценарий, подчертавайки практическата му полезност и потенциала за широко приложение в медицинската област.

Заключение: Изследването успешно разработи възпроизводим и практичен протокол за генериране на тримерни отпечатани модели от КТ или МРТ данни, акцентирайки на полезността на отворените инструменти и достъпната технология за печат. Подобрената визуализация, предоставена от тези модели, може значително да подобри хирургическата прецизност и резултатите за пациентите. Очаква се бъдещите подобрения в софтуерната автоматизация и технологията за 3D печат да оптимизират допълнително процеса, увеличавайки неговата ефективност и достъпност.

Научни публикации и прояви:

- Ferdinandov D, Yankov D, Trandzhiev M (2024): Common differential diagnosis of low back pain in contemporary medical practice: a narrative review. Frontiers in Medicine, 11:Art.1366514, 11 pages, DOI: 10.3389/fmed.2024.1366514, ISSN: 2296-858X (online), Impact Factor (2022): 3.9, Indexed in: Scopus; Web of Science
- Bogdanov TG, Ferdinandov D, Mileva R. Step-by-step implementation of three-dimensional print technology in preoperative neurosurgery planning. Cureus: Journal of Medical Science, 2024, DOI: 10.7759/cureus, 8 pages, under review, ISSN: 2168-8184, (online), Impact Factor (2022): 1.2, Indexed in: Web of Science
- Bogdanov T, Ferdinandov D, Hikov T. Application of three-dimensional (3D) printing in the preoperative study and planning for neurosurgery. Acta Morphologica et Anthropologica, 2023, 30(3-4):179-180, ISSN 1311-8773 (print), ISSN 2535-0811 (online), Supplement – 26th National Congress of the Bulgarian Anatomical Society with International Participation, 29.09.-01.10.2023, Sofia, Bulgaria, Indexed in: Web of Science.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Muscles. Bones. Joints. Surgery. New methods.
Contract Nr. D-200/03.08.2023 Application of 3D-printing in preoperative planning in lumbosacral spine surgery
Leading researcher: Assoc. Prof. Dilyan Valentinov Ferdinandov, MD, PhD
Research team:
- Assist. Prof. Todor Ganchev Bogdanov, PhD, MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical Physics and Biophysics
- Dimo Alexandrov Yankov, PhD, St. Ivan Rilski University Hospital, Clinic of Neurosurgery

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery; St. Ivan Rilski University Hospital, 15 Acad. Ivan Geshov Blvd., 1431 Sofia, Bulgaria
RESULTS:

Aim: This study aimed at developing a protocol for creating three-dimensional visualization materials from CT or MRI scans, specifically for preoperative neurosurgery planning to devise a cost-effective and accessible methodology that leverages free, open-source software to generate precise 3D models for surgical preparation.

Methodology: The research employed a step-by-step approach involving the use of InVesalius 3 for image reconstruction and Autodesk Meshmixer for model refinement and segmentation. A clinical case of a 62-year-old male with a large sacral tumor originating from renal cell carcinoma was utilized to demonstrate the practical application of this methodology. The final models were printed using a Bambu Lab X1 Carbon 3D printer, enabling multicolor differentiation of critical anatomical structures.

Key Results:
- **Visualization Enhancement:** The 3D printed models provided a tangible, detailed representation of the patient's anatomy, improving the surgeon's spatial understanding and preoperative planning accuracy.
- **Accessibility and Cost-effectiveness:** The use of open-source software and relatively affordable 3D printing technology democratizes advanced surgical planning tools, making them accessible to institutions with limited resources.
- **Multicolor Printing Advantage:** Multicolor printing allowed for clear differentiation between various anatomical structures, such as bones, tumors, and blood vessels, facilitating more precise surgical strategies and potentially reducing operative time.
- **Practicality:** The protocol proved effective in a real clinical scenario, highlighting its practical utility and the potential for widespread adoption in the medical field.

Conclusions: The research successfully developed a replicable and practical protocol for generating 3D printed models from CT or MRI data, emphasizing the utility of open-source tools and affordable printing technology. The enhanced visualization provided by these models can significantly improve surgical precision and patient outcomes. Future advancements in software automation and 3D printing technology are expected to further streamline the process, increasing its efficiency and accessibility.

Scientific publications and presentations:

- Ferdinandov D, Yankov D, Trandzhiev M (2024): Common differential diagnosis of low back pain in contemporary medical practice: a narrative review. Frontiers in Medicine, 11:Art.1366514, 11 pages, DOI: 10.3389/fmed.2024.1366514, ISSN: 2296-858X (online), Impact Factor (2022): 3.9, Indexed in: Scopus; Web of Science
- Bogdanov TG, Ferdinandov D, Mileva R. Step-by-step implementation of three-dimensional print technology in preoperative neurosurgery planning. Cureus: Journal of Medical Science, 2024, DOI: 10.7759/cureus, 8 pages, under review, ISSN: 2168-8184, (online), Impact Factor (2022): 1.2, Indexed in: Web of Science

Bogdanov T, Ferdinandov D, Hikov T. Application of three-dimensional (3D) printing in the preoperative study and planning for neurosurgery. Acta Morphologica et Anthropologica, 2023, 30(3-4):179-180, ISSN 1311-8773 (print), ISSN 2535-0811 (online), Supplement – 26th National Congress of the Bulgarian Anatomical Society with International Participation, 29.09.-01.10.2023, Sofia, Bulgaria, Indexed in: Web of Science

Научно направление: Бременност и фетално развитие; Неонатално и постнатално развитие

Договор № Д-201/03.08.2023 г. Оценка на серумния маркер специфичен IgE при бременни пациентки с алергични заболявания и техните деца за ранна детекция на атопия

Водещ изследовател: Доц. д-р Весела Иванова Карамишева, дм

Членове на изследователския екип:

- Д-р Диана Миткова Христова, дм - НЦЗПБ Отдел Имунология
- Проф. д-р Савина Петрова Хаджидекова, дм - Катедра по Медицинска генетика, МФ-София
- Гл. ас. д-р Виктория Лазарова Спасова, дм - Катедра по Медицинска генетика, МФ-София
- Проф. д-р Георги Василев Хаджидеков, дм - катедра „Физика, биофизика и рентгенология“ в Медицинския факултет на СУ „Св. Климент Охридски“
- Проф. д-р Венцислава Пенчева Пенчева-Генова, дм - КПВБ-УМБАЛ „Александровска”; Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести
- Д-р Лилия Иванова Колева, дм - УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов”, УМБАЛ „Софиямед“
- Гл. ас. д-р Станислава Георгиева Хитрова-Николова, дм - СБАЛАГ „Майчин дом“, Катедра по Акушерство и гинекология, МФ-София
- Гл. ас. д-р Олга Сергеевна Антонова, дм - Катедра по Медицинска генетика, МФ - София
- Проф. д-р Иван Атанасов Костов, дм - СБАЛАГ „Майчин дом“, Катедра по Акушерство и гинекология, МФ-София

- Доц. д-р Румен Георгиев Димитров, дм - СБАЛАГ „Майчин дом“, Катедра по Акушерство и гинекология, МФ-София
- Д-р Красен Василев Венков - Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания, СБАЛХЗ-ЕАД, гр. София
- Гл. ас. д-р Светлана Ясенова Шумарова, дм - УМБАЛ "Александровска" ; Катедра по хирургия, МУ-София
- Д-р Георги Пенчев Пенев - СБАЛАГ „Майчин дом“, Катедра по анестезиология и интензивно лечение на МУ-София
- Гл. ас. Диляна Петрова Георгиева, дф - Катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“, МУ-София
- Анатоли Живков Колев - МФ, Медицински университет-София, фак.номер: 39 392
- Силвия Николова Николова - МФ, Медицински университет-София, , фак.номер: 39343
- Кирил Диянов Генов - МФ, Медицински университет-София, фак.номер: 39 306
- Александър Момчилов Сиджимов - МФ, Медицински университет-София, фак.номер:40048
- Гл. ас. д-р Рада Георгиева Станева Цветкова - Катедра по Медицинска генетика, МФ –София
- Блага Борисова Рукова-Кунчева, дм - Катедра по Медицинска генетика, МФ –София

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по Акушерство и гинекология; СБАЛАГ“Майчин дом“, Втора гинекологична клиника;

Адрес за контакти: ул.“Здраве“2, София 1431, 0888 41 80 76

РЕЗУЛТАТИ:

Бременността е физиологично състояние, при което от имунологична гледна точка превалира Th2-имунният отговор. Хипотезата за вътрематочната сенсибилизация се базира на постоянния контакт на плода с алергени от амниотичната течност, описаните механизми за IgG-медииран IgE-транспорт през плацентарната бариера посредством неонаталния Fc-рецептор, наличието на функционално диференцирани клетъчни типове през последния триместър на бременността.

Да се проучи клиничната значимост на биомаркери на алергичното възпаление (специфичен IgE и еозинофили) при бременни жени с и без придружаващи алергии и при техните новородени.

Проследено е нивото на сенсибилизация чрез полуколичествено определяне на специфичен IgE към основни хранителни и инхалаторни алергени със системата EUROLINE при майките и техните новородени. При децата изследването е проведено в две времеви точки: при раждане (кръв от пъпна връв) и на 4–6 месеца при захранването.

- Установени са различия в сенсибилизацията между пробите от майчина кръв и тези от пъпната връв, което подкрепя хипотезата за интраутеринна сенсибилизация.
- При изследването на сенсибилизацията на 4–6 месечна възраст се потвърждава продължаващата сенсибилизация при експозицията на хранителни алергени в хода на захранването.

Получените резултати потвърждават необходимостта от ранна диагностика и профилактика на атопията. Широко достъпните и рутинно приложими биомаркери на алергичното възпаление (специфичен IgE и еозинофилия) представляват ефективно средство за менажиране на процеса.

Научни публикации и прояви:

- В. Карамишева, Д. Христова, М. Владимиров, Д. Колева, Б. Карамишев, А. Колев, Л. Колева, В. Спасова, Н. Христов, Перусанова *Анализ на анамнезата и серумните нива на IgE при бременни жени и връзката им с риска от алергични заболявания*, Medical magazine, 08.2025 (под печат)

- Диана Христова, Весела Карамишева, Виктория Спасова, Лилия Колева, Анатоли Колев, Божидар Карамишев, Дария Колева, Владислав Петков. *Бременност и специфичен IgE /IgG*, VIII Национална конференция по Алергология „Пролетни Алергологични Дни“ с международно участие

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pregnancy and fetal development. Neonatal and postnatal development
Contract Nr. D-201/03.08. 2023 ASSESSMENT OF THE SERUM MARKER SPECIFIC IGE IN PREGNANT PATIENTS WITH ALLERGIC DISEASES AND THEIR CHILDREN FOR EARLY DETECTION OF ATOPY
Leading researcher Assoc. Prof. Vesela Ivanova Karamisheva, MD, PhD
Research team:

- Diana Mitkova Hristova, MD, PhD – NCIPD, Department of Immunology
- Prof. Savina Petrova Hadjidekova, MD, PhD – Department of Medical Genetics, Medical Faculty – Sofia
- Senior Assistant Professor Victoria Lazarova Spasova, MD, PhD – Department of Medical Genetics, Medical Faculty – Sofia
- Prof. Georgi Vasilev Hadjidekov, MD, PhD – Department of Physics, Biophysics and Radiology, Faculty of Medicine, Sofia University “St. Kliment Ohridski”
- Prof. Ventsislava Pencheva Pencheva-Genova, MD, PhD – Clinic of Pulmonary Diseases, University Hospital “Alexandrovska”; Department of Propaedeutics of Internal Medicine
- Liliya Ivanova Koleva, MD, PhD – University Emergency Hospital “N. I. Pirogov”, University Hospital “Sofiamed”
- Senior Assistant Professor Stanislava Georgieva Hitrova-Nikolova, MD, PhD – University Obstetrics and Gynecology Hospital “Maichin Dom”, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty – Sofia
- Senior Assistant Professor Olga Sergeevna Antonova, MD, PhD – Department of Medical Genetics, Medical Faculty – Sofia
- Prof. Ivan Atanasov Kostov, MD, PhD – University Obstetrics and Gynecology Hospital “Maichin Dom”, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty – Sofia
- Assoc. Prof. Rumen Georgiev Dimitrov, MD, PhD – University Obstetrics and Gynecology Hospital “Maichin Dom”, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty – Sofia
- Krasen Vasilev Venkov, MD – Specialized Hospital for Active Treatment of Hematological Diseases, SBALHZ–EAD, Sofia
- Senior Assistant Professor Svetlana Yasenova Shumarova, MD, PhD – University Hospital “Alexandrovska”; Department of Surgery, Medical University – Sofia
- Georgi Penchev Penev, MD – University Obstetrics and Gynecology Hospital “Maichin Dom”, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Medical University – Sofia
- Senior Assistant Professor Dilyana Petrova Georgieva, PhD – Department of Drug Technology with Biopharmaceutics, Medical University – Sofia
- Anatoli Zhivkov Kolev – Medical Faculty, Medical University – Sofia, Faculty Number: 39 392
- Silviya Nikolova Nikolova – Medical Faculty, Medical University – Sofia, Faculty Number: 39343
- Kiril Diyanov Genov – Medical Faculty, Medical University – Sofia, Faculty Number: 39 306
- Aleksandar Momchilov Sidjimov – Medical Faculty, Medical University – Sofia, Faculty Number: 40048

- Senior Assistant Professor Rada Georgieva Staneva Tsvetkova, MD – Department of Medical Genetics, Medical Faculty – Sofia
- Blaga Borisova Rukova-Kuncheva, PhD - Department of Medical Genetics, Medical Faculty – Sofia

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology; University Obstetrics and Gynecology Hospital "Maichin Dom", Second Gynecology Clinic

RESULTS:

Pregnancy is a physiological condition in which, from an immunological point of view, the Th2 immune response predominates.

The hypothesis of intrauterine sensitization is based on the constant exposure of the fetus to allergens present in the amniotic fluid, the described mechanisms of IgG-mediated IgE transport across the placental barrier via the neonatal Fc receptor, and the presence of functionally differentiated cell types during the third trimester of pregnancy.

The aim of this study was to investigate the clinical significance of biomarkers of allergic inflammation (specific IgE and eosinophils) in pregnant women with and without comorbid allergies and in their newborns.

Sensitization levels were monitored through semi-quantitative determination of specific IgE to major food and inhalant allergens using the EUROLINE system in both mothers and their newborns. In children, testing was conducted at two time points: at birth (via umbilical cord blood) and at 4–6 months of age during weaning.

- Differences in sensitization between maternal blood samples and those from the umbilical cord were identified, supporting the hypothesis of intrauterine sensitization.
- The assessment of sensitization at 4–6 months of age confirmed ongoing sensitization upon exposure to food allergens during the weaning process.

The results support the need for early diagnosis and prevention of atopy. Widely accessible and routinely applicable biomarkers of allergic inflammation (specific IgE and eosinophilia) represent effective tools for managing the condition.

Scientific publications and presentations:

- V. Karamisheva, D. Hristova, M. Vladimirov, D. Koleva, B. Karamishev, A. Kolev, L. Koleva, V. Spasova, N. Hristov, M. Perusanova. *Analysis of medical history and serum IgE levels in pregnant women and their association with the risk of allergic diseases*, Medical Magazine, 08.2025 (in press).
- Diana Hristova, Vesela Karamisheva, Viktoria Spasova, Liliya Koleva, Anatoli Kolev, Bozhidar Karamishev, Dariya Koleva, Vladislav Petkov. *Pregnancy and specific IgE/IgG*, 8th National Conference on Allergology "Spring Allergology Days" with international participation.

Научно направление: Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-208/03.08.2023 г. Генетично профилиране за оценка на предразположеност към заболяване от туберкулоза

Водещ изследовател: доц. д-р Елена Николова Паскалева –Георгиева, д.м

Членове на изследователския екип:

- Проф. Албена Първанова Тодорова-Георгиева, дбн, МУ София, МФ, Катедра Медицинска химия и биология

- Главен асистент Биляна Георгиева Георгиева, дб, МУ София, МФ, Катедра Медицинска химия и биология
- Главен асистент Силвия Георгиева-Календерова-Вълкова, дб, МУ София, МФ, Катедра Медицинска химия и биология
- Биолог Янка Костадинова Дангулова, биолог, МУ София, МФ, Катедра Медицинска химия и биология
- Асистент д-р Божана Иванова-Стоева, дм, МУ, МФ, Катедра по белодробни болести, София, УМБАЛ „Св. Иван Рилски", Клиника по детска пневмология и фтизиатрия
- Д-р Биляна Данкова, лекар, УМБАЛ „Св. Иван Рилски", Клиника по детска пневмология и фтизиатрия

Базова организация: МУ - София, МФ, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски" ЕАД, София
Адрес за контакти: бул. „Акад. Ив. Евст.Гешов", гр. София, 1000, № 17, +359 897 903 066

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на изследователския проект е да се извърши генетично профилиране при пациенти с латентна или активна туберкулоза и да се оцени влиянието на генетичната предразположеност за склонността към изява на заболяването и неговата тежест.

Генът *NRAMP1* /Natural resistance-associated macrophage protein 1 /, известен и като *SLC11A1* /solute carrier family 11 proton-coupled divalent metal ion transporter membrane 1/, кодира двалентен йонен канал (Fe и Mn) в лизозомната мембрана. Намаляване, в случай на генетична мутация, води до нарушаване на фагоцигарната активност на макрофагите.

Генетичното профилиране, приложено в настоящото изследване, включва изолиране на високомолекулна геномна ДНК от венозна кръв и амплифициране на прицелните генетични маркери чрез полимеразна верижна реакция (PCR), количествена и качествена оценка, RFLP (Restriction fragment length polymorphism) анализ, секвениране по Sanger и интерпретация на генотиповете.

Статистически анализ на данните е осъществен чрез SPSS – 20, а асоциативни анализи от типа case-control и фамилно-базиран са извършени с Plink version 1.07.

Включени са 45 проби от 10 семейства: 27 деца и 16 родители. От тях 13 са здрави, а 32 болни или преболедували. Здравите контроли са 50.

Представени са основните форми на белодробно засягане – туберкулоза на вътрегръдни лимфни възли /ТВГЛВ/, първичен туберкулозен комплекс /ПТК/, инфилтративно-пневмонична форма /ИПФ/, туберкулозен менингит /ТМ/, както и латентна туберкулозна инфекция.

От изследваните *NRAMP1* полиморфизми *INT4* (rs3731865), *D543N* (rs17235409) и *3'UTR* (rs17235416), хомо и хетерозиготи се установяват само при *INT4* (469 +14G/C) (rs3731865): *INT4* GG – 17 /39.5%/ норма, *INT4* GC – 19 /44.3%/ хетерозиготи, *INT4* CC – 7 /16.2%/ хомозиготи по мутацията.

Не се установява статистическа значимост за предразполагащия ефект към развитие на туберкулоза на *NRAMP1 INT4* полиморфизма (p=0.355), но по-голямата честота на хетерозиготния генотип *INT4* GC в групата на пациентите (GF =0.4) в сравнение с групата на здравите контроли (GF=0.3) показва вероятен предразполагащ към заболяването ефект.

Научни публикации и прояви:

- Георгиева Е., Тодорова А. Данкова Б., Ангелова Б.," Генетика на туберкулозата", Шеста педиатрична среща „С грижа за децата", 28.09.-1.10.2023г., х-л Аква Парадайз Ризорт, гр. Несебър, стр. 27.
- Георгиева Е., Орманджиева А.,, Тодорова А., Георгиева Б., Календерова-Вълкова С., Найденова Б., Данкова Б., Генетично профилиране за оценка към предразположеност от заболяване от туберкулоза, Четвърта научна конференция „Генетика в клиничната практика", 6.-9.06.2024г., х-л Белвил, кбкб Дюни, стр.21

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics
Contract Nr. D-208/03.08.2023 г. Genetic Profiling to Assess Susceptibility to Tuberculosis Disease
Leading researcher. Assoc.Prof. Elena Nikolova Paskaleva-Georgieva, PhD
Research team:

- Prof. Albena Parvanova Todorova-Georgieva, PhD, Sofia University, MF, Department of Medicinal Chemistry and Biology
- Assistant Prof. Bilyana Georgieva Georgieva, PhD, Sofia University, MF, Department of Medicinal Chemistry and Biology
- Assistant Prof.Silvia Georgieva-Kalenderova-Valkova, PhD, Sofia University, Department of Medical Chemistry and Biology
- Biologist Yanka Kostadinova Dangulova, biologist, Sofia University, Department of Medical Chemistry and Biology
- Assistant Dr. Bojana Ivanova-Stoeva, MD, MU, MF, Department of Pulmonary Diseases, Sofia, UMBAL "St. Ivan Rilski", Clinic of Children's Pneumology and Phthisiatry
- Dr. Bilyana Dankova, physician, UMBAL "St. Ivan Rilski", Clinic of Children's Pneumology and Phthisiatry

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicin, UMBAL “Sv. Iv. Rilski.
RESULTS:
Abstract. The research project aims to perform genetic profiling in patients with latent or active tuberculosis and assess the influence of genetic characteristics on susceptibility and severity.
The gene *NRAMP1* /Natural resistant-associated macrophage protein 1/ also known as *SLC11A1* /solute carrier family 11 proton-coupled divalent metal ion transporter membrane 1/, encodes a divalent ion channel (Fe and Mn) in the lysosomal membrane. Reduction, in the case of a genetic mutation, leads to disruption of the phagocytic activity of macrophages.

Genetic profiling applied in the current research includes isolation of high-molecular-weight genomic DNA from venous blood and amplifying target genetic markers by polymerase chain reaction (PCR), quantitative and qualitative assessment, RFLP (Restriction fragment length polymorphism) analysis, Sanger sequencing, and interpretation of genotypes.
Statistical analysis of data was performed using SPSS – 20, and case/control and family based association studies with Plink version 1.07.

The study includes 45 samples from 10 families: 27 children and 16 parents. Of them 13 healthy, and 32 were sick or had relapsed. Included healthy controls are 50.

The main forms of pulmonary involvement are presented - tuberculosis of intrathoracic lymph nodes /TITLV/, primary tuberculosis complex /PTK/, infiltrative-pneumonic form /IPF/, tuberculous meningitis /TM/, as well as latent tuberculosis infection.

Of the investigated *NRAMP1* polymorphisms *INT4* (rs3731865), *D543N* (rs17235409) and *3'UTR* (rs17235416), homo and heterozygotes were found only for *INT4* (469 +14G/C) (rs3731865): *INT4* GG – 17 /39.5%/ normal, *INT4* GC – 19 /44.3%/ heterozygous, *INT4* CC – 7 /16.2%/ homozygous.

No statistical significance was found for the predisposing effect to the development of tuberculosis of *NRAMP1* INT4 (polymorphism (p=0.335), but the greater frequency of the *INT4* GC heterozygous genotype in the patient group (GF=0.4) compared to the healthy control group (GF=0.3) indicated a probable predisposing effect.
Scientific publications and presentations:

- Georgieva E., Todorova A. Dankova B., Angelova B., „Genetics of tuberculosis“, Sixth pediatric meeting "Caring for the children", 28.09.-1.10.2023, Aqua Paradise Resort, Nessebar, p. 27.

- Georgieva E., Ormandzhieva A.,Todorova A., Georgieva B., Kalenderova-Valkova S., Naydenova B., Dankova B., Genetic profiling for assessment of susceptibility to tuberculosis disease, Fourth Scientific Conference "Genetics in Clinical Practice ", 6.-9.06.2024, h-l Belleville, kbcb Duni, p. 2

Научно направление: Ортодонтия

Договор № Д-213/03.08.2023 г. Подготовка на лингвалната повърхност на фронтални зъби за по-добра адхезия на ортодонтски ритейнъри
Водещ изследовател: Проф. д-р Владимир Ивайлов Петрунов, дм

Членове на изследователския екип:
- Гл. ас. д-р Владимир Иванов Богданов, дм - ФДМ, Катедра по Ортодонтия
- Гл. ас. д-р Любомир Деянов Стефанов, дм - ФДМ, Катедра по Пародонтология
- Филип Петров Иванов - редовен докторант, ФДМ, Катедра по Ортодонтия

Базова организация: МУ - София, ФДМ, Ортодонтия
Адрес за контакти: Катедра ОРТОДОНТИЯ, ФДМ, МУ-София, бул. „Св. Георги Софийски“ 1 ПК 1431,тел.*0888609784*
РЕЗУЛТАТИ:

В изследването са включени 97 пациенти, от които 52.60% момичета и 47.40% момчета. Пациентите са разделени на две групи: пациенти нетретирани с AquaCare - 47 и пациенти, третирани с AquaCare - 50. Резултатите показаха значимо по-малък относителен дял на проблем с ретайнера при групата, третирана с AquaCare (14.00%) в сравнение с групата, нетретирани с AquaCare (34.00%), z-score = -2.31, p = 0.02. И при двете групи, по-често проблем с ретайнера се наблюдава при момчетата. В групата, третирана с AquaCare, проблем с ретайнера имат 19.20% момчета и 8.30% момичета. При пациентите, нетретирани с AquaCare, проблем е установен при 55.00% момчета в сравнение с 18.50% момичета. Относителният дял на видовете отлепени зъби при пациентите с проблем в ретайнера, показва най-често срещан проблем с латералния резец и при двете групи: 62.50% при групата, третирана с AquaCare и 68.30% при групата, нетретирана с AquaCare, следвани от каninите 37.50% при групата, третирана с AquaCare и 22.70% при групата, нетретирана с AquaCare и нито един централен резец при групата, третирана с AquaCare, и 9.00% при групата, нетретирана с AquaCare.

В друго наше изследване установихме, че пациентите, преминали през продължително ортодонтско лечение, често страдат от гингивално възпаление, което може да затрудни фиксирането на ортодонтските ритейнери. Целта на настоящото проучване беше да анализираме ефекта от ултразвуковото почистване и полирането върху редукцията на гингивалното кървене. Клиничното изпитване включи 31 пациенти, разделени в две групи, като индексът на кървене (FMBS) бе измерен на 24-ия и 72-рия час след процедурата. Резултатите показаха, че третият ден след почистването е оптимален за фиксиране на ритейнерите, тъй като тогава се наблюдава значително намаляване на гингивалното кървене. Това потвърждава необходимостта от добре планирана подготовка на зъбната повърхност преди адхезията на ритейнерите, с цел подобряване на тяхната стабилност и дълготрайност.

Научни публикации и прояви:
- Иванов Ф., Вл. Богданов, Л. Стефанов, Вл. Петрунов Подобряване на адхезията при фиксирана ретенция чрез съвременни методи за кондициониране на емайловата повърхност, Ортодонтски преглед, 2023; 25(2): 66-74

- Иванов Ф., Вл. Петрунов Сравняване на индивидуалната зъбна подвижност при използването на CAD/CAM лазерно синтерован Co-Cr ретайнер и фрезован Ti ретайнер. Ортодонтски преглед, 2024; 26(1): 3-11
- Петрунов Вл., Богданов Вл., Стефанов Л., Иванов Ф. Сравняване на нивата на отлепване на фиксирани ортодонтски ретайнери при нетретирани и третирани зъби с повърхностно пясъкоструене. **Под Печат (Ортодонтски преглед 2025г. кн.1) Служебна бележка.**
- Stefanov L, Petrunov Vl, Bogdanov Vl, Ivanov F, Managing Gingival Bleeding for Effective Bonding of Orthodontic Retainers, Medinform 2025; 12(1):1975-1980.
- Иванов Ф, Петрунов В. Съпоставка на подвижността на долни фронтални зъби преди и след поставяне на ретайнери.22-ри МЕЖДУНАРОДЕН НАУЧЕН КОНГРЕС НА БЗС. Бургас, България. 13-15 юни 2024. 67 стр

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Orthodontics
<u>Contract Nr. D-213/03.08.2023</u> Preparation of the lingual surface of anterior teeth for better bonding of orthodontic retainers
Leading researcher Prof. Vladimir Ivaylov Petrunov, PhD
Research team:
- Assist. Prof. Vladimir Ivanov Bogdanov, PhD - Dept. of Orthodontics
- Assist. Prof. Lyubomir Deyanov Stefanov, - Dept. of Periodontology
- Filip Petrov Ivanov - PhD student, Dept. of Orthodontics

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of orthodontics, 1 St. Georgi Sofiyski Str., 1431 Sofia
RESULTS:

The study included 97 patients, of whom 52.60% were females and 47.40% were males. The patients were divided into two groups: patients not treated with AquaCare - 47 and patients treated with AquaCare - 50. The results showed a significantly lower relative proportion of retainer problems in the group treated with AquaCare (14.00%) compared to the group not treated with AquaCare (34.00%), z-score = -2.31, p = 0.02. In both groups, retainer debonding were more common in males. In the group treated with AquaCare, retainer failures were found in 19.20% of males and 8.30% of females. In patients untreated with AquaCare, a problem was found in 55.00% of the males compared to 18.50% of the females. According to the number of debonded teeth, out of the total number of patients with debonded teeth, in the patients treated with AquaCare, six (85.70%) had one debonded tooth and one patient (14.30%) had two. In the group not treated with AquaCare, out of the 16 patients with a retainer problem, ten (62.50%) had one loose tooth, five (31.25%) had two loose teeth and one patient (6.25%) had three loose teeth. Patients with more than one debonded tooth are 37.50% in the group not treated with AquaCare compared to 14.30% in the group treated with AquaCare. In the patients treated with AquaCare, eight teeth were debonded, three of which were canines and five were lateral incisors. In the group untreated with AquaCare, the number of loose teeth was 22: five canines, 15 lateral incisors and two central incisors. The relative proportion of debonded teeth in patients with retainer failures showed that the most common problem is with the lateral incisor in both groups: 62.50% in the group treated with AquaCare and 68.30% in the group not treated with AquaCare, followed by canines 37.50% in the group treated with AquaCare and 22.70% in the group not treated with AquaCare and no central incisors in the group treated with AquaCare and 9.00% in the group untreated with AquaCare.

In another study, we found that patients undergoing long-term orthodontic treatment often suffer from gingival inflammation, which can make it difficult to fix orthodontic retainers. The aim of the study was to analyze the effect of ultrasonic cleaning and polishing on the reduction of

gingival bleeding. The clinical trial included 31 patients divided into two groups, with the bleeding index (FMBS) measured at 24 and 72 hours after the procedure. The results showed that the third day after cleaning is optimal for fixing retainers, as a significant reduction in gingival bleeding is observed at that time. This confirms the need for well-planned preparation of the tooth surface before adhesion of retainers, in order to improve their stability and durability.

Scientific publications and presentations:

- Ivanov F., Vl. Bogdanov, L. Stefanov, Vl. Petrunov, Adhesion improvement in fixed retention by modern methods of enamel surface conditioning. (Review), Orthodontic review, 2023; 25(2): 66-74
- Ivanov F., Vl. Petrunov Comparison of individual tooth mobility CAD/CAM laser sintered Co-Cr retainer and milled Ti retainer Orthodontic review, 2024; 26(1): 3-11
- • Petrunov Vl., Bogdanov Vl., Stefanov L., Ivanov F. Comparison of the levels of debonding of fixed orthodontic retainers in untreated and treated teeth with surface sandblasting. **In Press** (Orthodontic Review 2025, vol. 1)
- Stefanov L, Petrunov Vl, Bogdanov Vl, Ivanov F, Managing Gingival Bleeding for Effective Bonding of Orthodontic Retainers, Medinform 2025; 12(1):1975-1980.
- Ivanov F., Vl. Petrunov Comparison on mobility on lower frontal teeth before and after placing fixed retainer.22nd scientific congress of BgDA.Burgas, Bulgaria. June 13-15 2024. p. 67

Научно направление: Бременност и фетално развитие

Договор № Д-214/03.08.2023 г Честота на цитомегаловирусната серопреваленция при бременните жени в българия и значението и за бъдещото развитие на бременността Водещ изследовател: Гл. ас. д-р Константа Красимирова Нейкова, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Иван Атанасов Костов, дмн- МФ, Катедра по Акушерство и гинекология при МФ на МУ, София
- Ас. д-р Яна Йорданова Христова -МФ, Катедра по Акушерство и гинекология при МФ на МУ, София
- Ас. д-р Георги Руменов Димитров - МФ, Катедра по Акушерство и гинекология при МФ на МУ, София
- д-р Ирена Любомирова Шикова, лекар при СБАЛАГ „Майчин дом" ЕАД, София

Базова организация: МУ - София, Катедра по акушерство и гинекология при Медицински факултет на МУ, София и СБАЛАГ „Майчин дом" ЕАД, ул. „Здраве" №2, София-1431

Адрес за контакти: СБАЛАГ „Майчин дом" ЕАД, ул. Здраве №2, София -1431, I-ва Гинекологична клиника; тел.: +359 887367900

Резултати:

УВОД. Цитомегаловирусната инфекция (CMV-инфекция) се свързва със сериозен риск от вроден неврологичен дефицит у новороденото. Идентифицирането и определянето на вида цитомегаловирусна (CMV-) инфекция (остра/латентна) в ранните срокове на бременността би допринесло в известен смисъл за избягване на раждането на деца с риск от вродени неврологични увреждания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ. През периода 08.2023-07.2024 г. бяха анализирани данните от изследването на CMV-IgM- и CMV-IgG-антителата във венозна кръв при 116 пациентки, насочени за изследване в Iви и IIри триместър на бременността. При съмнение за остра

първична инфекция, допълнително беше изследван и авидитетът към CMV-IgG-антителата. При стойности на авидитета около и под 20% (нисък авидитет) отчитахме данни за прясна първична инфекция при бременната. В хода на проучването възникна необходимост от определяне на авидитета при 1 бременна пациентка с едновременно положителни CMV-IgM- и CMV-IgG-антитела, със съмнение за остра първична CMV-инфекция, която беше проследена детайлно ехографски за наличие на ултразвукови белези за инфекция при плода и плацентата.

РЕЗУЛТАТИ. От изследваните пациентки 29.3% (34/116) бяха с негативни показатели за CMV-IgM- и CMV-IgG-антитела. При 69.8% (81/116) бременни се доказа *латентна инфекция* (отрицателни за CMV-IgM- и положителни CMV-IgG-антитела бременни). Една пациентка се оказа с лабораторни данни за остра CMV-инфекция (IgM=45.8 IU/ml и IgG=119 IU/ml, при стойност на авидитета от 21.7%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Острата първична CMV-инфекция, прекарана в I-ви триместър на бременността, води до сериозен риск от бъдещо неврологично увреждане при новороденото с различна степен на невросензорен дефицит. Необходимо е въвеждането на политики по отношение на превенцията на CMV-инфекцията при жените във фертилна възраст. Предвид гореизложените резултати, рутинното изследване на CMV-инфекцията в ранните срокове на бременността не се препоръчва, освен при наличие на рискови фактори.

Научни публикации и прояви:

- К. Нейкова, И. Шикова, Я. Христова, Г. Димитров и Ив. Костов. „Честота на серопреваленса на цитомегаловирусната инфекция при бременни жени в България и значението му за бъдещото развитие на бременността" Бълг мед журнал 2024, (приета за печат - служебна бележка)

  Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pregnancy and Fetal Development

Contract Nr. D-214/03.08.2023 Cytomegalovirus prevalence rate in pregnant patients in bulgaria and its significance for pregnancy development

Leading researcher Ass Prof Dr Konstantsa Krassimirova Neykova, MD, PhD

Research team:

- Prof. Dr. Ivan Atanassov Kostov, PhD, DSci
- Assist. Prof. Dr. Konstantsa Krassimirova Neykova, MD, PhD - Dept. of Obstetrics and Gynaecology
- Assist. Dr. Yana Yordanova Hristova - Dept. of Obstetrics and Gynaecology
- Assist. Dr. Georgi Rumenov Dimitrov - Dept. of Obstetrics and Gynaecology
- Dr. Irena Lubomirova Shikova, State University Hospital "Maichin Dom", Sofia

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Obstetrics and Gynaecology, "Maichin Dom" State University Hospital, "Zdrave 2" Str., Sofia – 1431

RESULTS:

INTRODUCTION. Cytomegalovirus infection (CMV-infection) is associated with a serious risk of congenital neurological deficits in the newborn. The identification and diagnosis of the type of cytomegalovirus (CMV-) infection in the early pregnancy stages could prevent the delivery of newborns at a high risk for the future development of neurological damage.

MATERIALS AND METHODS. Throughout the period between August, 2023 and July, 2024 we studied the CMV-IgM and CMV-IgG antibody levels in the venous blood of 116 patients in their Ist and IInd trimesters of pregnancy. If acute primary infection was suspected, the avidity to CMV-IgG antibodies was additionally examined. At avidity values around and below 20% (low avidity), we reported data for fresh primary infection in the pregnant woman. In case of positive CMV-IgM

and CMV-IgG antibodies, we further analysed the avidity towards CMV-IgG antibodies, in order to prove the presence of an acute primary CMV-infection.
RESULTS. 29.3% (34/116) of the patients were negative for CMV-IgM and CMV-IgG antibodies. 69.8% (81/116) pregnant patients proved to be with latent CMV-infection (they were negative for CMV-IgM antibodies and positive for CMV-IgG antibodies. One patient – 0.9% (1/116), was with laboratory evidence for an acute primary CMV-infection in her late IInd trimester of pregnancy (with levels of IgM=45.8 IU/ml, IgG=119 IU/ml, and avidity levels of 21.7%).
CONCLUSION. Acute primary CMV infection in the first trimester of pregnancy leads to a serious risk of future neurological damage in the newborn with varying degrees of neurosensory deficit. Pregnancy management needs to be modified in the future so as to prevent acute primary CMV-infection in the early stages of pregnancy. However, routine CMV-testing in the Ist trimester is usually not recommended in the absence of high-risk factors.
Scientific publications and presentations:

- K. Neykova, I. Shikova, Yana Hristova, G. Dimitrov and I. Kostov. FREQUENCY OF SEROPREVALENCE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN IN BULGARIA AND ITS IMPORTANCE FOR THE FUTURE DEVELOPMENT OF PREGNANCY. Bulg Med Journal 2024 (in print)

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ 2023

Научно направление: Технология на лекарствата; Социална медицина и обществено здравеопазване

Договор № Д-160/03.08.2023 г. Очаквания и визия на медицинските и здравни специалисти за приложение на 3D принтирани фармацевтични форми в терапията Водещ изследовател: Професор Милен Венциславов Димитров, доктор

Членове на изследователския екип:

- Главен асистент Диляна Петрова Георгиева- Фармацевтичен факултет, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“
- Асистент Видин Калинов Кирков- Факултет по обществено здраве, Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, катедра „Здравна политика и мениджмънт”

Базова организация: МУ – София, Фармацевтичен факултет, катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация”
Адрес за контакти: ул. Дунав № 2, София , п.к. 1000, +359 2 987 987 4
РЕЗУЛТАТИ:

Към настоящия момент липсват данни за очакванията и визията на медицинските и здравни специалисти в България, относно възможността за приложение на 3D принтирани лекарства в практиката.

Използването на такъв тип лекарствени форми, позволяващи комбинирането на цялостната терапия на пациента в един продукт, с желана форма, размер, комбинация от лекарствени вещества и доза, очаквано ще доведе до революция и бум в областта на дигиталното здравеопазване, позволявайки лекарствата да бъдат персонализирани за всеки пациент.

В настоящето изследване са използвани множество технологични и социологични изследователски методи за оценка на визията на медицинските и здравни специалисти относно техния потенциал за приложение в терапията на различни заболявания.

В изследването, което е първо по рода си в България и претендира за представителност и национален обхват, са отразени резултатите от проведена анкета с 1222 респондента-медицински и здравни професионалисти, обучавани във водещите медицински университети в България (Медицински Университет- София; Медицински Университет- Пловдив, Медицински университет- Варна „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Медицински Университет- Плевен, Тракийски Университет- Стара Загора, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“- Медицински и Фармацевтичен факултет.

В национално представителното изследване са участвали 80.9% жени и 17.8% мъже от университетите, включени в дизайна на проучването.

Основен източник на информация за приложението на 3Д принтирането в медицинската, фармацевтична и здравна практика за 37.5% от интервюираните се явяват Интернет търсачките (Google, Bing, Yahoo!, Yandex, DuckDuckGo), а за още 33,8% от респондентите основен източник се явяват преподавателите, в съответния университет.

47,1 % от респондентите са посочили, че най-често отпечатваната 3Д принтирана форма се явява таблетката. Около 80% от респондентите считат, че 3Д-отпечатаните лекарства (ще улеснят адаптирането на необходимата, индивидуална доза лекарство/а за осигуряване на подобрен контрол и ефикасност на назначената лекарствена терапия.

Според около 60% от респондентите особено преимуществено ще се явява приложението на 3Д принтирани форми в педиатрията и според 42% от тях, в гериатрията.

Като приоритетни групи пациенти за приложение на 3Д принтираните форми, всички респонденти, консенсусно са посочили педиатрия, гериатрия и пациенти с редки заболявания.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Pharmaceutical technology; Social Medicine and Public Health
Contract Nr. D-160/03.08.2023 Expectations and vision of medical and healthcare professionals for the application of 3D printed pharmaceutical forms in therapy
Leading researcher Prof. Milen Ventsislavov Dimitrov, PhD, MPH-HMP
Research team:

- Chief assist.prof. Dilyana Petrova Georgieva - Faculty of Pharmacy, Department "Pharmaceutical Technology and Biopharmacy"
- Assist. Prof. Vidin Kalinov Kirkov - Faculty of Public Health, Prof. Dr. Tsekomir Vodenicharov, Ph.D., Department of "Health Policy and Management"

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of pharmacy
RESULTS:

Currently, there is a lack of data on the expectations and vision of medical and health professionals in Bulgaria regarding the possibility of applying 3D printed medicines in clinical practice.

The use of such type of dosage forms, allowing the combination of a patient's entire therapy in a single product, with a desired shape, size, combination of medicinal substances and dose, is expected to lead to a revolution and boom in the field of digital health, allowing medicines to be personalized for each patient.

In the present study, multiple technological and sociological research methods were used to assess the vision of medical and health professionals regarding their potential for application in the therapy of various diseases.

The research, which is the pilot of its kind in Bulgaria and claims to be representative and national coverage in scope, reflects the results of a survey conducted with 1,222 respondents - medical and health professionals educated at the leading medical universities in Bulgaria (Medical University - Sofia; Medical University - Plovdiv, Medical University - Prof. Dr. Paraskev Stoyanov, Medical University - Stara Zagora, Sofia University "St. Kliment Ohridski" - Faculty of Medicine.

In the nationally representative study, 80.9% women and 17.8% men participated in the universities included in the study design.

Internet search engines (Google, Bing, Yahoo!, Yandex, DuckDuckGo) are the main source of information about the application of 3D printing in medical, pharmaceutical and healthcare practice for 37.5% of the interviewees, and for another 33.8% of the respondents the main source is the professors at the respective university appear.

47.1% of the respondents indicated that the most frequently printed 3D printed form is the tablet. About 80% of respondents believe that 3D-printed drugs (will facilitate the adaptation of the necessary, individual dose of drug/s to ensure improved control and efficacy of prescribed drug therapy.

According to about 60% of the respondents, the application of 3D printed forms will be particularly advantageous in pediatrics and, according to 42% of them, in geriatrics.

As priority groups of patients for the application of 3D printed forms, all respondents unanimously indicated pediatrics, geriatrics and patients with rare diseases.

Научно направление: Околна среда: общи и професионални фактори. Мускули. Кости. Стави. Социална медицина и обществено здравеопазване.

Договор № Д-161/03.08.2023 г. Проучване на честотата на постуралните нарушения при студенти от Медицински колеж „Й. Филаретова“ - София и на възможностите за прилагане на мултидисциплинарен превантивен и терапевтичен подход
Водещ изследовател: гл. асистент д-р Спартак Спасов Янакиев, доктор

Членове на изследователския екип:
- Гл. асистент Мариана Димитрова Алберт, доктор, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София
- Доцент Мая Григориевна Ляпина, доктор, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София
- Доцент Силвия Парашкевова Цанова-Савова, доктор, Медицински колеж „Йорданка
- Филаретова”, МУ – София
- Михаела Тихомилова Мирева, доктор, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София
- Александра Янкова Здравкова- Малева, доктор, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София
- Гл. асистент Петранка Иванова Гагова, доктор, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София
- Гл. асистент Дарина Благовест Димитрова – Стефанова, доктор, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София
- Професор Тодор Георгиев Кундуржиев, доктор, Катедра „Трудова медицина, ФОЗ "Проф. д-р Ц. Воденичаров, дмн", МУ – София
- Ясен Петров Събев, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София
- Гагик Давити Мкртчян, студент в спец. Рехабилитатор, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София
- Симона Кирилова Евтимова, студент в спец. Зъботехник, Медицински колеж „Йорданка Филаретова”, МУ – София

Базова организация: МУ - София, Медицински колеж „Йорданка Филаретова“, Медицински университет – София
Адрес за контакти: ул. „Йорданка Филаретова“ №3, София, ПК 1606, тел. +359 2 9154646

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на изследването бе да се проучи честотата на постуралните нарушения при студенти от специалностите зъботехник, рехабилитатор и масажист, инспектор по обществено здраве, рентгенов лаборант и медицински лаборант и отражението им върху скелетно-мускулните дисфункции както и да се изготви и приложи мултидисциплинарен превантивен подход. Участие взеха общо 161 студенти. Първият етап включи анкетно проучване сред студентите от различните специалности. Разработена бе целенасочена анкета, състояща се от 30 въпроса за събиране на данни за хронични болки и дисфункции в тялото с основен акцент върху лицево-челюстната област.. Установи се, че от често повтарящи се болки в тялото страдат 66,1% от тях. При близо 30% болката е локализирана в областта на главата, шията и раменния пояс. За около 10% от анкетираните болката е достигала много висок интензитет. За наличието на темпоромандибуларни и оклузарни нарушения, за щракане (прескачане) при отваряне и затваряне на устата или по време на хранене съобщават 33.6% от студентите. Това пдочертава важността на проблема и налага допълнителни проучвания за изследване причината и методите за повлияване на постуралната дисхармония и болковата симптоматика.

На втория етап от проучването бяха направени постурологични изследвания и измервания на обемите на движенията в шийната и лумбалната област преди и след приложението на нанотехнологията Таопач. Най-голямо средно увеличение (0,89 см) беше отчетено при десния латерален наклон на трупа, а най-малко (0,47 см) – при ротацията на главата вдясно. Статистически значими подобрения бяха установени при левия и десния латерален шиен наклон, ротацията на главата вляво и десния латерален наклон на трупа. Разликите в обема на движенията между лявата и дясната страна се балансираха в шийния отдел, но се увеличиха в лумбалния отдел. Статистически методи – дескриптивен анализ, Fisher Exact Test, Pearson correlation, t-test. Приложението на нанотехнологиите Taopatch® доведе до подобряване на обема на движение в шийният и лумбалният отдел и мускулния баланс между лявата и дясната половина на тялото.

Научни публикации и прояви:

- Янакиев, С., Ляпина, М., Събев, Я. и др. Честота на разпространение на постурални дисфункции сред студенти от МК „Й. Филаретова“ – пилотно анкетно проучване. „Здраве и Наука“, 2023, 3-4 (051-52), 59-64.
- Yanakiev, S., Lyapina, M., Sabev, et al. Prevalence of Postural Dysfunctions Among Students of Medical College "Y. Filaretova" – A Pilot Survey 6th INTERNATIONAL WORLD HEALTH CONGRESS November 22-23, 2024 / Bayburt, Türkiye
- Yanakiev, S, Lyapina, M, Tsanova-Savova, S. et al. "The role of vision disorders in the development of pain syndromes across different body regions" International scientific conference "SUSTAINABLE AND HOLISTIC HEALTH CARE", Riga First Medical College of the University of Latvia, December 4, 2024. Сборникът със статии от конференцията ще бъде публикуван през м. май. 2025г.
- Yanakiev, S., Albert, M., Dimitrova-Stefanova, D. et al. The impact of nanotechnologies on the range of motion in the cervical and lumbar regions: A pilot study. KNOWLEDGE International Journal Vol. 68, ще бъде публикувано в средата на февруари.

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Environment. General and Occupational Factors. Muscles. Bones. Joints. Social Medicine and Public Health

<u>Contract Nr. D-161/03.08.2023</u> Study on the Prevalence of Postural Disorders Among Students of the Y. Filaretova Medical College – Sofia and the Possibilities for Implementing a Multidisciplinary Preventive and Therapeutic Approach

Leading researcher: Chief Assistant Professor Dr. Spartak Spasov Yanakiev, PhD

Research team:

- Chief Assistant Professor Mariana Dimitrova Albert, PhD, Chief Assistant, Yordanka Filaretova Medical College, Medical University – Sofia
- Associate Professor Maya Grigorievna Lyapina, PhD, Yordanka Filaretova Medical College, Medical University – Sofia
- Associate Professor Silvia Paraskevova Tsanova-Savova, PhD, Yordanka Filaretova Medical College, Medical University – Sofia
- Mihaela Tikhomilova Mireva, PhD, Yordanka Filaretova Medical College, Medical University – Sofia
- Alexandra Yankova Zdravkova-Maleva, PhD, Yordanka Filaretova Medical College, Medical University – Sofia
- Chief Assistant Professor Petranka Ivanova Gagova, PhD, Yordanka Filaretova Medical College, Medical University – Sofia
- Chief Assistant Professor Darina Blagovest Dimitrova-Stefanova, PhD, Yordanka Filaretova Medical College, Medical University – Sofia

- Professor Todor Georgiev Kundurzhiev, PhD, Department of Occupational Medicine, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tsv. Vodenicharov, DMSc", Medical University – Sofia
- Yasen Petrov Subev, Yordanka Filaretova Medical College, Medical University – Sofia
- Gagik Daviti Mkrtchyan, Student in Rehabilitation, Yordanka Filaretova Medical College, Medical University – Sofia
- Simona Kirilova Evtimova, Student in Dental Technology, Yordanka Filaretova Medical College, Medical University – Sofia

Organization unit: MU - Sofia, Yordanka Filaretova Medical College, Medical University – Sofia, 1606, tel. +359 2 9154646

RESULTS:

The study aimed to assess the prevalence of postural disorders among students in dental technology, rehabilitation and massage therapy, public health inspection, radiology, and medical laboratory sciences, as well as their impact on musculoskeletal dysfunctions. Additionally, a multidisciplinary preventive approach was developed. A total of 161 students participated. The first phase involved a survey with 30 targeted questions focusing on chronic pain and dysfunctions, particularly in the orofacial region. Results showed that 66.1% of students experienced recurrent pain, with nearly 30% reporting pain in the head, neck, and shoulders. About 10% described very high-intensity pain, and 33.6% reported temporomandibular and occlusal disorders, including clicking during mouth movements. These findings highlight the need for further research into the causes and management of postural disharmony and pain.

In the second phase, postural assessments and range-of-motion measurements in the cervical and lumbar regions were conducted before and after Taopatch® nanotechnology application. The greatest average increase (0.89 cm) was in right lateral trunk flexion, while the smallest (0.47 cm) was in right head rotation. Statistically significant improvements were observed in left and right lateral cervical flexion, left head rotation, and right lateral trunk flexion. While cervical motion balance improved between the left and right sides, lumbar asymmetry increased. Statistical methods included descriptive analysis, Fisher's Exact Test, Pearson correlation, and t-test. Taopatch® application improved cervical and lumbar mobility and enhanced muscle balance between the body's left and right sides.

Scientific publications and presentations:

- Yanakiev, S., Lyapina, M., Sabev, Y., Albert, M. Prevalence of Postural Dysfunctions Among Students of Medical College "Y. Filaretova" – A Pilot Survey. Health and Science, 2023, 3-4 (051-52), 59-64.
- Yanakiev, S., Lyapina, M., Sabev, et al. Prevalence of Postural Dysfunctions Among Students of Medical College "Y. Filaretova" – A Pilot Survey 6th INTERNATIONAL WORLD HEALTH CONGRESS November 22-23, 2024 / Bayburt, Türkiye
- Yanakiev, S, Lyapina, M, Tsanova-Savova, S. et al. "The role of vision disorders in the development of pain syndromes across different body regions" International scientific conference "SUSTAINABLE AND HOLISTIC HEALTH CARE", Riga First Medical College of the University of Latvia, December 4, 2024. Сборникът със статии от конференцията ще бъде публикуван през м. май. 2025г.
- Yanakiev, S., Albert, M., Dimitrova-Stefanova, D. et al. The impact of nanotechnologies on the range of motion in the cervical and lumbar regions: A pilot study. KNOWLEDGE International Journal Vol. 68, ще бъде публикувано в средата на февруари.

Научно направление: Социална Медицина и обществено здрваеопазване

Договор № Д-166/03.08.2023 г. Нагласа на пациентите и лекарите по дентална медицина относно влиянието на музиката върху поведението им в процеса на клинична работа / лечение в денталната практика
Водещ изследовател: Доц. д-р Петър Георгиев Божинов, доктор

Членове на изследователския екип:
- Гл.асистент Д-р Красимир Цветанов Цоков доктор, основен трудов договор,ФДМ, КОДЗ
- Проф. д-р Бойко Костов Бонев, доктор, основен трудов договор, ФДМ, КОДЗ
- Гл. асистент д-р Станислав Маринов Ненов, доктор, основен трудов договор, ФДМ, КОДЗ

Базова организация: МУ - София, Факутет по Дентална Медицина, Катерда Обществено Дентално Здраве
Адрес за контакти:, „Св. Георги Софийски“ 1, София, 1431, +359 888 543 265
РЕЗУЛТАТИ:

Денталните практики са сериозна стресова среда както за пациента, така и за денталния екип. Една от до брите маркетингови стратегии е визията на кабинета, която да създава положителна емоция, в която съществена роля играе музиката. Тя предлага различни предимства, които осигуряват по-добро изживяване и удовлетворение при пациентите и денталния екип, подобрявайки производителността му. Помага на денталния персонал да се концентрира по-добре и да изпълнява задачите си по-акуратно чрез подобряване климата на работното място. ЦЕЛ: Установяване на влиянието на музиката върху тревожността на пациентите по време на лечение в денталната практика и поведението на пациентите и ЛДМ. МЕТОДИКА: Проведено бе кроссекционно социологическо проучване сред лекари по дентална медицина и пациенти над 18 годишна възраст. Проучването се проведе в периода 01.05.2022 до 31.01.2024. В изследването взеха участие 504 пациенти и 256 легално практикуващи лекари по дентална медицина от цялата страна. За проучването бяха използвани анонимни анкетни карти раздадени физически на хартиен носител и по електронен път, чрез създаден линк към електронната форма. От раздадени 1000 анкетни карти сред пациентите нивото на респондентност бе 50,40%. При денталрните лекари раздадените анкетни карти са 500 и ниво на респондентност 53,00%. Данните бяха анализирани по абсолютна стойност (брой), относителна стойност (процент), Хи- квадрат теста вземайки предвид $p<0.05$. за статистически значима зависимост. Обработката на даннните бе извършена със статистическата програма SPSS 20. РЕЗУЛТАТИ: Лекарите по дентална медицина, в чиито офиси „Винаги звучи музика“ са 63,30%, а тези отговорили с „Понякога“ са 28,90%, това са 92,20%. В денталните практики, в които „Никога на звучи музика“ са 7,80%. Мнозинството зъболекари (70,70%) приемат музиката като “разведряващ фактор“, докато 3,90% определят музиката като “пречеща на концентрацията им“. Най-предпочетена от ЛДМ е класическата музика – 39,50%. Най-харесвана е и от жените / 45,30%/, и от мъжете /32,80%/. На второ място по честота лекарите поставят “блус и джаз“ - 20,70%. Този стил е харесван почти по равно от жените /20,40%/ и мъжете /21,00%/ зъболекари. От значение е наличието на музиката в денталната практика по време на лечение за 49,10% от жените и 48,30% от мъжете, пациенти. От изключително значение е за 21,90% от жените и 24,20% от мъжете пациенти.

Научни публикации и прояви:
- Bozhinov P., Tsokov Kr, Nenov St., Bonev B, Music therapy. History of species, principles, Health and science, 2020, X (1-2) (037-038): 5-8 ISSN 1314 – 3360 (in Bulgarian)

- Tsokov Kr, Bozhinov P., Nenov St., Bonev., Basic methods of music therapy and their application in clinical practice, Health and Science, 2020, X (3-4) (039-040):ISSN 1314 – 3360 (In Bulgarian)
- Tsokov Kr, Bozhinov P., Nenov St., Bonev, Fear Anxiety and Dental Practice, Health and Science, 2022, 4(3-4) (047-048)):ISSN 1314 – 3360, 43-47 (In Bulgarian)
- Tsokov Kr, Bozhinov P., Nenov St., Bonev, Music - before and during dental treatment - An alternative solution to help reduce fear and anxiety in patients, Health and Science, 2023, 1-2 (049 -050): ISSN 1314 – 3360, 187-192 (in Bulgarian)
- Tsokov Kr, Bozhinov P., Nenov St., Bonev B., Patient pain and anxiety during dental treatment - are they affected by the presence of music in the dental practice, J MEDINFORM, 2024, I S S U E 1: 1807-16
- Tsokov Kr, Bozhinov P., Nenov St., Bonev B., Dentists' Assessment of the Influence of Music on Their Own Behavior in Dental Practice During Treatment, J MEDINFORM, 2024, I S S U E 1: 1822-32
- Bozhinov P, Tsokov K, Bonev B, Nenov St. Comparative analysis of the influence of music in dental treatment: doctor-patient. Medinform 2024; 11(1):1833-1840.
- Tsokov Kr., Bozhinov P., Bonev B., Nenov St. Dentists' perceptions of the impact of music on their behavior in dental practice during treatment: A survey study., Scientific Congress "DENTISTRY OF THE XXI CENTURY: TRADITIONS, ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES", dedicated to the 65th anniversary of the Dentistry Faculty, SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS OF MODERN SURGICAL DENTISTRY AND MAXILLOFACIAL SURGERY, May 24, 2024, Almaty, Kazakhstan

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Social Medicine and Public Health
Contract Nr. D-166/03.08.2023 г. Attitude of patients and dentists regarding the influence of music on their behavior in the process of clinical work / treatment in dental practice
Leading researcher. Assoc. Dr. Petar Georgiev Bozhinov, PhD
Research team:

- Chief Assistant Proff. Dr. Krasimir Tsvetanov Tsokov PhD, basic employment contract, FDM, DPHD
- Prof. Dr. Boyko Kostov Bonev, PhD, basic employment contract, FDM, DPHD
- Ch. Assistant Dr. Stanislav Marinov Nenov, PhD, basic employment contract, FDM, DPHD

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dental Public Health Department, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia
RESULTS:

Dental office is highly stressful environment for patients and dental team. Good outlook of dental clinic is one of the best marketing strategies in dental practice. Playing music in dental office is essential for creation of positive attitude of patients. Music could lead to positive experience of patients and to increase their satisfaction. It also improves productivity and satisfaction of dental team. Playing music improves concentration and efficiency of dental professionals and create better working environment.

AIM: The purpose of the study is to determine the influence of music on patients' anxiety and behavior of both patients and dentists during dental treatment.

METHODOLOGY: We conducted a cross-sectional sociological survey among dentists and patients over 18 years in the period 01.05.2022 to 31.01.2024. Five hundred and four patients and 256 dentists in the Republic of Bulgaria participated in the anonymous survey. One hundred questionnaires were distributed directly and by internet among patients with response rate 50.40%.

Five hundred questionnaires were distributed among dentists with the response rate 53.00%. We analyze the data using SPSS 20 by calculating the absolute (number) and relative (percentage) values and applied Pearson's chi-square test for proving the statistical dependences.

RESULTS: Music is playing in 92.2% of dental offices – "always" in 63.3% and "sometimes" in 28.9%. It is never playing in only 7.8% of dental practices. Music has a calming effect on 70.7% of dentists, but distracts 3.9% of respondents. Classical music is the most preferred genre by dental professionals (39.5%). It is the favorite one for 45.3% of women and 32.8% of men. "Blues and jazz" is preferred by 20.7% of dentists and is reported almost equally in both genders – women (20.4%) and men (21%). Listening to music during dental treatment is important according to 49.1% of female patients and 48.3% of male patients. It is reported to be extremely important by 21.9% of female patients and 24.2% of male patients.

Scientific publications and presentations:

- Bozhinov P., Tsokov Kr, Nenov St., Bonev B, Music therapy. History of species, principles, Health and science, 2020, X (1-2) (037-038): 5-8 ISSN 1314 – 3360 (in Bulgarian)
- Tsokov Kr, Bozhinov P., Nenov St., Bonev., Basic methods of music therapy and their application in clinical practice, Health and Science, 2020, X (3-4) (039-040):ISSN 1314 – 3360 (In Bulgarian)
- Tsokov Kr, Bozhinov P., Nenov St., Bonev, Fear Anxiety and Dental Practice, Health and Science, 2022, 4(3-4) (047-048)):ISSN 1314 – 3360, 43-47 (In Bulgarian)
- Tsokov Kr, Bozhinov P., Nenov St., Bonev, Music - before and during dental treatment - An alternative solution to help reduce fear and anxiety in patients, Health and Science, 2023, 1-2 (049 -050): ISSN 1314 – 3360, 187-192 (in Bulgarian)
- Tsokov Kr, Bozhinov P., Nenov St., Bonev B., Patient pain and anxiety during dental treatment - are they affected by the presence of music in the dental practice, J MEDINFORM, 2024, I S S U E 1: 1807-16
- Tsokov Kr, Bozhinov P., Nenov St., Bonev B., Dentists' Assessment of the Influence of Music on Their Own Behavior in Dental Practice During Treatment, J MEDINFORM, 2024, I S S U E 1: 1822-32
- Bozhinov P, Tsokov K, Bonev B, Nenov St. Comparative analysis of the influence of music in dental treatment: doctor-patient. Medinform 2024; 11(1):1833-1840.
- Tsokov Kr., Bozhinov P., Bonev B., Nenov St. Dentists' perceptions of the impact of music on their behavior in dental practice during treatment: A survey study., Scientific Congress "DENTISTRY OF THE XXI CENTURY: TRADITIONS, ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES", dedicated to the 65th anniversary of the Dentistry Faculty, SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS OF MODERN SURGICAL DENTISTRY AND MAXILLOFACIAL SURGERY, May 24, 2024, Almaty, Kazakhstan

Научно направление: Социална фармация и фармацевтично законодателство; Здравеопазване

Договор № Д-169/03.08.2023 г. Анализ на рентабилността и ефективността на скринингова програма за диабетна ретинопатия
Водещ изследовател: професор Александър Хуго Оскар, дм

Членове на изследователския екип:

- проф. Генка Иванова Петрова-Ташкова, дфн - ФФ, Катедра "Организация и икономика на фармацията"

- проф. Мария Стефанова Камушева, дф - ФФ, Катедра “Организация и икономика на фармацията”
- ас. д-р Алина Йосифова Леви - задочен докторант, МФ, Катедра по офталмология
- Ива Красимирова Хайгърова - млад учен, ФФ, Катедра “Организация и икономика на фармацията”
- гл.ас. д-р Васил Маркович Хайкин, МФ, Катедра по офталмология

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра Офталмология, УМБАЛ “Александровска”
Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел. +359 8898747258

РЕЗУЛТАТИ:

При проведено систематично търсене в научната база PubMed по предварително зададени ключови думи са селектирани 10 статии с фокус върху клиничните и икономическите ползи при прилагане на скрининга. Приоритет се дава на проучвания, публикувани през последните 10 години. Резултатите показват, че скринингът за диабетна ретинопатия трябва да бъде заплащан от задължителното здравно осигуряване, тъй като доказва рентабилност от гледна точка на здравната система. Чрез неговото извършване могат да се предотвратят разходите за лечение на зрителни увреди и слепота. Интервалите за скрининг трябва да бъдат индивидуализирани според характеристиките на пациента и риска от развитие на диабетна ретинопатия, като ежегодният скрининг не е стойностно-ефективен във всички случаи. Скринингът с изкуствен интелект може да бъде от съществена полза за по-голямо покритие на пациенти в райони с недостатъчен и труден достъп до здравни услуги. Нужно е разработване на национални програми, които да осъществяват профилактика на зрителни увреди при рискови пациенти, каквито са пациентите със захарен диабет.

Проведеното проучване сред 98 пациенти със захарен диабет показа, че 12.5% от пациентите със захарен диабет (ЗД) имат диабетна ретинопатия (ДР), като диагностицирани са само пациентите във възрастовата група над 60 години. Поради малкия брой пациенти не може да се дефинира категорично пациенти с каква давност на ЗД имат най-голям риск и са развили ДР. Няма статистическа значимост на резултата, който показва, че преобладават лицата с давност под 10 години (70%). Преобладават жените (80%), пациентите, които освен ЗД имат и болести на кръвообращението (44.4%) и тези, които са на монотерапия с метформин (66.7%). Близо половината от диагностицирани пациенти нямат добър контрол на кръвното си налягане. Стойностите за TOD и TOS при пациентите с и без диабетна ретинопатия са без статистическа значима разлика, като тези с ДР имат по-ниска зрителна острота в сравнение с недиагностицираните (VOS, VOD).

Анализът на нивото на придържане към терапията сред всички изследвани пациенти сочи, че шансовете за придържане към терапията сред мъжете са по-малки от шансовете при жените, а сред пациентите на монотерапия, тези между 18 и 60 години и без диабетна ретинопатия са по-големи.

Проведеният анализ разход-полза показва, че брутната полза при оценка на скрининговата програма за ДР е в размер на около 13 330 лв. за 1 пациент. За всеки вложен лев за скрининг се спестяват 33.50 лв. обществен ресурс. Анализът демонстрира рентабилността на прилаганите скринингови програми за ранна диагностика и лечение на диабетна ретинопатия сред българските пациенти със захарен диабет.

Научни публикации и прояви:

- Хайгърова И, Оскар А, Петрова Г, Леви А, Хайкин В, Камушева М. Оценка на рентабилността на скринингови програми за диабетна ретинопатия - систематичен преглед, Обща медицина, Приета за публикуване, 2024, бр. 4.

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Social Pharmacy and Pharmaceutical Legislation, Healthcare
Contract Nr. D-169/03.08.2023 Cost-effectiveness analysis of screening program for diabetic retinopathy
Leading researcher Prof. Alexander Oskar, MD, PhD
Research team:

- Prof. Guenka Ivanova Petrova, PhD, DSci - Faculty of Pharmacy, Department of Organization and Economics of Pharmacy
- Prof. Maria Stefanova Kamusheva, PhD - Faculty of Pharmacy, Department of Organization and Economics of Pharmacy
- Iva Krasimirova Haygarova, M.Pharm. - Faculty of Pharmacy, Department of Organization and Economics of Pharmacy
- Alina Yosifova Levi, MD, PhD student - Department of Ophthalmology
- Assist. Prof. Vasil Markovich Haykin, MD, PhD - Department of Ophthalmology

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine
RESULTS:

A search for available publications regarding retinopathy screening in patients with type 2 diabetes mellitus is limited to the last ten years (01.01.2013 - 01.01.2024) and the PubMed scientific database. One hundred sixty-four studies have been identified, 10 of which are included in this systematic review. Screening for diabetic retinopathy is a crucial step in preventing visual impairment and blindness, which can prove to be costly if left untreated. It is recommended that this screening should be covered by compulsory health insurance as it has been proven to be profitable from the health system's perspective. However, annual screening is not necessary for all patients, and screening intervals should be individualized based on patient characteristics and the risk of developing diabetic retinopathy. Using artificial intelligence for screening can be a significant advantage in areas with insufficient access to health services. Efforts should be made to improve the methods for evaluating images obtained during screening, as manual assessment by medical professionals is more labor-intensive but cost-effective. It is necessary to develop national programs to prevent visual damage in patients at risk, such as those with diabetes mellitus.

The study conducted among 98 patients with diabetes mellitus (DM) showed that 12.5% of patients with DM had diabetic retinopathy (DR), and only patients in the age group over 60 years were diagnosed. Due to the small number of patients, it is not possible to define which patients with which duration of DM have the greatest risk and have developed DR. There is no statistical significance of the result, which shows that patients with disease duration less than 10 years prevail (70%). Women (80%), patients who suffer from circulatory diseases (44.4%) and those who are treated with metformin (66.7%) predominate. Nearly half of diagnosed patients do not have adequate blood pressure control. Values for TOD and TOS in patients with and without diabetic retinopathy were without statistically significant difference, while those with DR have lower visual acuity compared to undiagnosed (VOS, VOD).

Analysis of the level of medication adherence among all studied patients indicated that the odds of adherence among men were lower than the odds among women, while the MA levels among patients on monotherapy, those between 18 and 60 years of age and without diabetic retinopathy, were greater.

The conducted cost-benefit analysis shows that the gross benefit of evaluating the screening program for diabetic retinopathy is approximately 13,330 BGN per patient. For every BGN invested in screening, 33.50 BGN of public resources are saved. The analysis demonstrates the cost-effectiveness of the applied screening programs for the early diagnosis and treatment of diabetic retinopathy among Bulgarian patients with diabetes.

Scientific publications and presentations:

- Haygarova I, Oskar A, Petrova G, Levi A, Haykin V, Kamusheva M. Analysis of the cost-effectiveness of screening programs for diabetic retinopathy - a systematic review, General Medicine, Accepted for publication, 2024; 4.

Научно направление: Социална медицина и обществено здравеопазване

Договор № Д-215/03.08.2023 г. Повишаване качеството на практическото обучение на студенти от специалност „Акушерка“, чрез създаване на оптимална учебна среда Водещ изследовател: проф. Галина Стамова Чанева,дм

Членове на изследователския екип:

- Доц. Петя Димитрова Трендафилова – Ванчева, дм – Катедра „Здравни грижи”, Факултет по Обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн”, МУ-София
- Доц. Никола Руменов Георгиев, дм - Катедра „Здравни грижи”, Факултет по Обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн”, МУ-София
- Гл.ас. Таня Веселинова Ангелова, дм - Катедра „Здравни грижи”, Факултет по Обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн”, МУ-София
- Гл.ас. Боряна Трайчева Симеонова, дм - Катедра „Здравни грижи”, Факултет по Обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн”, МУ-София
- Ас. Галя Георгиева Заякова, дм - Катедра „Здравни грижи”, Факултет по Обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн”, МУ-София
- Ас. Антоанета Йорданова Димитрова, дм - Катедра „Здравни грижи”, Факултет по Обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн”, МУ-София
- Михаела Милчова Йорданова – студент специалност „акушерка”, Катедра „Здравни грижи”, Факултет по Обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн”, МУ-София
- Ивелина Йорданова Кирова - студент специалност „акушерка”, Катедра „Здравни грижи”, Факултет по Обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн”, МУ-София

Базова организация: МУ – София, Факултет по Обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн”, Катедра „Здравни грижи”

Адрес за контакти: гр. София,1527 ул.” Бяло море” № 8; УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, ет.5. тел. +359 2 9432370

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на изследването е подобряване на практическите умения на студентите чрез използване на симулационни методи при наблюдението на бременната жена и плода. Използваните изследователски методи са: социологически методи – провеждане на анкетно проучване на студентите преди и след въвеждане на методите и средствата за обучение; статистически методи за обработка на резултатите. Получените резултати, показват че студентите от специалност „Акушерка” получават достатъчно теоретични знания от сферата на акушерските грижи, но е необходимо да се използват и прилагат съвременни педагогически средства и методи при практическото им обучение и развитието на практически умения. Проведеното обучение чрез симулационен подход повишава самооценката на студентите по отношение на компетенциите им при проследяване на соматичните показатели в реална среда. Акушерските грижи след раждането са съществен фактор, от който зависи оптималното протичане на пуерпериума. Усвояването на професионални компетенции от студентите от специалност „Акушерка” по отношение на

акушерските грижи е необходимо да се осъществява в добре оборудвани практически кабинети, със съответната медицинска апаратура и консумативи, които да доближават лабораторните условия до реалната среда от практиката. Утвърждаването на знанията и усъвършенстването на практическите умения на студентите за оказване на основни акушерски грижи – прилагане на инжекционна техника, инфузионна терапия, проследяване на соматични показатели, прийоми за обективизиране и диагностициране на разположението на плода в матката, техники за извършване и възстановяване на епизиотомия и методи за кърмене на новородено, изискват използването на комплекс от педагогически методи и средства, като водещо място заемат ситуационните задачи и казуси от реалната практика. За да се повиши увереността на студентите и да се стимулира тяхната активност за участие в реалната практика, по време на обучението, е необходимо да се постави акцент върху развитие на клиничното мислене, бързо и адекватно вземане на решения при различни ситуации от практиката.

Научни публикации и прояви:

- Б. Трайчева, П. Трендафилова, Г. Заякова и др. Удовлетвореност на студентите от специалност „Акушерка" от прилагането на съвременни методи и средства за обучение, сп. „Здравни грижи, бр. 4/ 2024, с. 11-16
- А. Димитрова, Б. Трайчева, С. Младенова и др, Симулационен подход при усвояване на манипулативни и клинични умения на студенти от специалност „Акушерка", сп. Сестринско дело (под печат)
- T. Veselinova, G. Chaneva, A. Dimitrova et al, Opinion of the Students of the Specialty "Midwife" Regarding Their Practical and Theoretical Training in Obstetrical Care, KNOWLEDGE – International Journal, 2024, vol. 64.4, pp. 509-515

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Social Medicine and Public Health

Contract Nr. D-215/03.08.2023 Improving the quality of practical training of students from the "Midwifery" specialty by creating an optimal learning environment

Leading researcher prof. Galina Stamova Tchaneva, PhD

Research team:

- Associate Professor Petya Dimitrova Trendafilova - Vancheva, PhD - Department of Health Care, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc, MU-Sofia
- Associate Professor Nikola Rumenov Georgiev, PhD - Department of Health Care, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc., MU-Sofia
- General Assistant Tania Veselinova Angelova, PhD - Department of Health Care, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc., MU-Sofia
- General Assistant Boryana Traicheva Simeonova, PhD - Department of "Health Care", Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc., MU-Sofia
- Assist. Galya Georgieva Zayakova, PhD - Department of "Health Care", Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc., MU-Sofia
- Assist. Antoineta Yordanova Dimitrova, PhD - Department of Health Care, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc., MU-Sofia
- Mihaela Milchova Yordanova - student majoring in "midwifery", - Department of "Health Care", Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc., MU-Sofia
- Ivelina Yordanova Kirova - student majoring in "midwifery", - Department of "Health Care", Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc., MU-Sofia

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tzekomir Vodenicharov, MD, DSc., Department of Health Care

RESULTS:

The aim of the research is to improve the practical skills of the students by using simulation methods in the observation of the pregnant woman and the fetus. The research methods used are: sociological methods - conducting a survey of students before and after the introduction of the methods and means of education; statistical methods for processing the results. The obtained results show that the students of the "Midwife" specialty receive sufficient theoretical knowledge in the field of midwifery care, but it is necessary to use and apply modern pedagogical tools and methods in their practical training and the development of practical skills. The training carried out through a simulation approach increases the students' self-esteem regarding their competencies in tracking somatic indicators in a real environment. Obstetric care after birth is an essential factor on which the optimal progress of the puerperium depends. The acquisition of professional competences by the students of the "Midwife" specialty in relation to obstetric care needs to be carried out in well-equipped practical offices, with the relevant medical equipment and consumables, which bring the laboratory conditions closer to the real environment of the practice. Confirmation of knowledge and improvement of students' practical skills for providing basic obstetric care - application of injection technique, infusion therapy, monitoring of somatic indicators, techniques for objectifying and diagnosing the location of the fetus in the uterus, techniques for performing and restoring episiotomy and methods for breastfeeding a newborn require the use of a complex of pedagogical methods and tools, with situational tasks and case studies from real practice taking the leading place. In order to increase the confidence of students and stimulate their activity to participate in real practice, during training, it is necessary to emphasize the development of clinical thinking, quick and adequate decision-making in various practice situations.

Scientific publications and presentations:

- B. Traycheva, P. Trendafilova, G. Zayakova et al. Udovletvorenost na studentite ot spetsialnost „Akusherka" ot prilaganeto na savremenni metodi i sredstva za obuchenie, sp. „Zdravni grizhi, br. 4/ 2024, s. 11-16
- A. Dimitrova, B. Traycheva, S. Mladenova et al., Simulatsionen podhod pri usvoyavane na manipulativni i klinichni umeniya na studenti ot spetsialnost „Akusherka", sp. Sestrinsko delo (pod pechat)
- T. Veselinova, G. Chaneva, A. Dimitrova et al, Opinion of the Students of the Specialty "Midwife" Regarding Their Practical and Theoretical Training in Obstetrical Care, KNOWLEDGE – International Journal, 2024, vol. 64.4, pp. 509-515

КОНКУРС „МЛАД ИЗСЛЕДОВАТЕЛ’ 2023”

МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА ОБЛАСТ 2023

Научно направление: Кожа

Договор № Д-147/2023 г. Повлияване на канабиноидната система при модел на атопичен дерматит на плъхове
Изпълнител: д-р Константинос Емануил Пападакис, задочен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-1034/04.07.2022 г.

МУ - София, МФ на МУ-София, Катедра „Физиология и Патофизиология“, сектор Патофизиология

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- Доц. д-р Христина Христова Ночева-Димитрова, дм, МФ на МУ-София, Катедра „Физиология и Патофизиология“, сектор Патофизиология;
- Проф. д-р Теодора Светославова Ханджиева-Дърленска, дмн, МФ на МУ-София, Катедра „Фармакология и токсикология“.

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, МФ на МУ-София, Катедра „Физиология и Патофизиология“, сектор Патофизиология, ул. Здраве 2, ет, 2, к-т 205, тел. +359 2 9172 681
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, МФ, Катедра „Физиология и Патофизиология“, сектор Патофизиология
РЕЗУЛТАТИ:

Целта на дисертационния труд на д-р К. Пападакис е разкриване механизмите на участие на ендогенните канабиноиди в кожната патология и по-конкретно при атопичен дерматит (АД). С оглед на това в конкретния проект от конкурса «Млад изследовател» предвидихме установяване експресията на тип 1 канабиноиден рецептор (CB1) в кожа и ушна мида на плъхове с индуцирани АД-подобни лезии.

Изследването бе проведено върху мъжки плъхчета от породата Wistar. Експерименталната постановка включваше 4 групи: отрицателна контрола (животните бяха третирани с физиологичен разтвор); положителна контрола (у животните бе индуцирано АД-подобно състояние посредством сензибилизация с последващи неколкократни провокации с разтвор на *DNCB*); експериментална група с претретиране с агонист на CB1 рецептори и последващо индуциране на АД-подобно състояние; експериментална група с претретиране с антагонист на CB1 рецептори и последващо индуциране на АД-подобно състояние. След евтаназиране на животните бяха взети пънч-биопсии от кожа както и ушните миди за имунохистохимично определяне експресията на CB1.

Получените резултати показаха конкретна и категорична промяна в CB1-експресията у положителната контрола спрямо отрицателната, както и че претретирането с агонист на CB1 възстановява CB1-експресията в норма. Оригиналността на резултатите се заключава в това, че у здрава кожа не бе отчетена експресия на CB1 рецептори, докато в кожа с индуциран АД експресията на същите бе силно положителна.

Описаната находка е много интересна, тъй като дава нова и оригинална насока относно конкретния механизъм на защитното и модулиращо действие на ендогенните (както и екзогенно въведените) канабиноиди при кожна патология (по-конкретно АД). Според нас,

ендогенната канабиноидна система упражнява своя благоприятен ефект (основа за употреба на канабиноид-съдържащи препарати) поради факта, че при кожна патология се повишава експресията на CB1 (а вероятно и CB2) рецептори, които при обичайни условия не се наблюдават.

Научни публикации и прояви:

- Konstantinos Papadakis, Kadir Bezirci, Boryana Borisova, Stanislava Vladimirova, Dancho Danalev, Teodora Handjieva-Darlenska, Radka Tafradjiiska-Hadjiolova, Hristina Nocheva. Attenuation of 1-chloro-2,4-dinitrobenzene-induced inflammation in atopic dermatitis-like skin lesions in rat by a pyrrole containing FELL-NH2 bioconjugate: cannabinoid receptor type 1 involvement, 2024, Pharmacia 71:1-10, DOI 10.3897/ pharmacia.71.e130213

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ОТЛИЧНА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Skin

<u>Contract Nr. D-147/2023</u> Influence of the cannabinoid system in a rat model of atopic dermatitis

PhD student: Dr. Konstantinos Emmanuel Papadakis

PhD supervisor: Assoc. Prof. Hristina Hristova Nocheva_Dimitrova, MD, PhD
Prof. Teodora Handjieva-Darlenska, MD, PhD, DSci

Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Physiology and Patophysiology

RESULTS:

The aim of Dr. K. Papadakis' PhD dissertation thesis is to reveal the mechanisms of involvement of endogenous cannabinoids in skin pathology, and more specifically in atopic dermatitis (AD). In connection with this, in the specific project of the "Young Researcher" competition, we planned to establish the expression of type 1 cannabinoid receptor (CB1) in skin and auricle of rats with induced AD-like lesions.

The study was conducted on male Wistar rats. The experimental setup included 4 groups: negative control (animals treated with saline); positive control (AD-like state was induced in the animals by means of sensitization followed by repeated provocations with DNCB solution); experimental group with CB1 agonist pretreatment and subsequent induction of an AD-like lesion; experimental group with pretreatment with a CB1 receptor antagonist and subsequent induction of an AD-like lesion. After the animals were euthanized, punch-biopsies were taken from the skin as well as the pinnae for immunohistochemical determination of CB1 expression.

The results obtained showed specific and definite changes in CB1-expression in the positive control compared to the negative one, and that pretreatment with a CB1 agonist restored CB1-expression to normal. The originality of the results lies in the fact that in healthy skin no expression of CB1 receptors was detected, while in skin with induced AD the expression of the same was highly positive.

The described finding is very interesting, as it provides a new and original direction regarding the specific mechanism of the protective and modulating action of endogenous (as well as exogenously introduced) cannabinoids in skin pathology (more specifically, AD). In our opinion, the endogenous cannabinoid system exerts its beneficial effect (basis for the use of cannabinoid-containing preparations) due to the fact that in skin pathology the expression of CB1 (and probably also CB2) receptors, which are not observed under normal conditions, increases.

Scientific publications and presentations:

- Konstantinos Papadakis, Kadir Bezirci, Boryana Borisova, Stanislava Vladimirova, Dancho Danalev, Teodora Handjieva-Darlenska, Radka Tafradjiiska-Hadjiolova, Hristina Nocheva. Attenuation of 1-chloro-2,4-dinitrobenzene-induced inflammation in atopic dermatitis-like skin lesions in rat by a pyrrole containing FELL-NH2 bioconjugate: cannabinoid receptor type 1 involvement, 2024, Pharmacia 71:1-10, DOI 10.3897/ pharmacia.71.e130213

Научно направление: Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-148/03.08.2023 г. Генетично охарактеризиране на варианти, определящи възраст на начало на заболяването при пациенти от спектъра заболявания амиотрофична латерална склероза и фронтотемпорална деменция
Изпълнител: Иван Иванов Туртуриков, Редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-4070/27.10.2020 г.

МУ - София, Медицински факултет, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):
- Акад. проф. д-р Ваньо Иванов Митев, дм, дбн, МУ-София, Катедра по „Медицинска Химия и Биохимия“
- Проф. Албена Първанова Тодорова-Георгиева, дбн, МУ-София, Катедра по „Медицинска Химия и Биохимия“

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, МУ - София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София , +359 899738911
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, МУ - София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София
РЕЗУЛТАТИ:

Амиотрофичната латерална склероза (ALS) е невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с широка клинична и биологична хетерогенност. Настоящото изследване анализира 150 ДНК проби на пациенти с ALS и контролни генотипни данни за българската и европейската популации от проекта GnomAD. Целта на проекта беше да се оцени честотата на алела T на варианта rs742710 и неговата роля като рисков и модифициращ фактор спрямо възрастта на начало на заболяването. Избраните полиморфизми бяха изследвани чрез директно секвениране и резултатите бяха подложени на статистически анализ. Генотип-фенотипната корелация беше изследвана в контекста на възрастта на начало на заболяването и риска от развитие на ALS. За статистическа оценка на хипотезите бяха приложени методите Хи-квадрат и ANOVA, имплементирани в софтуера за анализ SPSS. Каплан-майеровите криви за оцеляване бяха използвани за визуализиране на разликите във възрастта на начало при различните генотипове и носителството на T алела. Резултатите показаха, че T алелът на варианта rs742710 има статистически значима асоциация с повишен риск от развитие на ALS в българската популация, като носителите на този алел имат значително по-висока честота на заболяването в сравнение с контролните групи. Въпреки това, не беше установена значима корелация между този генетичен вариант и възрастта на начало на заболяването. Носителите на T алела показаха тенденция към по-ранно начало на заболяването с 2.5 години в сравнение с неносителите, но този ефект не беше статистически значим. Тези резултати са статистически значими срещу праг от $p < 0.05$ и подкрепят

необходимостта от допълнителни изследвания, фокусирани върху ролята на T алела в развитието на ALS. Допълнителното характеризиране на ефекта на този генетичен вариант би могло да доведе до подобрения в прогнозирането и диагностицирането на ALS, както и на други невродегенеративни заболявания.

Научни публикации и прояви:

- **Ivan Tourtourikov**, Kristiyan Dabchev, Tihomir Todorov et al.. **„ The CHGB rs742710 variant and its association with early ALS onset: a cross-cohort analysis"** Европейска конференция по човешка генетика 2024 (ESHG 2024), Берлин, Германия, 5-7 юни 2024г., Електронен постер **P11.121.D**
- **Tourtourikov I**, Todorov T, Angelov T, Chamova T, Tournev I, Mitev V, Todorova A. Genetic Modifiers of ALS: The Impact of Chromogranin B P413L in a Bulgarian ALS Cohort. Genes (Basel). 2024 Sep 12;15(9):1197. doi: 10.3390/genes15091197. PMID: 39336788; PMCID: PMC11431727.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ОТЛИЧНА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Molecular biology and genetics

Contract Nr. D-148/03.08.2023 Genetic characterization of age-of-onset variants in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia

PhD student: Ivan Ivanov Tourtourikov

PhD supervisor:

Acad. Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc

Prof. Albena Parvanova Todorova-Georgieva, DSc

Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry, 2"Zdrave" Str., 1431 Sofia, Bulgaria

RESULTS:

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by wide clinical and biological heterogeneity. This study analyzed 150 DNA samples from ALS patients and control genotype data from the Bulgarian and European populations from the GnomAD project. The aim of the project was to evaluate the frequency of the T allele of the rs742710 variant and its role as a risk and modifying factor in relation to the age of disease onset. The selected polymorphisms were examined through direct sequencing, and the results were subjected to statistical analysis.

Genotype-phenotype correlation was investigated in the context of age at disease onset and risk of developing ALS. Chi-square and ANOVA methods, implemented in SPSS analysis software, were used for statistical hypothesis testing. Kaplan-Meier survival curves were used to visualize differences in age at onset for different genotypes and T allele carriers. The results showed that the T allele of the rs742710 variant has a statistically significant association with an increased risk of developing ALS in the Bulgarian population, with carriers of this allele having a significantly higher frequency of the disease compared to control groups. However, no significant correlation was found between this genetic variant and the age of disease onset. T allele carriers showed a trend towards earlier disease onset by 2.5 years compared to non-carriers, but this effect was not statistically significant. These results are statistically significant at a threshold of $p < 0.05$ and support the need for further research focused on the role of the T allele in the development of ALS. Further characterization of the effect of this genetic variant could lead to improvements in the prediction and diagnosis of ALS, as well as other neurodegenerative diseases.

Scientific publications and presentations:

- Ivan Tourtourikov, Kristiyan Dabchev, Tihomir Todorov et al.. "The CHGB rs742710 variant and its association with early ALS onset: a cross-cohort analysis" European Conference on Human Genetics 2024 (ESHG 2024), Berlin, Germany, 5-7 June 2024, Electronic Poster P11.121.D
- Tourtourikov I, Todorov T, Angelov T, Chamova T, Tournev I, Mitev V, Todorova A. Genetic Modifiers of ALS: The Impact of Chromogranin B P413L in a Bulgarian ALS Cohort. Genes (Basel). 2024 Sep 12;15(9):1197. doi: 10.3390/genes15091197. PMID: 39336788; PMCID: PMC11431727.

Научно направление: Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-149/03.08.2023 г. Присъствие и роля на Human papilloma virus (HPV) и Epstein-Barr virus (EBV) вируси в патогенезата на простатен карцином
Изпълнител: Елена Иванова Тодорова, Редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36 – 4612/ 16.12.20г.

МУ – София, Медицински факултет, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):
- АКАДЕМИК ВАНЬО ИВАНОВ МИТЕВ, ДМ, ДБН, МУ–София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София
- ПРОФЕСОР АЛБЕНА ПЪРВАНОВА ТОДОРОВА – ГЕОРГИЕВА, ДБН, МУ–София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София, +359 888716151
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, МФ, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, ул. Здраве № 2, София
РЕЗУЛТАТИ
Цел: Да се проучи разпространението и ролята на *Human papilloma virus (*ниско, средно и високорискови типове - *33* типа*)* и *Epstein-Barr virus (EBV)* в патогеназата на простатен карцином (ПК), чрез изследване върху туморни блокчета на български пациенти с ПК, както и проследяване случаите на моно- и ко-инфекция.
Материали и методи:
Анализирахме 25 FFPE ДНК матрици на български пациенти с ПК, подбрани по хистопатологичен профил. Приложени бяха: концетрация и пречистване на ДНК, PCR, PCR в реално време, хибридизационен и хистологичен анализ.
Резултати:
Всички FFPE проби, показаха негативен статус по отношение на таргетните *HPV*, като 3 (12%) показаха присъствие на *HPV* извън включените в панела 33 типа.
В 44% от FFPE проби се доказа наличие на активна инфекция с *EBV,* болшинството концентрирани в групите с диагноза ПК и ПК/ДПХ с данни за хронично възпаление.
Хистопатологичната оценка на позитивните за *EBV* проби се характеризира с агресивен профил и висок метастатичен потенциал. Присъстваха отчетливи характеристики за ниско- и умеренодиференцирани тумори с периневрална, периваскуларна, лимфоваскуларна инвазия и засягане на семенните мехурчета, интратуморна лимфоцитна

инфилтрация с фиброза и некроза, хронични лимфаденити, *PIA, HGPIN* и др. Всички изброени белези демонстрират агресивност, неблагоприятна прогноза и прогресия.

Изводи:

Потвърдихме модела "удря и бяга" в патогенезата на ПК, където *HPV* са много по-активни в началните фази на заболяването и по-рядко се откриват в напреднал стадий на ниво ДНК. Напълно вероятна е интегрирана форма на *HPV* инфекция, водеща до експресия на мРНК E6/E7 с онкотрансформиращ потенциал в изследваните проби.

Наличието на активна вирусна инфекция с *EBV* с туморогенна активност се тълкува като неблагоприятен прогностичен маркер за повишен риск за ПК. Диагностиката и лечението на вирусни инфекции може да предотврати или силно да забави развитието на ПК, а при вече болни пациенти до достигане на трайни ремисии и удължаване на преживяемостта им.

Научни публикации и прояви:

- Публикувана е статия на национално ниво със заглавие „**Вирусите като кофактори в поява и прогресия на простатен карцином“ към списание на БОНД „Онкология“ в книжка 3/2023.**
- Национална Конференция по Онкология: „Рак на бъбрека и уротела. Рак на белия дроб. Малигнен меланом. Тумори на глава и шия.“19-20 май 2023 г. гр. София.**- орална презентация на тема: “Връзка на вирусните фактори с появата и прогресията на простатния карцином”**
- **Български национален конгрес по онкология с международно участие 05-07.10 2023, София. -** орална презентация на тема**: „Връзка на вирусните фактори с появата и прогресията на простатния карцином“.**
- A. Kavrakova, E. Todorova, B. Georgieva, K. Mesechkova, K. Yanev, G. Ivanov , G. Derimachkovski, F. Odzhakov, S. Bachurska, V. Mitev and A. Todorova. Association of viral factors with prostate cancer onset and progression. ECCMID 15-18.04.2023, Copenhagen, Denmark. /абстракт и постер/

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Molecular biology and genetics

Contract Nr. D-149/03.08.2023 Presence and role of Human papilloma virus (*HPV*) and Epstein-Barr virus (*EBV*) viruses in the pathogenesis of prostate cancer

PhD student: Elena Ivanova Todorova

PhD supervisor Acad. Prof. Vanyo Ivanov Mitev, MD, PhD, DSc

Prof. Albena Parvanova Todorova-Georgieva, DSc

Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medical Chemistry and Biochemistry

RESULTS:

Aim: To investigate the prevalence and role of Human papilloma virus (low, intermediate and high risk types - 33 types) and Epstein-Barr virus (*EBV*) in the pathogenesis of prostate cancer (PCa), by testing tumor biopsies of Bulgarian patients with PCa, as well as follow-up of cases of mono- and co-infection.

Materials and Methods: We analyzed 25 FFPE DNA arrays of Bulgarian patients with PCa, selected by histopathological profile. DNA concentration and purification, PCR, real-time PCR, hybridization and histological analysis were applied.

Results: All FFPE samples, showed negative status for targets *HPV*, with 3 (12%) showing the presence of *HPV* out of the 33 types included in the panel.

44% of FFPE specimens demonstrated evidence of active *EBV* infection, the majority concentrated in the groups diagnosed with PCa and PCa/BPH with evidence of chronic inflammation.

Histopathologic evaluation of *EBV*-positive samples was characterized by an aggressive profile and high metastatic potential. Distinct features of low- and moderately-differentiated tumors with perineural, perivascular, lymphovascular invasion and seminal vesicle involvement, intertumoral lymphocytic infiltration with fibrosis and necrosis, chronic lymphadenitis, PIA, HGPIN, etc. were present. All the listed features demonstrate aggressiveness, adverse prognosis and progression.

Conclusions: We confirmed the "hit and run" pattern in the pathogenesis of PC, where *HPV* is much more active in the initial phases of the disease and less frequently detected in advanced stages at the DNA level. An integrated form of *HPV* infection leading to the expression of E6/E7 mRNA with oncotransforming potential in the tested samples is quite likely.

The presence of active EBV infection with tumorigenic activity is interpreted as an unfavorable prognostic marker of increased risk for PCa. Diagnosis and treatment of viral infections can prevent or severely delay the development of PCa and, in already cancer patients, to achieve durable remissions and prolong survival.

Scientific publications and presentations:

- Публикувана е статия на национално ниво със заглавие „**Вирусите като кофактори в поява и прогресия на простатен карцином“ към списание на БОНД „Онкология“ в книжка 3/2023.**
- Национална Конференция по Онкология: „Рак на бъбрека и уротела. Рак на белия дроб. Малигнен меланом. Тумори на глава и шия.“19-20 май 2023 г. гр. София.**- орална презентация на тема: “Връзка на вирусните фактори с появата и прогресията на простатния карцином”**
- **Български национален конгрес по онкология с международно участие 05-07.10 2023, София. -** орална презентация на тема**: „Връзка на вирусните фактори с появата и прогресията на простатния карцином“.**
- A. Kavrakova, E. Todorova, B. Georgieva, K. Mesechkova, K. Yanev, G. Ivanov , G. Derimachkovski, F. Odzhakov, S. Bachurska, V. Mitev and A. Todorova. Association of viral factors with prostate cancer onset and progression. ECCMID 15-18.04.2023, Copenhagen, Denmark. /абстракт и постер/

Научно направление: Фармацевтична химия; Фармакология и токсикология, БАВ и лекарства

Договор № Д-152/03.08.2023 г. In vitro оценка на моноаминооксидазна (MAO-B) и ацетилхолинестеразна (AChE) инхибиторни активности и ab initio изчисления на новосинтезирани пирол-базирани хидразид-хидразони
Изпълнител:ЕМИЛИО ВИКТОРОВ МАТЕЕВ, докторант на самостоятелна подготовка

Зачислен за докторант със заповед на Ректора №.№РК36-642/15.04.22г.

МУ - София, Фармацевтичен факултет, Фармацевтична химия

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- професор Мая Боянова Георгиева

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, Гр. София, ул. Дунав 2 лаб. 310, +359 88 74 90 680, e.mateev@pharmfac.mu-sofia.bg

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, Фармацевтичен факултет, Фармацевтична химия

РЕЗУЛТАТИ:

Предвид сложната патофизиология на болестта на Алцхаймер (AD), мултитаргетната стратегия се очаква да осигури по-добри ефекти в лечението на неврологичното заболяване в сравнение с класическата стратегия. Порадо това, 6 пирол-базирани съединения бяха ресинтезирани и оценени за техния дуалистичен инхибиторен капацитет спрямо моноаминооксидаза тип B (MAO-B) и ацетилхолинестераза (AChE). Голяма част от съединенията демонстрираха добри AChE инхибиращи активности при концентрации от 10 μM. Хидразид-хидразонът кондензиран с 3,5-диметокси-4-хидроксибензалдехид **(5d)** прояви най-висок инхибиращ капацитет спрямо AchE ензима (75%), докато хидразид 5 демонстрира блокиращ ефект от 51% при концентрации от 10 μM. Наблюдавани са обаче ограничени инхибиторни ефекти спрямо MAO-B с изключение на съединения 3 и 5 (30% инхибиране при 1 μM). In vitro изпитванията показват, че незаместеният пирол-базиран хидразид 5 е най-добрият дуалистичен инхибитор на MAO-B/AChE ензими. Последващите *in silico* докинг симулации на 5 в активните центрове на MAO-B (**2V5Z**) и AChE (**4EY6**) демонстрираха образуването на стабилни ензим-лигандни комплекси. Също така бяха проведени изчисления базирани на теория на функционала на плътността (DFT) чрез B3LYP/6-311^{++}(d,p) ниво на теория. Като цяло, резултатите демонстрираха, че хидразид **5** е двойно действащ инхибитор на AchE/MAO-B с добри антиоксидантни свойства, който може да се счита за кандидат за бъдещи *in vivo* изпитвания.

Научни публикации и прояви:

- Mateev E, Georgieva M. Biological evaluation, molecular docking and DFT calculations of pyrrole-based derivatives as dual acting AChE/MAO-B inhibitors. Pharmacia 2024;70(4):1019–1026.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ОТЛИЧНА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Pharmaceutical chemistry, Pharmacology and toxicology

Contract Nr. D-152/03.08.2023 In vitro evaluation of monoamine oxidase (MAO-B) and acetylcholinesterase (AChE) inhibitory activities and ab initio calculations of newly synthesized pyrrole-based hydrazide-hydrazones

PhD student: Emilio Viktorov Mateev

PhD supervisor: Maya Boyanova Georgieva

Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmaceutical Chemistry

RESULTS:

Considering the complex pathophysiology of Alzheimer's disease (AD), the multitarget ligand strategy is expected to provide superior effects for the treatment of the neurological disease compared to the classic single target strategy. Thus, six pyrrole-based compounds were evaluated for their dual monoamine oxidase type B (MAO-B) and acetylcholinesterase (AChE) inhibitory capacities. Most of the compounds revealed good AChE activities at 10 μM concentrations. 5d most potently inhibited AChE with 75%, while the hydrazide 5 demonstrated blocking effect of 51% at

10 μM concentrations. However, limited MAO-B inhibitory effects were observed with the exception of compounds 3, and especially 5 (30% inhibition at 1 μM). The in vitro assessments showed that the unsubstituted pyrrole-based hydrazide 5 is the best dual inhibitor of MAO-B/AChE enzymes. Subsequent in silico molecular docking simulations of 5 in the active sites of MAO-B (2V5Z) and AChE (4EY6) displayed the formation of stable enzyme-ligand complexes. To rationalize the biological assays, density functional theory (DFT) calculations were carried out at the B3LYP/6-311++(d,p) level of theory. Overall, the results demonstrated that the pyrrole-based hydrazide 5 is a dual-acting AchE/MAO-B inhibitor with good antioxidant properties, which could be considered as a candidate for future lead-optimizations.

Scientific publications and presentations:

- Mateev E, Georgieva M. Biological evaluation, molecular docking and DFT calculations of pyrrole-based derivatives as dual acting AChE/MAO-B inhibitors. Pharmacia 2024;70(4):1019–1026.

Научно направление: Фармацевтична химия, Химичен анализ

Договор № Д-153/03.08.2023 г. Оптимизиране и валидиране на високоефективна течно хроматографска техника за разделяне и определяне на метаболитни продукти на пирол-съдържащи хидразони в биологична среда

Изпълнител: ас. Александрина Динкова Матеева, докторант на самостоятелна подготовка

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-641/15.04.2022 г.

МУ - София, Фармацевтичен факултет, Катедра „Фармацевтична химия“

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- професор Мая Боянова Георгиева, дф, ФФ, Катедра по Фармацевтична химия
- професор Лили Пламенова Пейкова, дф, ФФ, Катедра по Фармацевтична химия

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, ул. Дунав № 2, София, 1000, +359 2 9236 535

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, Фармацевтичен факултет, катедра по Фармацевтична химия

РЕЗУЛТАТИ:

В настоящото изследване е оптимизиран и валидиран, съгласно изискванията на ICH, RP-HPLC метод за оценка на два пирол-базирани хидразид-хидразона в изолирани плъши синаптозоми. Последните са получени чрез многократно центрофугиране с реагент на Percoll и целевите хидразони са инкубирани в продължение на 2 часа при 37 °C. Впоследствие, пречистената фракция чрез протеинова преципитация е анализирана чрез UltiMateDionex 3000 DAD система с колона Purospher STAR C18 (4.6 x 12.5 cm, 5 μm). Подвижната фаза, състояща се от ацетонитрил: фосфатен буфер pH 3.5: метанол в съотношение 42/36/22 (v/v/v), е елуирана изократично с 0.8 mL/min скорост на потока. Оптимизираият и валидиран метод бе успешно приложен за идентифициране на възможната биотрансформация в изолирани плъши, мозъчни синаптозоми. Резултатите от проведения анализ показаха липса на нови пикове и постоянна концентрация на пробата, което определи стабилността на избраните етил 5-(4-бромофенил)-1-(2-(2-(2-хидроксибензилиден)хидразинил)-2-оксоетил)- 2-метил-1H-пирол-3-карбоксилат (**11b**) и етил 5-(4-бромофенил)-1-(3-(2-(2-

хидроксибензилиден)хидразинил)-3-оксопропил)-2-метил-1Н -пирол-3-карбоксилат (**12b**) и посочи тези структури като обещаващи.

Научни публикации и прояви:

- Матеева А, Кондева- Бурдина М, Пейкова и др. Оптимизиране и валидиране на RP-HPLC метод за оценка на пирол-съдържащи хидразони в изолирани плъши синаптозоми. Pharmacia. 2023;70(4): 1015-1018.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ОТЛИЧНА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Pharmaceutical chemistry; Chemical Analysis

Contract Nr. D-153/03.08.2023 Optimization and validation of RP- HPLC method for evaluation of pyrrole -containing hydrazones in isolated rat synaptosomes

PhD student: assist. prof. Alexandrina Dinkova Mateeva

PhD supervisor: prof. Maya Boyanova Georgieva, PhD; prof. Lily Plamenova Peikova, PhD

Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmaceutical chemistry, Dunav 2 Str., 1000 Sofia

RESULTS:

In the current study, RP-HPLC method for evaluation of 2 pyrrol-based hydrazones in isolated rat synaptosomes was optimized and validated according to ICH guidelines. The synaptosomes were obtained by multiple centrifugations with Percoll reagent and the selected 2 N-pyrollyl hydrazide-hydrazones were incubated for 2 hours at 37° C. Subsequently, the purified fraction through protein precipitation was analyzed by an UltiMateDionex 3000 DAD system with Purospher STAR C18 (4.6 x 12.5 cm, 5 µm) column. The mobile phase, consisting of acetonitrile: phosphate buffer pH 3.5: methanol in ratio 42/36/22 (v/v/v), was eluted isocratically with 0.8 mL/min flow rate. Afterwards, the novel and rapid method was applied effectively for identification of biotransformation in isolated rat brain synaptosomes. The analysis results indicated an absence of new peaks and persistent sample concentration which determined the stability of the analyzed ethyl 5-(4-bromophenyl)-1-(2-(2-(2-hydroxybenzylidene) hydrazinyl)-2- oxoethyl)-2-methyl- 1H-pyrrole-3-carboxylate (**11b**) and ethyl 5-(4-bromophenyl)-1-(3-(2-(2-hydroxybenzylidene)hydrazinyl)-3-oxopropyl)-2-methyl-1H-pyrrole-3-carboxylate (**12b**) and pointed these structures as promising.

Scientific publications and presentations:

Mateeva A, Kondeva-Burdina M, Peikova L et al. Optimization and validation of RP-HPLC method for evaluation of pyrrole -containing hydrazones in isolated rat synaptosomes. Pharmacia. 2023;70(4): 1015-1018

Научно направление: Технология на лекарствата

Договор № Д-154/03.08.2023 г. Разработване на полимерни стимул-чувствителни системи за доставяне на 5-флуороурацил

Изпълнител: Ивелина Василева Иванова – задочен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-3286/29.12.2021г.

МУ - София, Фармацевтичен факултет, Катедра „Технология на лекарствата и биофармация“, гр. София, ул Дунав 2

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):
- Доц. Д-р Борислав Станиславов Цанков
- Доц. Д-р Христина Чанкова Войчева

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, Фармацевтичен факултет, гр. София, ул Дунав 2, 0877 181445

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, Фармацевтичен факултет

РЕЗУЛТАТИ:

Нови полимери за pH-зависимо освобождаване на лекарствени вещества са получени чрез прикрепяне на акрилова (AA-g-AcA) и метакрилова киселина върху полимерната верига на агар-агар. Успешният синтез е доказан чрез IR, NMR и DSC. На базата на новополучените полимери бяха разработени pH-чувствителни наночастици, след допълнително омрежване с глутаралдехид. Наночастиците бяха натоварени с 5-флуороурацил (5-FU) и бяха охарактеризирани чрез трансмисионно-електронна микроскопия, динамично светлоразсейване определяне на ефективност на натоварване (%). In vitro тест за освобождаване в буферна среда с pH 7,4 и 5,0 при 37°C доказа зависимо от pH освобождаване на 5-FU. Допълнителното омрежване на полимера при получаване на наночастиците значително забавя освобождаването на 5-FU, като пълно и контролирано освобождаване от наночастиците се наблюдават след 24 часа.

От получените полимери беше приготвена хидрогелна таблетна форма за перорално приложение (Tb AA-g-AcA/5-FU). В кисела среда таблетките на основата на AA-g-AcA показват незначително освобождаване (под 10%) за първите четири часа (pH 1,2 и pH 4.5). Нашите експерименти показаха, че полимерът предотвратява бързото освобождаване на 5-FU поради потенциал за значително набъбване. За същото време конвенционалните таблетки показват освобождаване от 97%, поради което предвид краткият полуживот на 5-FU, вариращ от 15 до 20 минути Tb-5FU не могат да се приемат като ефективна форма за доставяне в дебелото черво. За разлика от Tb-5FU, при Tb AA-g-AcA/5-FU в pH 6,8 преминаването на хидрогелната система през тънките черва е с продължителност от 6 часа при освобождаване под 40%, поради високият индекс на набъбване на полимера (до 850%). В последния етап, при pH 7.4, освобождаването от Tb AA-g-AcA/5-FU рязко се ускорява поради разрушаване на хидрогела. По описания механизъм, общото време за освобождаването на лекарственото вещество се удължава до 16 часа. Резултатите показват, че получените таблетни форми, съдържащи наночастици с pH-зависимо освобождаване притежават потенциал за перорално доставяне на 5-FU.

Научни публикации и прояви:

- Ivanova Iv, Popova T, Slavkova M et al. Preparation of tablets based on newly synthesized pH-polymer for 5-fluorouracil delivery, short paper, Conference book, PBP World meeting, 2024.
- Ivanova Iv, Popova T, Slavkova M, Tzankov B, Voycheva Ch. Preparation of tablets based on newly synthesized pH-polymer for 5-fluorouracil delivery, 14th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 18 – 21. 03.2024 г. Vienna, Austria.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Pharmaceutical Technology
Contract Nr. D-154/03.08.2023 Development of polymer stimulus-sensitive delivery systems for 5-fluorouracil
PhD student: Ivelina Vassileva Ivanova
PhD supervisor: Borislav Stanislavov Tzankov
Christina Tchankova Voycheva
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy Dept. of pharmaceutical Technology and Biopharmacy
RESULTS:

New polymers for pH-dependent release of drug substances have been developed by grafting acrylic (AA-g-AcA) and methacrylic acid to the agar-agar polymer chain. Successful synthesis has been proven by IR, NMR and DSC. Based on the newly obtained polymers, pH-sensitive nanoparticles were developed, after additional crosslinking with glutaraldehyde. The nanoparticles were loaded with 5-fluorouracil (5-FU) and were characterized by transmission-electron microscopy, dynamic light scattering, determination of load efficiency (%). In vitro buffer release test with pH 7.4 and 5.0 at 37°C demonstrated pH-dependent 5-FU release. Additional crosslinking of the polymer in the preparation of the nanoparticles significantly slows down the release of 5-FU, with complete and controlled release from the nanoparticles observed after 24 hours.

A hydrogel tablet form for oral administration (Tb AA-g-AcA/5-FU) was prepared from the resulting polymers. In acidic environments, AA-g-AcA-based tablets show a negligible release (less than 10%) for the first four hours (pH 1.2 and pH 4.5). Our experiments have shown that the polymer prevents the rapid release of 5-FU due to the potential for significant swelling. For the same time, conventional tablets showed a release rate of 97%, therefore, given the short half-life of 5-FU ranging from 15 to 20 minutes, Tb-5FU cannot be taken as an effective form of delivery to the colon. In contrast to Tb-5FU, at Tb AA-g-AcA/5-FU at pH 6.8, the passage of the hydrogel system through the small intestine lasts 6 hours at a release below 40%, due to the high swelling index of the polymer (up to 850%). In the final stage, at pH 7.4, the release of Tb AA-g-AcA/5-FU is sharply accelerated due to destruction of the hydrogel. According to the described mechanism, the total time for the release of the drug substance is extended to 16 hours. The results showed that the newly prepared tablet forms, containing pH-dependent release nanoparticles, possessed the potential for oral delivery of 5-FU.

Scientific publications and presentations:

- Ivanova Iv, Popova T, Slavkova M et al. Preparation of tablets based on newly synthesized pH-polymer for 5-fluorouracil delivery, short paper, Conference book, PBP World meeting, 2024.
- Ivanova Iv, Popova T, Slavkova M, Tzankov B, Voycheva Ch. Preparation of tablets based on newly synthesized pH-polymer for 5-fluorouracil delivery, 14th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 18 – 21. 03.2024 г. Vienna, Austria.

Научно направление: .Фармакогнозия и ботаника

Договор № Д-155/03.08.2023 г. Фитохимично проучване и изолиране на биологично активни вещества от листа на CECROPIA LONGIPES
Изпълнител: Преслав Красимиров Енчев, редовен докторант.

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК 3292/29.12.2021./ г.

МУ - София, Фармацевтичен факултет, Катедра „Фармакогнозия“

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- Професор Илиана Илиева Йонкова, дфн, Фармацевтичен факултет София, катедра Фармакогнозия

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, Фармацевтичен факултет, Катедра „Фармакогнозия“, ул. „Дунав” № 2, гр. София 1000,

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, Фармацевтичен факултет, Катедра „Фармакогнозия

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящото проучване беше да се извърши фитохимично изследване и изолиране на биологично активни вещества от листата на *Cecropia longipes*. Научната хипотеза се основаваше на литературни данни, които показват значими фармакологични ефекти при други видове от рода Cecropia. След задълбочена литературна справка бяха избрани таргетни биологично активни метаболити, за които фитохимичният профил на вида да бъде допълнен. Предварително изсушената и нарязана растителна маса от листата на C. longipes (660 g) беше екстрахирана с 70% метанол (8 L). След филтриране и изпаряване беше получен сух тотален екстракт (42 g), който фракциониран чрез хроматография под нормално налягане със сорбент Diaion® HP-20, елуирайки градиентно от вода към метанол и получавайки шест фракции (0%, 10%, 30%, 50%, 70%, 90%). ТСХ анализ установи, че тритерпенови производни присъстват в 70% и 90% фракции, като последващият анализ се насочи към фракциониране и пречистване на 90% фракция с хроматографска система Reverelis X2. Допълнително пречистване чрез колонна хроматография с Polyamid A 6 и градиентно елуиране от $CHCl_3$ към MeOH до получаване на 6 фракции. Които бяха хроматографирани с Reveleris X2 и C18 колона, елуирайки в три стъпки с метанол. Полупрепаративна HPLC система с колона Ascentis® C18 и изократичен режим на елуиране завърши пречистването, като мас спектрален анализ установи, че три от веществата са в чист вид и подложени на ЯМР анализ. Чрез сас-спектралният и ЯМР анализ бяха доказани структурите на 3 нови за рода вещества - β-гликозил естер на 19α-хидроксиурсолова киселина, второто вещество определено като 1α,3β,23-трихидроксиолеан-12-ен-28-ова киселина, а третото е доказано като розамултова киселина. В заключение са изолирани три метаболита от листата на *Cecropia long*ipes, които са за пръв път открити в род Cecropia. За веществата беше проведен тест за гентоксичност, показващ гентоксичност за две от веществата, докато третото проявява само във високи концентрации. Тези резултати допълват фитохимичния състав на вида и отварят нови възможности за изследвания.

Научни публикации и прояви:

- Participation in the "II Scientific Conference for Students, PhD Students, and Young Scientists PharmaNova" with the topic "Pentacyclic Triterpenoids from the Leaves of Cecropia longipes" and the author team - Preslav Enchev, Anzhelika Dakovska, Yancho Zarev, Iliana Ionkova.
- Enchev P., Zarev Y., Dakovska A. et al. “PENTACYCLIC TRITERPENOIDS FROM THE LEAVES OF CECROPIA LONGIPES” Pharmacia, 2024

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Pharmacognosy and botany.

<u>Contract Nr. D-155/03.08.2023</u> Phytochemical investigation and isolation of biologically active compounds from the leaves of *CECROPIA LONGIPES*

PhD student: Preslav Krasimirov Enchev
PhD supervisor: Professor Iliana Ilieva Ionkova
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Pharmacy, Dept. of Pharmacognosy and botany

RESULTS:

The aim of this study was to conduct a phytochemical investigation and isolate biologically active compounds from the leaves of *Cecropia longipes*. The scientific hypothesis was based on literature data indicating significant pharmacological effects in other species of the genus Cecropia. Following an extensive literature review, target biologically active metabolites were selected to complement the phytochemical profile of the species. The pre-dried and chopped plant material from the leaves of C. longipes (660 g) was extracted with 70% methanol (8 L). After filtration and evaporation, a dry total extract (42 g) was obtained, which was fractionated by normal pressure chromatography using Diaion® HP-20 sorbent, eluting gradiently from water to methanol, resulting in six fractions (0%, 10%, 30%, 50%, 70%, 90%). TLC analysis established that triterpenoid derivatives are present in the 70% and 90% fractions, leading to further analysis and purification of the 90% fraction using the Reverelis X2 chromatography system. Additional purification was achieved through column chromatography with Polyamid A 6 and gradient elution from CHCl3 to MeOH, yielding six fractions, which were chromatographed with Reveleris X2 and a C18 column, eluting in three steps with methanol. The purification was completed using a semipreparative HPLC system with an Ascentis® C18 column and isocratic elution. Mass spectrometric analysis determined that three of the compounds were pure and subjected to NMR analysis. Mass spectrometry and NMR analysis confirmed the structures of three novel compounds for the genus: β-glycosyl ester of 19α-hydroxyursolic acid, 1α,3β,23-trihydroxyolean-12-en-28-oic acid, and rosamultic acid. In conclusion, three metabolites were isolated from the leaves of *Cecropia longipes*, identified for the first time in the genus Cecropia. A genotoxicity test showed that two of the compounds were genotoxic, while the third exhibited genotoxicity only at high concentrations. These results enhance the phytochemical composition of the species and open new avenues for research.

Scientific publications and presentations:

- Participation in the "II Scientific Conference for Students, PhD Students, and Young Scientists PharmaNova" with the topic "Pentacyclic Triterpenoids from the Leaves of Cecropia longipes" and the author team - Preslav Enchev, Anzhelika Dakovska, Yancho Zarev, Iliana Ionkova.
- Enchev P., Zarev Y., Dakovska A. et al. “PENTACYCLIC TRITERPENOIDS FROM THE LEAVES OF CECROPIA LONGIPES” Pharmacia, 2024

МЕДИКО-КЛИНИЧНА ОБЛАСТ 2023

Научно направление: Молекулярна биология и генетика; ЦНС. Невронауки и поведение

Договор № Д-141/03.08.2023 г. Молекулярно-генетичен анализ на епидемиологично чести за българската популация гени, свързани със заболяването Амиотрофична латерална склероза (АЛС)

Изпълнител: Теодор Антониев Ангелов, редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-1392/02.07.2021

МУ - София, Медицински факултет-София, Катедра по неврология, УМБАЛ „Александровска”, Клиника по нервни болести, ул. „Георги Софийски” №1, град София

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- Проф. д-р Ивайло Людмилов Търнев, дмн, Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска”, София
- Проф. д-р Теодора Кънчева Чамова, дмн, Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска”, София

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, Медицински факултет-София, Катедра по неврология, УМБАЛ „Александровска”, Клиника по нервни болести, ул. „Георги Софийски” №1, град София

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, Медицински факултет-СОФИЯ, Катедра по неврология, УМБАЛ „Александровска”, Клиника по нервни болести

РЕЗУЛТАТИ:

Настоящата научна разработка цели да се установят молекулярно-генетичните характеристики на заболяването Амиотрофична латерална склероза (АЛС) в България.

В проекта са използвани следните методи:

1. Подбор на група пациенти с клинична диагноза АЛС по данни от клинична документация, резултати от ЕМГ изследване, КАТ на главен мозък, оценка на невропсихологичния статус, неврофталмологичен преглед, УНГ изследване и АКР изследване. Подборът на семействата се осъществява от лекари-невролози в Клиника по Нервни болести към УМБАЛ „Александровска”.

2. Вземане на кръвни проби (6 мл венозна кръв) от всички пациенти и техните родители (при възможност) след провеждане на необходимата генетична консултация и подписване на информирано съгласие. От кръвните проби ще се изолира геномна ДНК.

3. Намножаване с полимеразна верижна реакция и секвениране на всички кодиращи региони и екзон-интронни граници за търсене на мутации в посочените таргетните гени по вече оптимизирани протоколи.

4. Интерпретация на резултатите за българските пациенти, сравняване на нашите данни с публикуваните до момента в световната литература и оформяне на научни и теоретични изводи и приноси по проблема.

Верифицирани са трима български пациенти, принадлежащи към три семейства – съответно с мутация в *NEK1* гена (ALS24 форма; 2 пациенти) и *ANG* гена (ALS9 форма; 1 пациент). Описаният пациент с мутация в *ANG* гена допълва данните за българските пациенти с тази клинико-генетична форма, докато верифицираните с мутация в *NEK1* гена пациенти са първите с тази форма за българската популация.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics; CNS. Neuroscience and Behavior
Contract Nr. D-141/03.08.2023 Molecular-genetic analysis of epidemiologically frequent in the Bulgarian population genes associated with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)
PhD student: Teodor Antoniev Angelov
PhD supervisor: • Prof. Dr. Ivailo Ludmilov Tournev, MD, PhD, DMedSc
• Prof. Dr. Teodora Kancheva Chamova, MD, PhD, DMedSc
Address of project implementation: MU - Sofia, FACULTY OF MEDICINE, DEPARTMENT OF NEUROLOGY, ALEXANDROVSKA University Hospital, 1 GEORGI SOFIYSKI STR.
RESULTS:

The current project aims to establish the molecular genetic characteristics of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Bulgaria.
Research methods used in the project are:
1. Selection of a group of patients with a clinical diagnosis of ALS according to data from clinical documentation, results of EMG examination, CT of the brain, assessment of neuropsychological status, neuro-ophthalmological examination, ENT examination and ACR examination. The selection of the families is carried out by neurologists at the Clinic of Nervous Diseases at "Alexandrovska" UMHAL.
2. Taking blood samples (6 ml of venous blood) from all patients and their parents (if possible) after conducting the necessary genetic consultation and signing an informed consent. Genomic DNA will be isolated from the blood samples.
3. Polymerase chain reaction amplification and sequencing of all coding regions and exon-intron boundaries to search for mutations in the indicated target genes according to already optimized protocols.
4. Interpretation of the results for the Bulgarian patients, comparing our data with those published so far in the world literature and forming scientific and theoretical conclusions and contributions on the problem.

Three Bulgarian patients belonging to three families were verified - respectively with a mutation in the *NEK1* gene (ALS24 form; 2 patients) and the *ANG* gene (ALS9 form; 1 patient). The described patient with a mutation in the *ANG* gene extends the data on Bulgarian patients with this genetic form, while the verified patients with a mutation in the *NEK1* gene are the first with this form for the Bulgarian population.

Научно направление: Хирургия, Нови методи, Имунна система

Договор № Д-142/03.08.2023 г. Оценка на значението на Semaphorin 4C като диагностичен и прогностичен биомаркер при карцином на гърдата
Изпълнител: Цветан Иванов Попов, редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-126/20.01.2021 г.

МУ - София, Медицински факултет, Катедра по хирургия, Клиника по хирургия „Проф. д-р Александър Станишев“, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Проф. д-р Свилен Иванов Маслянков, дм, Катедра по хирургия, МУ-София, Клиника по хирургия „Проф. д-р Александър Станишев“, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, Медицински факулет, Катедра по хирургия, ул. „Св. Георги Софийски“ №1, София 1431, Клиника по хирургия „Проф. д-р Александър Станишев“, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, +359 883 321 484

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по хирургия, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящия проект е да проучи диагностичната и прогностична стойност на серумния Semaphorin 4c (SEMA4C) като биомаркер при карцином на гърдата.

Общо 272 серумни проби бяха събрани, обработени и изследвани чрез ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA) за периода от месец август 2023 г. до месец февруари 2024 г.

Участниците в проучването се разпределиха на следните групи: Група A (n=75) – пациенти с карцином на гърдата без провеждано начално лечение, Подгрупа A1 (n=40) – пациенти с ранен стадий на КГ, Подгрупа A2 (n=35) – пациенти с напреднал КГ, Подгрупа A4 (n=35) – пациенти с КГ преминали оперативно лечение (вземане на повторна кръвна проба следоперативно); Група B (n=51) – пациенти с доброкачествени заболявания на гърдата; Група C (n=67) – здрави индивиди без анамнеза за придружаващи заболявания в тежка степен и малигнитет; и Група D (n=44) – пациенти с хистологично верифициран колоректален карцином (без провеждано лечение).

След анализ на получените резултати установихме, че серумните стойности на SEMA4C при пациенти с КГ (Група A) са статистически значимо по-високи от тези в останалите групи (B, C и D) ($p<0,001$). Също така следоперативните серумни нива на SEMA4C са значително по-ниски от предоперативните нива ($p<0,001$). В допълнение, за да оценим диагностичната стойност на серумните нива SEMA4C в контекста на КГ проведохме Receiver Operating Characteristic (ROC) анализ, който изчисли 92% чувствителност, 61% специфичност, позитивна предиктивна стойност – 60% и негативна предиктивна стойност – 92,3%. Относно прогностичната стойност на SEMA4C не се установи статистически значима разлика по отношение на патологичен стадий ($p=0,181$), статус на лимфни възли ($p=0.752$) и степен на диференциация ($p=0.412$).

Резултатите от нашето проучване подчертават ролята на SEMA4C при КГ и потенциалът му като диагностичен биомаркер и възможен метод за оценка на отговорът към хирургично лечение. Допълнителни по-мащабни проучвания са необходими, за да се разкрият функциите на SEMA4C в комплексния молекулярен пейзаж на КГ и значението му в клиничната практика.

Научни публикации и прояви:

- Popov T, Maslyankov S, Arabadzhiev A, Sokolov M, Kandilarova S. Serum Levels of Semaphorin 4C in Breast Cancer – Assessment of Prognostic Value and Potential for Monitoring Surgical Treatment Response. Acta Medica Bulgarica. Sciendo, 2024;51}(4): 1-7.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ОТЛИЧНА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Surgery, New methods, Immune system

Contract Nr. D-142/03.08.2023 Assessment of the significance of Semaphorin 4C as a diagnostic and prognostic biomarker in breast cancer
PhD student: Tsvetan Ivanov Popov, MD
PhD supervisor: Prof. Svilen Ivanov Maslyankov, MD, PhD
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Surgery, Clinic of Surgery "Prof. Dr. Alexander Stanishev", University Hospital "Alexandrovska", George Sofiyski Str., 1431 Sofia
RESULTS:

The present project aims to investigate the diagnostic and prognostic value of serum Semaphorin 4c (SEMA4C) as a biomarker in breast cancer (BC).

A total of 272 serum samples during the period from August 2023 to February 2024 were collected, processed and tested using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

The participants in the study were divided into the following groups: Group A (n=75) – pre-treatment patients with BC, Subgroup A1 (n=40) – patients with early-stage BC, Subgroup A2 (n=35) – patients with advanced BC, Subgroup A4 (n=35) – patients with BC who have undergone surgical treatment (with follow-up sample collection); Group B (n=51) – patients with benign breast disorders; Group C (n=67) – healthy individuals with no history of severe comorbidities and malignancy; and Group D (n=44) – patients with histologically verified colorectal cancer (without initial treatment).

After analyzing the results, we found that the serum levels of SEMA4C in patients with BC (Group A) were significantly higher than those in the other groups (B, C and D) ($p<0.001$). Also, postoperative serum SEMA4C levels were significantly lower than preoperative levels ($p<0.001$). In addition, to evaluate the diagnostic value of serum SEMA4C levels in the context of BC we performed a Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis, which revealed 92% sensitivity, 61% specificity, positive predictive value – 60% and negative predictive value – 92.3% . Regarding the prognostic value of SEMA4C, no statistically significant difference was found regarding pathological stage ($p=0.181$), lymph node status ($p=0.752$) and histological grade ($p=0.412$).

Our results highlight the role of SEMA4C in BC and its potential as a diagnostic biomarker and putative tool for assessing response to surgical treatment. Further advanced research is mandatory to unravel the functions of SEMA4C in the complex molecular landscape of BC and its relevance in clinical practice.

Scientific publications and presentations:

- Popov T, Maslyankov S, Arabadzhiev A, Sokolov M, Kandilarova S. Serum Levels of Semaphorin 4C in Breast Cancer – Assessment of Prognostic Value and Potential for Monitoring Surgical Treatment Response. Acta Medica Bulgarica. Sciendo, 2024;51}(4): 1-7.

Научно направление: Гастро-интестиален тракт

Договор № Д-143/03.08.2023 г. Оценка на ролята на рецепторите на жлъчни киселини, предимно FXR рецептор при пациенти с IBD. Доказването на връзка между намалената им експресия и тежестта на възпалението, прогресията на болестта и отговора към биологична терапия
Изпълнител: Антония Емилова Топалова- Димитрова; редовен докторант;

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-3030/18.09.2020 Г.

МУ-СОФИЯ, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ, УМБАЛ „СВ. ИВАН РИЛСКИ- ГР .СОФИЯ“, КЛИНИКА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ, АДРЕС: СОФИЯ 1431БУЛ. АКАДЕМИК ГЕШОВ 15

Научен ръководител на изпълнителя (докторант):

- Професор Росен Кирилов Николов**;** доктор по медицина; Завеждащ клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, гр. София, бул. Академик Иван Е. Гешов 15;

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): ул. Оборище, 34, партер; *мобилен*: +359 882 518 250, *електронна поща:* a.topalovaa@abv.bg

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, Катедра по вътрешни болести; УМБАЛ “Св. Иван Рилски”,

РЕЗУЛТАТИ:

Целите на това изследване са да се определи участието на рецепторите за жлъчни киселини– FXR и VDR и техните агонисти при пациентите с IBD. Да се оцени отношението им към патогенезата на възпалението и диарийния синдром при българските пациенти. За VDR се използва неговата активаторна молекула: серумен витамин Д3. При FXR се прецени определяне на неговия метаболит FGF–19, който се синтезира от ентероцитите в терминалния илеум след активацията на FXR и е сурогатен маркер за определяне на малабсорбцията на жлъчни киселини. В проучването се включиха 122 души, от които 102 са с болест на Крон или улцерозен колит, останалите 20 контролни лица. При всички участници се проведоха кръвни изследвания, абдоминална ехография, ФКС с биопсия от тънко или дебело черво. Лицата бяха разпределени по демографки данни, вид на заболяването, разпространение на болестта в ГИТ, вид на лечение. Определи се, че лицата с ХВЧ3 96% имат поднормени нива на vit D под ≥ 50 nmol/ml. Доказаха се слаби отрицателни връзки между стойността на витамин Д при ХВЧ3 и маркерите за възпаление (левкоцити, CRP–C, СУЕ, NLR и тромбоцити) и умерена с фекалния калпротектин при лицата с УК (r= – 0.402, p=0.002), които могат да отразят вероятното влияние на витамин Д върху имунитета. Ниските нива на FGF–19 се доказаха при пациентите с БК с 25%, спрямо УК и 56% спрямо контролните лица. В групата с IBD се изследва серумен зонулин, чиито стойности са високи при повишена чревна пропускливост. Установи се, че стойностите на серумен зонулин са завишени над 50ng/ml в 26% от лицата с ХВЧ3, предимно при лицата с БК. Доказа се статистически значима обратнопропорционална връзка между пациентите с БК с висок серумен зонулин и нисък FGF–19, коефициент r= – 0.5415 и с ниво на значимост p=0.0009. Това може да отразява вероятна връзка между повишената лигавична пропускливост и малабсорбцията на ЖК.

Научни публикации и прояви:

- Topalova-Dimitrova, Antonia MDa,b,*; Dimitrov, Ivan Valentinov MDb,c; Nikolov, Rosen PhDa,b. Lower vitamin D levels are associated with the pathogenesis of

inflammatory bowel diseases. Medicine 102(41):p e35505, October 13, 2023. | DOI: 10.1097/MD.0000000000035505

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Gastrointestinal tract
Contract Nr. D-143/03.08.2023 Evaluation of the role of bile acid receptors, primarily the FXR receptor, in patients with IBD. The demonstration of a relationship between their reduced expression and the severity of inflammation, disease progression and response to biological therapy
PhD student: Antonia Emilova Topalova- Dimitrova
PhD supervisor: Rosen Kirilov Nikolov
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Internal medicine, Dept. of gastroenterology in UH "Saint Ivan Rilski", Sofia, bul. Akademik Ivan Evstatiev Geshov 15;
RESULTS:

The aims of this study are to determine the involvement of the bile acid receptors such as FXR and VDR and their agonists in patients with IBD. In order to evaluate their relationship in the pathogenesis of inflammation and diarrheal syndrome in Bulgarian patients. For VDR, its activator is serum vitamin D3. FXR was assessed by determination of its metabolite FGF−19, which is synthesized by enterocytes in the terminal ileum after FXR activation and is a surrogate marker for bile acid malabsorption. The study involved 122 people, of whom 102 had Crohn's disease or ulcerative colitis, the remaining 20 were control subjects. All participants underwent blood tests, abdominal ultrasound, colonoscopy with small or large bowel biopsy. Individuals were stratified by demographics, type of disease, location in gastrointestinal tract, type of treatment. Around 96% of patients with IBD were found to have lower vit D levels below ≥ 50 nmol/ml.

Weak negative correlations were found between the value of vitamin D and inflammatory markers (leukocytes, CRP-C, ESR, NLR and platelets) and a moderate one with fecal calprotectin in UC subjects (r= - 0.402, p=0.002), who may reflect the likely influence of vitamin D on immunity. Lower levels of FGF-19 were demonstrated in CD patients by 25% compared to UC and 56% compared to control subjects. In the IBD group, serum zonulin was examined and its values were found to be higher, which is associated with increased intestinal permeability. Serum zonulin was elevated above 50ng/ml in 26% of individuals with IBD, predominantly in individuals with CD. A statistically significant inverse relationship was demonstrated between CD patients with high serum zonulin and low FGF-19, coefficient r= - 0.5415 and significance level p=0.0009. This may reflect a possible relationship between increased mucosal permeability and bile acid malabsorption.
Scientific publications and presentations.

- Topalova-Dimitrova, Antonia MDa,b,*; Dimitrov, Ivan Valentinov MDb,c; Nikolov, Rosen PhDa,b. Lower vitamin D levels are associated with the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Medicine 102(41):p e35505, October 13, 2023. | DOI: 10.1097/MD.0000000000035505

Научно направление: Сърдечно-съдова система, Нови методи

Договор № Д-144/03.08.2023 г. Пиковият стрейн на ляво предсърдие като предиктор за предсърдно мъждене и сърдечна недостатъчност при пациентите с предсърдна кардиомиопатия
Изпълнител: Радостина Петкова Илиева-Славчева, докторант на самостоятелна подготовка

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-2159/29.09.2021

МУ - София, Медицински факултет, Катедра Спешна медицина, Клиника по кардиология на УМБАЛ „Царица Йоанна- ИСУЛ“

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

11. Проф. Асен Рачев Гудев, дмн, Клиника по кардиология, УМБАЛ «Царица Йоанна-ИСУЛ»
12. Проф. Елена Тодорова Кинова, дм, Клиника по кардиология, УМБАЛ «Царица Йоанна-ИСУЛ»

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, ул. Бяло море 8, София, тел. +359 89 48 53818
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ – София, Медицински факултет, Катедра Спешна медицина, Клиника по кардиология на УМБАЛ „Царица Йоанна- ИСУЛ“
РЕЗУЛТАТИ:

Предсърдната кардиомиопатия (ПКМ) е хетерогенно заболяване, често свързано с предсърдно мъждене (ПМ), сърдечна недостатъчност (СН) и различни други съпътстващи заболявания. Разбирането на клиничните и ехокардиографските разлики между пациентите с ПКМ може да подобри стратификацията на риска и лечението на заболяването.

Целта на нашето изследване е да оценим прогностичните и структурните различия между пациенти с ПКМ с пароксизмално и персистиращо ПМ, както и да идентифицираме фенотипни подгрупи чрез клъстерен анализ, базиран на клиничните характеристики.

Общо 180 пациенти с напреднала ПКМ (дефинирана като силно дилатирано ляво предсърдие и запазена фракция на изтласкване на лява камера) бяха стратифицирани според вида на ПМ – пароксизмално (n=88) и персистиращо (n=92). Анализирани бяха ехокардиографски параметри, включително обемни показатели и изследване на strain. Отделно бе проведен йерархичен клъстерен анализ при 200 пациенти с ПКМ, използвайки 10 клинични характеристики за идентифициране на фенотипни подгрупи. Демографските, клиничните, ехокардиографските и прогностичните показатели бяха сравнени между групите по вид ПМ и клъстери.

Пациентите с персистиращо ПМ показаха значително по-лоши ехокардиографски параметри – по-нисък strain на лявото и дясно предсърдие, увеличен обем на дясното предсърдие и по-тежка трикуспидна регургитация. Смъртността в групата с персистиращо ПМ беше по-висока (20% спрямо 8%, p = 0.03). Клъстерният анализ демонстрира четири фенотипни групи с различни характеристики и прогноза. Най-висока смъртност се наблюдава при възрастни пациенти със СН и нисък индекс на телесна маса (Клъстер 2: 28.6%) и при диабетици със затлъстяване и СН (Клъстер 3: 20.6%). Основни предиктори за лоша прогноза в различните анализи бяха сърдечната недостатъчност, онкологично заболяване и умерената- тежка трикуспидна регургитация.

Персистиращото ПМ при пациенти с ПКМ е свързано с по-тежко структурно и функционално увреждане на сърцето и с по-неблагоприятна прогноза. Фенотипирането чрез клъстерен анализ подчертава значимостта на клъстерните модели и подкрепя персонализирания подход в лечението на ПКМ.

Научни публикации и прояви:

- Илиева Р, Кинова Е, Славчев Б, et al. Перманентното предсърдно мъждене се асоциира с влошени ехокардиографски показатели и неблагоприятна прогноза. Българска кардиология. 2024;30 (4):72-81.
  doi: 10.3897/bgcardio.30.e140976.
- Ilieva R, Kinova E, Slavchev B, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of patients with atrial cardiomyopathy and their impact on prognosis. Folia Med 2024;66(5) doi: 10.3897/folmed.66. e135893
- Ilieva R, Kinova E, Slavchev B, et al. Phenotype groups in atrial cardiomyopathy and their prognosis- moderated e-poster presented at the Congress of European Society of Cardiology 30.08-02.09.2024 London, European Heart Journal, Volume 45, Issue Supplement_1, October 2024, ehae666.1161.
  https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.1161

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Cardiovascular system, New Methods

Contract Nr. D-144/2023 The peak strain of left atrium as a predictor of atrial fibrillation and heart failure in patients with atrial cardiomyopathy

PhD student: Radostina Petkova Ilieva- Slavcheva

PhD supervisor: Prof. Assen Rachev Goudev, Prof. Elena Todorova Kinova

Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of medicine, Dept. of Emergency medicine, UMHAT "Tsaritsa Yoanna-ISUL", Byalo more Str. 8, 1527, Sofia

RESULTS:

Atrial cardiomyopathy (AtCM) is a heterogeneous condition often associated with atrial fibrillation (AF), heart failure (HF), and various comorbidities. Understanding the clinical and echocardiographic differences among AtCM patients may improve risk stratification and management.

The aim of our study was to evaluate the prognostic and structural differences between AtCM patients with paroxysmal and permanent AF, and to identify phenotypic subgroups using cluster analysis based on clinical comorbidities.

A total of 180 patients with advanced AtCM (defined as severely dilated left atrium and preserved ejection fraction) were stratified by AF type—paroxysmal (n=88) and permanent (n=92). Echocardiographic parameters, including volumetric and strain measurements, were analyzed. Separately, a hierarchical cluster analysis was performed on 200 AtCM patients using 10 clinical variables to identify phenotypic subgroups. Demographic, clinical, echocardiographic, and outcome data were compared across AF groups and clusters.

Patients with permanent AF demonstrated significantly worse echocardiographic findings, including lower left atrial and right atrial strain, greater right atrial volume, and more severe tricuspid regurgitation. Mortality was higher in the permanent AF group (20% vs. 8%, $p = 0.03$). Cluster analysis revealed four phenotypic groups with distinct profiles and outcomes. The highest mortality was observed in older patients with heart failure and low BMI (Cluster 2: 28.6%) and in

obese diabetic patients with CHF (Cluster 3: 20.6%). Key predictors of poor prognosis across analyses included heart failure, cancer, and moderate-to-severe tricuspid regurgitation.

Permanent AF in AtCM is associated with greater structural and functional cardiac impairment and worse outcomes. Cluster-based phenotyping highlights the prognostic significance of comorbidity patterns and supports personalized approaches to managing AtCM.

Scientific publications and presentations:

- Ilieva R, Kinova E, Slavchev B, et al. Permanent atrial fibrillation is associated with worse echocardiographic parameters and an unfavorable prognosis. Bulgarian Cardiology. 2024;30 (4): 72-81.
  doi: 10.3897/bgcardio.30.e140976.
- Ilieva R, Kinova E, Slavchev B, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of patients with atrial cardiomyopathy and their impact on prognosis. Folia Med 2024;66(5) doi: 10.3897/folmed.66. e135893
- Ilieva R, Kinova E, Slavchev B, et al. Phenotype groups in atrial cardiomyopathy and their prognosis- moderated e-poster presented at the Congress of European Society of Cardiology 30.08-02.09.2024 London, European Heart Journal, Volume 45, Issue Supplement_1, October 2024, ehae666.1161.
  https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae666.1161

Научно направление: Ендокринни жлези. ЦНС. Невронауки и поведение.

Договор № Д-145/03.08.2023 г. Възпалителни и невротрофни маркери в еволюцията на диабетната полиневропатия

Изпълнител: д-р Диана Петрова Николова, редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-3085/30.11.21 г.

МУ - София, Медицински факултет, Катедра Вътрешни болести, Клиника по ендокринология, УМБАЛ „ Александровска‘ ЕАД

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- доц. д-р Антоанета Трифонова Гатева, дмн, , МФ, Катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Александровска” ЕАД, Клиника по ендокринология

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, МФ, Катедра по вътрешни болести, ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел. +359 2 9230363

Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, МФ, Катедра по вътрешни болести, Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска” ЕАД

РЕЗУЛТАТИ:

Целта на настоящия проект е да се оцени връзката на диабетната невропатия с някои нови биохимични маркери и инструментални параметри за при пациенти с диабет и автономна невропатия. В проучването са използвани следните методи:

Събрана е подробна анамнеза, включваща медицинска история, придружаващи заболявания и фамилна обремененост. Извършени са физикален преглед и антропометрични измервания, включително индекс на телесна маса (ИТМ), коремна обиколка и телесен състав чрез биоимпеданс. Оценката на съдовите фактори е извършена чрез измерване на дебелината на итима-медиа (IMT) на общата каротидна артерия с автоматизирана система Panasonic Cardio Health Station. Функционалното състояние на автономната нервна система е оценено с апаратите SudoScan и Cardiosys Extra. За измерване на нивата на крайните продукти на ензимно гликиране (AGEs) е използван апарат AGE Reader.

Оценката на диабетната периферна невропатия анализ на нервна проводимост и изследване на вибрационната чувствителност с биотезиометър. Допълнително е изчислен

Neuropathy Disability Score за оценка на периферната невропатия. Съдовите параметри са изследвани чрез определяне на сърдечно-глезенен индекс (CAVI) с апарата VaSera. Лабораторните изследвания включват пълна кръвна картина (ПКК), биохимични показатели (АСАТ, АЛАТ, ГГТ, общ белтък, албумин, липиден профил, HbA1c, кръвна захар на гладно, креатинин, пикочна киселина) и биомаркери (алфа-дефензин, неурегулин-4, програнулин,

Нивата на програнулин бяха значително повишени при пациенти с диабетна автономна невропатия (ДАН) в сравнение с тези без ($p < 0.05$), като се установи положителна корелация с продължителността на диабета ($r = 0.375$, $p = 0.01$) и значителна прогностична стойност за ДАН (AUC = 0.666, $p = 0.013$). Нивата на DEFA1 и NRG4 не показаха съществени разлики между групите. Програнулинът беше също по-висок при пациенти, лекувани със сулфонилурейни препарати и GLP-1 рецепторни агонисти, както и при тези с коронарна болест на сърцето. Настоящото проучване идентифицира програнулина като потенциален биомаркер за ранна диагностика на автономна невропатия при пациенти с диабет тип 2.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Endocrine Glands, CNS. Neurosciences and Behavior
Contract Nr. D-145/03.08.2023 Inlammatory and Neurotrophic Markers in the Evolution of Diabetic Polyneuropathy
PhD student: Diana Petrova Nikolova
PhD supervisor: Assoc. Prof. Dr. Antoaneta Trifonova Gateva, MD, PhD,
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, Clinic of Endocrinology, University Hospital "Alexandrovska", 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia
RESULTS:

The aim of this project is to evaluate the relationship between diabetic neuropathy and certain novel biochemical markers and instrumental parameters in patients with diabetes and autonomic neuropathy. The following methods were applied in the study: A comprehensive medical history was obtained, including details on comorbidities and family history. Physical examination and anthropometric measurements, such as body mass index (BMI), waist circumference, and body composition (via bioimpedance analysis), were conducted. Vascular factors were assessed by measuring the intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery using the automated Panasonic Cardio Health Station. The functional state of the autonomic nervous system was evaluated using the devices SudoScan and Cardiosys Extra. The levels of advanced glycation end-products (AGEs) were measured using the AGE Reader device. Peripheral diabetic neuropathy was assessed through nerve conduction studies and vibration sensitivity testing with a biothesiometer. Additionally, the Neuropathy Disability Score was calculated to evaluate the severity of peripheral neuropathy. Vascular parameters were examined by determining the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) using the VaSera device.
Laboratory tests included complete blood count (CBC), biochemical parameters (AST, ALT, GGT, total protein, albumin, lipid profile, HbA1c, fasting glucose, creatinine, uric acid), and biomarkers (alpha-defensin, neuregulin-4, progranulin).
Progranulin levels were significantly elevated in patients with DAN compared to those without ($p < 0.05$), showing a positive correlation with diabetes duration ($r = 0.375$, $p = 0.01$) and a significant predictive value for DAN (AUC = 0.666, $p = 0.013$). DEFA1 and NRG4 levels did not differ

significantly between groups. Progranulin was also higher in patients treated with sulfonylureas and GLP-1 receptor agonists and in those with coronary artery disease.
This study identifies progranulin as a potential biomarker for the early diagnosis of autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes.

Научно направление: Ендокринни жлези

Договор № Д-146/03.08.2023 г. Връзка между промените в спектъра на ТСХ-рецепторните антитела и клиничния ход на автоимунния хипертиреоидизъм в ранните етапи на лечение
Изпълнител: Лора Валентинова Лилова, редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36-3250/22.12.2021

МУ - София, Медицински факултет, Катедра по ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ ЕАД, Трета клиника по ендокринология, ул. „Здраве“ № 2

Научни ръкводители на изпълнителя (докторант):
- Проф. д-р Русанка Димитрова Ковачева-Георгиева, дм, МУ - София, Медицински факултет, Катедра по ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ ЕАД, Трета клиника по ендокринология и болести на обмяната
- Доц. д-р Александър Димитров Шинков, дм, МУ-София, Медицински факултет, Катедра по ендокринология УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ ЕАД, Трета клиника по ендокринология и болести на обмяната

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, Медицински факултет, Катедра по ендокринология, ул. Здраве №2, София 1431, тел. +359 878760595
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ЕАД, Трета клиника по ендокринология, ул. „Здраве“ № 2
РЕЗУЛТАТИ:
Цел: Да се проследят промените в спектъра на TSH-рецепторните антитела (TRAb и TSI) при пациенти с Базедова болест (ББ), лекувани с тиреостатици, и да се оцени потенциалната им прогностична стойност за настъпване на ранна терапевтична ремисия.
Материал и методи: Проспективно едногодишно проучване обхвана 48 пациенти с новодиагностицирана ББ (39 жени, 9 мъже; средна възраст 40±9 г.). Хормоналният статус (TSH, fT4, fT3) и автоантителата (TRAb, TSI) се изследваха на 1-ви, 3-ти, 6-ти и 12-ти месец от началото на тиреостатичното лечение. ТАТ и аТРО се изследваха на 6-ти и 12-ти месец. Ехографско изследване на щитовидната жлеза се провеждаше при всяка визита. Контролна група включваше 65 здрави лица, съпоставими по възраст и пол. TSI се определяше чрез хемилуминесцентен имуноанализ.
Резултати: На третия месец се наблюдава статистически значимо повишаване на TSH и понижение на fT4, fT3, TRAb и TSI ($p<0.001$), като нивата на TRAb и TSI продължиха да намаляват до края на проследяването. Установена бе силна положителна корелация между TRAb и TSI ($r=0.85$; $p<0.001$). Нивата на ТАТ и аТРО останаха без съществена динамика ($p>0.05$). При пушачи TRAb и TSI бяха по-високи на 6-ти и 12-ти месец ($p<0.05$), без полова зависимост. На шестия месец пациентите бяха разделени в две групи: с постигната ремисия (група А) и без ремисия (група В). Група А се характеризираше със значимо по-ниски

изходни нива на TSI (p=0.023) и по-високи стойности на TAT (p=0.02). При тях се отчете ранно и значимо намаление на TSI още на първия месец (p=0.01).
Заключение: Ранното и устойчиво намаляване на TSH-рецепторните антитела, в частност TSI, може да има прогностична стойност за постигането на ранна терапевтична ремисия при пациенти с ББ. Повишените стойности на TAT и тютюнопушенето също се очертават като потенциални прогностични фактори, свързани с терапевтичния отговор.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Endocrine glands
Contract Nr. D-146/03.08.2023 Relationship between Changes in the Spectrum of TSH-Receptor Antibodies and the Clinical Course of Autoimmune Hyperthyroidism in the Early Stages of Treatment
PhD student: Lora Valentinova Lilova
PhD supervisors: Prof. Roussanka Dimitrova Kovatcheva, MD, PhD
Assoc. prof. Alexander Dimitrov Shinkov MD, PhD
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Endocrinology, Third clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, USHATE "Acad. Ivan Penchev" Zdrave 2 Str 1431 Sofia
RESULTS:
Aim: To monitor the changes in TSH-receptor antibodies (TRAb and TSI) in patients with Graves' disease (GD) undergoing antithyroid therapy and to explore their relationship with early therapeutic remission.
Materials and Methods: This prospective study included 48 patients with newly diagnosed Graves' disease (39 women, 9 men; mean age 40 ± 9 years), followed over a 12-month period. Thyroid function tests (TSH, fT4, fT3) and thyroid autoantibodies (TRAb, TSI) were assessed at months 1, 3, 6, and 12 of therapy. TAT and aTPO – at baseline, 6 and 12 month. Thyroid ultrasound was performed at each visit. A control group of 65 age- and sex-matched healthy individuals was included for comparison. TSI levels were measured using a chemiluminescent immunoassay.
Results. A significant increase in TSH and a decrease in fT4 and fT3 levels were observed by the third month of treatment ($p<0.001$), accompanied by a marked reduction in TSI and TRAb ($p<0.01$), which persisted through the 12th month. TRAb and TSI showed a strong positive correlation ($r=0.85$, $p<0.001$). TAT and aTPO levels did not demonstrate significant change during the follow-up period ($p>0.05$). Smokers had significantly higher TRAb and TSI levels at months 6 and 12 ($p<0.05$), with no significant differences observed between sexes. At month 6, patients were stratified into Group A (with remission) and Group B (without remission). Group A had significantly lower baseline TSI levels ($p=0.023$) and higher TAT levels ($p=0.02$) compared to Group B. A rapid decline in TSI was observed in Group A as early as the first month ($p=0.01$).
Conclusion: Early and sustained reduction in TSH-receptor antibodies, particularly TSI, may have prognostic value for achieving early therapeutic remission in patients with GD. Elevated TAT levels and smoking also emerge as potential prognostic factors associated with the therapeutic response.

Научно направление: Ендокринни жлези

Договор № Д-150/2023 г. Откриване на първичен алдостеронова и друга стероидна свръхпродукция сред пациенти с надбъбречни инциденталоми
Изпълнител: д-р Теодора Красимирова Каменова, редовен докторант

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК 36-95/25.01.2019 Г

МУ - София, МФ, Катедра по ендокринология, УСБАЛЕ "Акад. Иван Пенчев" ЕАД

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант): доц. д-р Атанаска Петрова Еленкова, дм, МФ, Катедра по ендокринология, МУ-София; УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев", Първа клиника по ендокринология, ул. „Здраве"2, 1431 гр.София
Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, Катедра по ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев", ЕАД, Първа клиника по ендокринология и болести на обмяната, ул. Здраве №2, София 1431, моб.тел.: +359 887 42 99 28
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, МФ, Катедра по ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев", ЕАД, Първа клиника по ендокринология и болести на обмяната, ул. Здраве №2, София 1431
РЕЗУЛТАТИ:
Цел: Търсене на смесена алдостеронова и кортизолова секреция сред пациенти с първичен хипералдостеронизъм чрез изследване на стероидни хормони в серум (стероиден профил) с помощта на течна хроматография- мас спектрометрия (LC-MS).
Материали и методи: За периода на изследователския проект бяха изследвани 391 пациенти. Общо 92 пациенти бяха включени в проучването – 68 с надбъбречни инциденталоми (35 с несекретиращи аденоми (НСА) и 33 с лека автономна кортизолова секреция (mild autonomous cortisol secretion (MACS)) и 24 с хиперкортизолизъм (10 с болест на Кушинг (БК) и 14 с надбъбречна форма на синдрома на Кушинг). При всички пациенти беше изследван разширен стероиден профил чрез LC-MS.
Резултати: Разширеното стероидно профилиране чрез LC-MS не е достатъчно чувствителен метод за доказване на алдостеронова хиперсекреция. За сметка на това се установи, че пациентите с MACS имат значително по-високи нива на 11-дезоксикортизол (p=0.039) и по-ниски нива на DHEA (p=0,001) и кортизон (p=0,015) в сравнение с пациентите с НСА. За повечето пациенти във всички групи стойностите на 21-дезоксикортизол са под нивата на чувствителност на LC-MS анализа, който използвахме. Пациентите с надбъбречни форми на синдром на Кушинг имаха значително по-ниски нива на 11-дезоксикортикостерон (p=0,047)и 17-ОН -прогестерон (p=0,024). DHEA, 11-дезоксикортизол и кортизол бяха по-високи при пациентите с БК, докато кортизонът беше по-висок при пациентите с надбъбречна форма на СК. тестостеронът е сигнификантно по – нисък при мъже с АКТХ- независима форма на синдрома на Кушинг в сравнение с мъже с НСА.
Изводи: Изследването на разширен стероиден профил чрез LC-MS не даде задоволителен резултат при пациенти с първичен алдостеронизъм, но е изключително полезно за диференциалната диагноза на пациенти със синдром на Кушинг, както за разграничаване между АСТН-зависимите и АСТН-независимите форми, така и за диагностициране на по-леки случаи на автономна кортизолова секреция (MACS).

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Endocrine glands

Contract Nr. D-150/2023 Detection of primary aldosterone and other steroid overproduction among patients with adrenal incidentalomas.
PhD student: Teodora Krasimirova Kamenova
PhD supervisor: Assoc. Prof. Atanaska Petrova Elenkova, MD
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Endocrinology, USHATE „Acad. Ivan Penchev“, Sofia, 1431
RESULTS:
Objective: To investigate mixed aldosterone and cortisol secretion among patients with primary hyperaldosteronism through serum steroid hormone profiling using liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS).
Materials and Methods: During the study period, 391 patients were screened. A total of 92 patients were included in the analysis – 68 with adrenal incidentalomas (35 with non-secreting adenomas (NSA) and 33 with mild autonomous cortisol secretion (MACS)) and 24 with hypercortisolism (10 with Cushing's disease (CD) and 14 with the adrenal form of Cushing's syndrome (CS)). All patients underwent extended serum steroid profiling using LC-MS.
Results: Extended steroid profiling by LC-MS was not sufficiently sensitive to detect aldosterone hypersecretion. However, patients with MACS showed significantly higher levels of 11-deoxycortisol (p=0.039) and lower levels of DHEA (p=0.001) and cortisone (p=0.015) compared to those with NSA. In most patients across all groups, 21-deoxycortisol levels were below the sensitivity threshold of the LC-MS method used. Patients with the adrenal form of CS had significantly lower levels of 11-deoxycorticosterone (p=0.047) and 17-OH progesterone (p=0.024). DHEA, 11-deoxycortisol, and cortisol were higher in patients with CD, while cortisone was higher in those with adrenal CS. Testosterone was significantly lower in men with ACTH-independent CS compared to men with NSA.
Conclusions: Extended steroid profiling via LC-MS did not give satisfactory results for detecting aldosterone hypersecretion in primary hyperaldosteronism. However, it proved highly valuable for the differential diagnosis of Cushing's syndrome, both in distinguishing between ACTH-dependent and ACTH-independent forms and in diagnosing milder cases of autonomous cortisol secretion (MACS).

Научно направление: Гастро-интестинален тракт; Инфекции. Микробиология

Договор № Д-151/03.08.2023 г. Промени в чревния микробиом при хронични инфекции с хепатит В и хепатит С
Изпълнител: Свилен Денимиров Донев РЕДОВЕН ДОКТОРАНТ

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК 36-1037/05.07.2022 г.

МУ - София, .ул. Георги Софийски 1 , Медицински факултет, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ "Александровска"

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):
- Проф. Венцислава Пенчева Пенчева-Генова, дм

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, ул. Георги Софийски 1, телефон- +359 894572263
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, УМБАЛ "Александровска"
РЕЗУЛТАТИ:

Целта на проведеното проучване е да се установи промяната в чревния микробиом при пациенти с хроничен хепатит В или С. В проучването са включени 28 участници – 14 жени и 14 мъже, на средна възраст 47.5 години. Събрани са анамнестични и основни демографски данни, проведени са хематологични и биохимични тестове. На всички участници е проведено изследване на фецес. Приложена бе RT-PCR - количествена оценка на общия брой микроорганизми и качествено и количествено определяне на 31 вида и рода бактерии. Използвани са китове MutaPLEX®, които служат за количествено определяне на ДНК на определени бактериални видове от фецес. Специфично използваните китовете за RT-PCR диагностика включват праймери и двойно-маркирани сондиза амплификация и детекция на ДНК на: Prevotella spp., Ruminococcus spp. и Lachnospiraceae, E.rectale, Bacteroides spp. и Bifidobacterium spp. И Akkersmania muciniphila и Faecalibacterium prausnitzii. Резултати: Участниците в проучването са разпределени в две групи – пациенти с хроничен хепатит, в резултат на инфекция с хепатит В или С и здрави контроли. В групата с хроничен хепатит са включени 19 пациента - 9 мъже и 10 жени. Девет от пациентите са с хроничен В хепатит и 10 – с хепатит С. Средната възраст на участниците в групата е 52 години. Здравите контроли са 9 в съотношение мъже: жени както 5:4 и средна възраст 43 години. Резултатите от изследвания микробиом на дебелото черво при пациенти с хроничен Хепатит В и С показват завишени стойности на бактерии от вида Prevotella в повече от 50% от пациентите. Дали има такава зависимост при всички индивиди ще се прецени след изследване на по-голям брой индивиди. Изводи- от проведените изследвания се установява промяна в микробиома на индивите с хронична хепатит В и С инфекция. Резултатите от проведеното проучване биха могли да послужат за обогатяване на научното познание по темата. Проектът би спомогнал за прогнозирането на прогресията на хепатит В или С.

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ДОБРА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Gastrointestinal Tract, Infections. Microbiology
Contract Nr. D-151/03.08. 2023 Changes in the gut microbiome in chronic Hepatits H and C
PhD student: Svilen Denimirov Donev
PhD supervisor: prof. Ventseslava Pencheva
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Dept. of Medicine
RESULTS:

The aim of this study was to determine the change in the gut microbiome in patients with chronic hepatitis B or C. The study included 28 participants, 14 women and 14 men, with a mean age of 47.5 years. Anamnestic and basic demographic data were collected, and hematological and biochemical tests were performed. Fecal examination was performed on all participants.

RT-PCR - quantification of the total number of microorganisms and qualitative and quantitative determination of 31 species and genera of bacteria was applied. MutaPLEX® kits were used to quantify DNA of specific bacterial species from feces. The kits specifically used for RT-PCR diagnostics include primers and dual-labeled probesfor the amplification and detection of DNA of: Prevotella spp. Ruminococcus spp. and Lachnospiraceae, E. rectale, Bacteroides spp. and Bifidobacterium spp. and Akkersmania muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii.
RESULTS: Study participants were divided into two groups - patients with chronic hepatitis resulting from hepatitis B or C infection and healthy controls. The chronic hepatitis group included 19 patients - 9 men and 10 women. Nine of the patients had chronic hepatitis B and 10 had hepatitis C. The average age of the group was 52 years. Healthy controls were 9 with a male:female ratio of

5:4 and a mean age of 43 years. Results of colonic microbiome studies in patients with chronic hepatitis B and C showed elevated levels of Prevotella bacteria in more than 50% of patients.

Whether there is such a correlation in all individuals will be assessed after studying a larger number of individuals. Conclusions- the studies revealed a change in the microbiome of individuals with chronic hepatitis B and C infection. The results of the study could serve to enrich scientific knowledge on the subject. The project would help to predict the progression of hepatitis B or C.

МЕДИКО-СОЦИАЛНА ОБЛАСТ 2023

Научно направление: Социална медицина и обществено здравеопазване

Договор № Д-156/03.08.2023 г. Холистичните грижи като фактор за подобряване на качеството на живот пациентите на диализно лечение
Изпълнител: Галя Цветанова Георгиева – Докторант на самостоятелна подготовка

Зачислен за докторант със заповед на Ректора № РК36 – 2901/16.10.2021г.

МУ - София, Факултет по обществено здраве „Проф. Д-р Цекомир Воденичаров дмн“ Катедра „Здравни грижи”

гр. София 1527, ул. „Бяло море” № 8 УМБАЛ “Царица Йоанна” – ИСУЛ, Ет.5

Научен ръкводител на изпълнителя (докторант):

- Проф. Павлинка Петкова Добрилова, дм, МУ – София, Филиал «Проф. Д-р Иван Митев» гр. Враца, бул. „Втори юни“№179

Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ– София, Филиал «Проф. Д-р Иван Митев» гр. Враца, Катедра «Здравни грижи», бул. „Втори юни“№179, тел.: +359 887 933153, e-mail: galia.georgieva2009@ abv.bg
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - СОФИЯ, ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ ПРОФ. Д-Р ЦЕКОМИР ВОДЕНИЧАРОВ ДМН, КАТЕДРА „ЗДРАВНИ ГРИЖИ” СОФИЯ
РЕЗУЛТАТИ:

Усъвършенстването на технологиите и възможностите за лечение при пациенти на диализно лечение увеличава с години продължителността на живота им. Пациентите са изправени пред много предизвикателства - специфичните изисквания за процедурата, ограниченията, психологическия стрес и зависимостта свързани с лечението. Целта на изследването е да се проучи и анализира значимостта на прилагането на холистични грижи като фактор за подобряване на качеството на живот при пациенти на диализно лечение. Проведено е анкетно проучване сред 315 пациента, от девет диализни структури с различно ниво на компетентност в Западна и Северозападна България. Извършен е анализ и оценка на потребностите от здравни грижи на 11 пациенти и 5 близки на пациенти на диализно лечение. Резултатите от проучването сочат, че пациентите (73,7%), са информирани относно спецификата на диализното лечение. Начинът на живот при пациентите е напълно нарушен и променен след началото на диализното лечение (78,4%). Значителен дял (80,8%) посочват необходимостта от допълнително обучение, както и планиране на обучение за техните близки в значими за тях области - съдов достъп, хранително – диетичен режим, поддържане на оптимално тегло, подходяща физическа активност. Установи се чувствителна статистическа зависимост между продължителността на диализно лечение и потребността от психологическа подкрепа ($p<0.015$). Отчете се липсата на диетолог, психолог и други специалисти. Анализът на резултатите от проведеното анкетното проучване установи, че пациентите изпитват потребност от информация и обучение, за да се предотвратят възможните усложнения от една страна и от друга – да се извършват грижи адекватни на тяхното състояние, с цел подобряване качеството на живот, така че да се научат да живеят със заболяването и въпреки него. В резултат на това се изработиха „Дневник на диализирания пациент” и Модел за обучение и психо-социална подкрепа на пациенти на хемодиализно лечение и техните близки, които ще доведат до прилагането на холистични грижи, като фактор за подобряване на качеството на живот на тези пациенти.

Научни публикации и прояви:

- Georgieva G, Dobrilova P, The need for additional training of nurses working in the dialisis treatment field. MEDIS – International Journal of Medical Sciences and Research. 2023; Vol. 2, Issue 3, ISSN 2671-3497; 53-59
- Georgieva G, Dobrilova P, Trust and patient satisfaction in the context of dialysis care, Science & Technologies Volume XIV, 2024; Number1: Medikal biology studies, clinical studies, social medicine and health care (под печат)
- Георгиева Г, Добрилова П, Съдовият достъп в хемодиализното лечение - AV – фистула. Сборник доклади от Седма научна конференция „Интердисциплинарно сътрудничество в здравните грижи“ 23.ноември.2023г. Враца под ред. на проф. д-р Т. Златанова дм, проф. П. Добрилова дм, проф. д-р Р. Златанова-Великова дм, доц. Г. Янкова дм, изд. Централна медицинска библиотека МУ– София. 2024г. ISBN 978-619-7491-83-8; стр.65-69
- Георгиева Г, Добрилова П, Грижата за съдовият достъп - част от холистичната грижа за пациентите на диализно лечение. Конференция MedicRON Rheumatology & Oncology & Neurology. Гранд Хотел Пловдив. 30 ноември - 3 декември 2023г.
- Георгиева Г, Добрилова П, Съдовият достъп в хемодиализното лечение - AV – фистула. Седма научна конференция с международно участие „Интердисциплинарно сътрудничество в здравните грижи“. 23. Ноември. 2023г. стр.65-69
- Georgieva G, Dobrilova P, Trust and patient satisfaction in the context of dialysis care XXXIV Международна online научна конференция Съюз на учените. Стара Загора. 06-07 юни 2024 год. (под печат)

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ВИСОКА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Social Medicine and Public Health
Contract Nr. D-156/03.08.2023 HOLISTIC CARE AS A FACTOR FOR IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF DIALYSIS PATIENTS
PhD student: Galya Tsvetanova Georgieva
PhD supervisor: Prof. Pavlinka Petkova Dobrilova, PhD
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tsekomir Vodenicharov, MD, DSc"
RESULTS:

Improvements in technology and treatment options for dialysis patients add years to their life expectancy. Patients face many challenges - the specific requirements of the procedure, the limitations, the psychological stress and the dependence associated with the treatment. The aim of the study is to investigate and analyze the significance of the implementation of holistic care as a factor in improving the quality of life in patients undergoing dialysis treatment. A survey was conducted among 315 patients from nine dialysis facilities with different levels of competence in Western and Northwestern Bulgaria. An analysis and assessment of the health care needs of 11 patients and 5 relatives of dialysis patients was carried out. The results of the study indicate that patients (73.7%) are informed about the specifics of dialysis treatment. The lifestyle of the patients was completely disrupted and changed after the start of the dialysis treatment (78.4%). A significant share (80.8%) indicated the need for additional training, as well as planning training for their loved ones in important areas for them - vascular access, nutritional - dietary regime, maintaining an optimal weight, appropriate physical activity. A significant statistical relationship was found between the duration of dialysis treatment and the need for psychological support ($p<0.015$). The

lack of a nutritionist, psychologist and other specialists was noted. The analysis of the results of the conducted survey found that patients feel a need for information and training in order to prevent possible complications on the one hand and on the other hand - to carry out care adequate to their condition, with the aim of improving the quality of life, so that learn to live with the disease in spite of it. As a result, a "Diary of a Dialysis Patient" and a Model for Training and Psycho-Social Support of Hemodialysis Patients and Their Relatives were developed, which will lead to the application of holistic care as a factor to improve the quality of life of these patients.

- Georgieva G, Dobrilova P, The need for additional training of nurses working in the dialisis treatment field. MEDIS – International Journal of Medical Sciences and Research. 2023; Vol. 2, Issue 3, ISSN 2671-3497; 53-59
- Georgieva G, Dobrilova P, Trust and patient satisfaction in the context of dialysis care, Science & Technologies Volume XIV, 2024; Number1: Medikal biology studies, clinical studies, social medicine and health care (под печат)
- Georgieva G, Dobrilova P, Vascular access in hemodialysis treatment - AV fistula. Collection of reports from the Seventh Scientific Conference "Interdisciplinary Cooperation in Health Care" November 23, 2023. Back in order. of Prof. Dr. T. Zlatanova PhD, Prof. P. Dobrilova PhD, Prof. Dr. R. Zlatanova-Velikova PhD, Associate Professor G. Yankova PhD, ed. Central Medical Library of the Medical University of Sofia - Sofia. 2024 ISBN 978-619-7491-83-8; pp. 65-69
- Georgieva G, Dobrilova P, Caring for vascular access - part of holistic care for dialysis patients MedicRON Rheumatology & Oncology & Neurology 2023 Conference, Grand Hotel Plovdiv November 30 - December 3, 2023.
- Georgieva G, Dobrilova P, Vascular access in hemodialysis treatment - AV fistula. Seventh scientific conference with international participation "Interdisciplinary cooperation in health care", November 23. 2023 pp. 65-69
- Georgieva G, Dobrilova P, Trust and patient satisfaction in the context of dialysis care, XXXIV International Online Scientific Conference Union of Scientists - Stara Zagora, June 6-07, 2024 (in press)

Научно направление: Социална медицина и обществено здравеопазване

Договор № Д-157/03.08.2023 г. Проучване нагласите на лекари и лекари по дентална медицина към промяна в комуникационния модел с пациентите
Изпълнител (ДОКТОРАНТ): ЦВЕТЕЛИНА ЕМИЛОВА ШОПНИКОЛОВА, редовен докторант, зачислен със заповед на Ректора № РК 36- 4432/02.12.2020 г.

МУ - София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, ул. Бяло море №8., катедра Оценка на здравните технологии

Научни ръководители на изпълнителя (докторант): ПРОФЕСОР АНТОНИЯ ЙОРДАНОВА ЯНАКИЕВА, РЪКОВОДИТЕЛ КАТЕДРА
ПРОФЕСОР АЛЕКСАНДРИНА ЦЕКОМИРОВА ВОДЕНИЧАРОВА, ДЕКАН
Адрес за контакти на изпълнителя (докторант): МУ - София, ул. Бяло море № 8, +359 884228300
Базова организация за изпълнение на проекта: МУ - София, Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, ул. Бяло море №8
РЕЗУЛТАТИ:

Настоящото изследване се фокусира върху комуникационните умения на медицинските специалисти и тяхното влияние върху качеството на здравните услуги. Основната цел на изследването е да идентифицира проблемите в комуникацията между лекари и пациенти и да предложи решения за подобряването ѝ. Изследването е проведено на два етапа: 10 интервюта с лекари и анкетно проучване сред 319 медицински специалисти. Интервютата бяха проведени за да се разбере по-добре динамиката на комуникация в реална среда. Анкетата беше съставена с цел да събере данни за текущите комуникационни практики и идентифицирането на основните проблеми.

Резултатите показват, че 98.4% от участниците признават значението на ефективната комуникация в медицинската практика, като 90% считат, че има нужда от подобрение на комуникационния модел. Основните проблеми включват липса на време, езикови бариери, липса на доверие и емпатия. Също така, 78.7% от участниците считат, че е необходимо обучение по комуникационни умения.

Получените данни показват готовността на медицинските специалисти да развият комуникационните си умения и насочват към необходимостта от промяна в модела, за да се повиши доверието в здравната система и да се подобри диагностично-терапевтичният процес.

В заключението на изследването бяха изведени препоръки за създаване на програми за обучение по комуникационни умения и адаптиране на комуникационния модел спрямо индивидуалните нужди на пациентите. Въвеждането на подобни програми би довело до подобрение в качеството на здравните услуги и по-висока удовлетвореност както на пациентите, така и на медицинските специалисти.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И ПРОЯВИ:

- Шопниколова, Ц.,Воденичарова, А., Янакиева, А., ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРИ КОМУНИКАЦИЯТА В МЕДИЦИНСКАТА ПРАКТИКА, CHALLENGES IN COMMUNICATION IN THE MEDICAL PRACTICE, *Том 4 на СБОРНИК ДОКЛАДИ на Националната школа за докторанти и млади изследователи в социалните науки*, *Достъпно на: https://iphs.eu/wp-content/uploads/2023/12/VOLUME-4-SHKOLA-FINAL.pdf, стр.155*
- Шопниколова, Ц. „Предизвикателства при комуникацията в акушерството“ „XI-ТА МЕЖДУНАРОДНА АКАДЕМИЯ ЗА АКУШЕРКИ „От доказателства към реалност. Отново заедно!“ гр. Русе, 2023г. – Алианс на българските акушерки
- Шопниколова, Ц. „ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРИ КОМУНИКАЦИЯТА В МЕДИЦИНСКАТА ПРАКТИКА“ Научна конференция Сдружение "Колегиум частна психиатрия" "Придържане към терапията. Терапевтична резистентност." гр. София, 2024 г.
- Шопниколова, Ц., Воденичарова, А., Янакиева, А. „Психично благосъстояние на студентите от Медицинските университети в България“, сп. ЗДРАВНА ПОЛИТИКА И МЕНИДЖМЪНТ- с финансовата подкрепа на МУ- София за изследователската дейност по **ДОГОВОР Д- 157/ 03.08.2023г. с вх. № 8174/21.11.2022г** от конкурс „Млад изследовател -2023 г.“ на МУ-София за финансиране на научни проекти на докторанти.- в печат

Научният отчет е приет със следните оценки по скалата на Съвета по медицинска наука: ***ВИСОКА*** *- за извършената научноизследователска дейност;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на получените резултати за оформяне на дисертационния труд;* ***ВИСОКА*** *- за приноса на реализираната разработка върху процеса на подготовката на докторанта.*

Scientific direction: Social Medicine and Public Health

Contract No. D-157/03.08.2023 Study on the Attitudes of Physicians and Dentists towards Changing the Communication Model with Patients

PhD student: Tsvetelina Emilova Shopnikolova, Full-time Doctoral Student
Enrolled as a doctoral student by order of the Rector No. RK 36-4432/02.12.2020
MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tsekomir Vodenicharov, DMSc", 8 Byalo More Street, Department of Health Technology Assessment
PhD supervisor: Professor Antonia Yordanova Yanakieva, Head of Department Professor Aleksandrina Tsekomirova Vodenicharova, Dean
Address of project implementation: MU - Sofia, Faculty of Public Health "Prof. Dr. Tsekomir Vodenicharov, DMSc", 8 Byalo More Street, +359884228300

RESULTS:

This study focuses on the communication skills of medical professionals and their impact on the quality of healthcare services. The primary objective is to identify the communication issues between doctors and patients and propose solutions for their improvement.

The research was conducted in two stages: a survey of 319 medical professionals and 10 interviews with doctors. The survey aimed to collect data on current communication practices and identify main issues, while the interviews sought to better understand the dynamics of communication in a real-world setting.

Results show that 98.4% of participants recognize the importance of effective communication in medical practice, with 90% believing there is a need to improve the communication model. Main issues include lack of time, language barriers, lack of trust, and empathy. Additionally, 78.7% of participants consider communication skills training necessary.

The obtained data indicate the readiness of medical professionals to develop their communication skills and highlight the need for a change in the model to enhance trust in the healthcare system and improve the diagnostic-therapeutic process.

The study concludes by recommending the development of communication skills training programs and adapting the communication model to patients' individual needs. Implementing such programs would improve the quality of healthcare services and increase satisfaction for both patients and medical professionals.

SCIENTIFIC PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS:

- Shopnikolova, Ts., Vodenicharova, A., Yanakieva, A., "Challenges in Communication in the Medical Practice," Volume 4 of the Proceedings of the National School for Doctoral Students and Young Researchers in Social Sciences, Available at: https://iphs.eu/wp-content/uploads/2023/12/VOLUME-4-SHKOLA-FINAL.pdf, p. 155
- Shopnikolova, Ts., "Challenges in Communication in Obstetrics," XI International Academy for Midwives "From Evidence to Reality. Together Again!" Ruse, 2023 – Alliance of Bulgarian Midwives
- Shopnikolova, Ts., "Challenges in Communication in the Medical Practice," Scientific Conference of the Association "Collegium Private Psychiatry" "Adherence to Therapy. Therapeutic Resistance." Sofia, 2024
- Shopnikolova, Ts., Vodenicharova, A., Yanakieva, A., "Mental Well-being of Students from Medical Universities in Bulgaria," Health Policy and Management Journal - with the financial support of MU-Sofia for research activities under Contract D-157/03.08.2023 with entry № 8174/21.11.2022 from the "Young Researcher - 2023" competition of MU-Sofia for funding scientific projects of doctoral students. - in print

КОНКУРС „СТИМУЛИРАНЕ НА НАУЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ОБЛАСТИ С ПОСТИГНАТИ ВИСОКИ ПОСТИЖЕНИЯ В МУ-СОФИЯ “2023”

Научно направление: Инфекции. Микробиология

Договор № Д-298/18.12.2023 г. Молекулярно серотипиране и определяне епидемиологичния профил на български клинични изолати Streptococcus agalactiae
Водещ изследовател: проф. д-р Райна Цветанова Гергова, дм

Членове на изследователския екип:
- Доц. Александрова Сашова Александрова, дм; Катедра по медицинска микробиология на МФ, МУ – София,
- Асистент д-р Васил Светославов Боянов; Катедра по медицинска микробиология на МФ, МУ – София,
- Биолог Калина Йонкова Михова Катедра “Медицинска Химия и Биохимия”, Център по Молекулна Медицина

Базова организация: МУ - София, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
Адрес за контакти: ул. „Здраве” 2, София, ПК1431, телефон - служебен +359 2 9172 547; мобилен +359 887 940 996

РЕЗУЛТАТИ*:*

Целта на настоящото изследване е с помощта на генетични методи да се определят епидемиологичния профил на циркулиращите серотипове български изолати *S. agalactiae (*GBS*),* кои фактори на вирулентност преобладават и да се определят мутациите, свързани с хинолонова резистентност от различни клинични стрептококови золати*,* които доминират в този микробен вид през проучвания период.

За идентификацията на GBS се приложиха: оцветяване Грам, CAMP, каталаза, PYR, бацитрацинова чувствителност, латекс аглутинация. Антимикробната чувствителност за левофлоксацин с Е-тестове беше тествана според EUCAST 2024 guidelines (http://www.eucast.org). Екстракцията на ДНК от чисти култури стрептококи се извърши с DNA-Sorb-A DNA extraction kit (Sacace biotechnologies, Италия). Идентификацията на GBS беше потвърдена със специфичен за вида ген *STRA-AgI.* Гените, кодиращи ДНК гираза (*gyrA*), топоизомераза IV (*parC*) и факторите за вирулентност, присъщи на GBS бяха установени с PCR. Пречистените продукти от PCR чрез Rapid PCR Cleanup Enzyme Set (ExoSAP, Applied Biosystems,USA) бяха секвенирани по Sanger в секвенатор модел: Applied Biosystems 3130xl Genetic Analyzer.

В изолатите GBS от 2021-2024г. резистентността към левофлоксацин беше 8,7%, с мутация в гени *gyrA* и *parC*. 76% от хинилон-резистентните GBS бяха нечувствителни към поне още два антибиотични класа, което превръща тези изолати в полирезистентни. Разпределението на серотиповете сред невъзприемчивите към левофлоксацин са: V (36%), III (28%), II (12%), IV (12%) и Ia (4%), като първите два и последния са силно вирулентни. Нетипабилни са 8%. Чрез ДНК секвениране определихме нуклеотидната последователност на гените кодиращи ДНК гираза (*gyrA*) и топоизомераза IV (*parC*), както и точковите missense мутации, които определят възникването на резистентни към хинолони и silent мутации, които не водят до промяна на функцията на получения генен продукт. Бяха определени три групи фактори на вирулентност: адхезини, предпазващи от имунния отговор и токсини. Установена е честотота на всеки ген, кодиращ определен фактор, заедно със специфичния таргет, с който се свързва и неговата функция медииране на инфекцията и възпрепятстване на имунната система.

Научни публикации и прояви:

- В. Боянов, А. Александрова, Р. Гергова. Серотипизиране и фактори за адхезия при *Streptococcus agalactiae.* XXII Национален Конгрес по Клинична Микробиология и Инфекции, София, Парк Хотел Москва, 13.09 – 15.09.2024 г. стр. 136-137.
- Boyanov, V.; Alexandrova, A.; Gergova, R. Genetic mechanisms of antimicrobial non-susceptibility to novel fluoroquinolone delafloxacin among Bulgarian clinical isolates of *Streptococcus agalactiae.* Curr. Issues Mol. Biol. 2025, 47, 446. https://doi.org/10.3390/cimb47060446 **(IF 2024 - 3.0; Q2; Scopus/Web of Science)**
- Boyanov, V.S.; Alexandrova, A.S.; Gergova, R.T. Diagnostic challenges and genotypic characteristics of CAMP-negative phenotype GBS isolates. Article10231. J. Pure Appl. Microbiol. 2025; 19.4.16. doi:10.22207 **(IF 2024 – 0.6; Q3; Scopus)**

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Infections. Microbiology
Contract Nr. D-298/18.12.2023 Molecular serotyping and determination of the epidemiological profile of Bulgarian clinical isolates of *Streptococcus agalactiae*
Leading researcher: prof. Raina Tsvetanova Gergova, MD, PhD
Research team:

- Assoc. Prof. Alexandrova Sashova Alexandrova, PhD; Department of Medical Microbiology of the MF, MU – Sofia,
- Assistant Dr. Vasil Svetoslavov Boyanov; Department of Medical Microbiology of the MF, MU – Sofia,
- Biologist Kalina Yonkova Mihova Department of "Medical Chemistry and Biochemistry", Center for Molecular Medicine

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine
RESULTS:

The aim of the present study is by genetic methods to determine the epidemiological profile of circulating serotypes of Bulgarian *S. agalactiae* isolates, which virulence factors predominate and to determine the mutations associated with quinolone resistance from different clinical streptococcal isolates that dominate this microbial species during the study period.

For GBS identification, Gram stain, CAMP, catalase, PYR, bacitracin sensitivity, latex agglutination were applied. Antimicrobial levofloxacin susceptibility with E-tests was determined according to EUCAST 2024 guidelines. DNA extraction from pure streptococcal cultures was performed with a DNA-Sorb-A DNA extraction kit (Sacace biotechnologies, Italy). GBS identification was confirmed with species-specific *STRA-AgI* gene. The genes encoding DNA gyrase (*gyrA*), topoisomerase IV (*parC*) and virulence factors intrinsic to GBS were identified by PCR. Purified PCR products using the Rapid PCR Cleanup Enzyme Set (ExoSAP, Applied Biosystems, USA) were Sanger sequenced in a sequencer model: Applied Biosystems 3130xl Genetic Analyzer.

In the GBS isolates from 2021-2024. resistance to levofloxacin was 8.7%, with mutation in *gyrA* and *parC*. 76% of quinilone-resistant GBS were nonsusceptible to at least two other antibiotic classes (MDR). The distribution of serotypes among levofloxacin nonsusceptibles was: V (36%), III (28%), II (12%), IV (12%) and Ia (4%), the first two and the last being highly virulent. 8% are non typable. Through DNA sequencing, we determined the nucleotide sequence of the genes encoding DNA gyrase (*gyrA*) and topoisomerase IV (*parC*), as well as the point missense mutations determining the emergence of resistance to quinolones and silent mutations that do not change the function of the resulting gene product. Three groups of virulence factors were defined: adhesins, against immune response, toxins. The frequency of each gene encoding a certain factor was

determined, together with the specific target with which it is associated and its function of mediating infection and inhibiting the immune system.

Scientific publications and presentations:

- Boyanov V., A. Alexandrova, R. Gergova. Serotype distribution and factors of adhesion in *Streptococcus agalactiae* XXII National Congress of Clinical Microbiology and Infections, Sofia, Park Hotel Moscow, 13.09 - 15.09.2024.
- Boyanov, V.; Alexandrova, A.; Gergova, R. Genetic mechanisms of antimicrobial non-susceptibility to novel fluoroquinolone delafloxacin among Bulgarian clinical isolates of *Streptococcus agalactiae.* Curr. Issues Mol. Biol. 2025, 47, 446. https://doi.org/10.3390/cimb47060446 **(IF 2024 - 3.0; Q2; Scopus/Web of Science)**

Boyanov, V.S.; Alexandrova, A.S.; Gergova, R.T. Diagnostic challenges and genotypic characteristics of CAMP-negative phenotype GBS isolates. Article10231. J. Pure Appl. Microbiol. 2025; 19.4.16. doi:10.22207 **(IF 2024 – 0.6; Q3; Scopus**

Научно направление: Молекулярна биология и генетика

Договор № Д-299/18.12.2023 г. Експресионни нива на IL1β, IL10, IL18, TNF-α, TLR4, GATA3, CD68 в туморни блокчета на български пациенти с простатен карцином, позитивни за вируси от сем. Herpesviridae

Водещ изследовател: Гл. ас. Биляна Георгиева Георгиева, дб – МФ, Катедра по Медицинска химия и биохимия

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Албена Първанова Тодорова-Георгиева, дбн – МФ, Катедра по Медицинска химия и биохимия
- Хоноруван асистент, Анита Огнянова Кавръкова, дб – МФ, Катедра по Медицинска химия и биохимия
- Елена Иванова Тодорова, редовен докторант – МФ, Катедра по Медицинска химия и биохимия“

Базова организация: МУ - София, МФ, Катедра по Медицинска химия и биохимия“
Адрес за контакти: София, ул.Здраве 2, София 1431, тел: +359 2/9172 684
РЕЗУЛТАТИ:

Цел: Да се проучи експресионният профил на имунологичните фактори *IL1β, IL10, IL18, TNF-α,TLR4, GATA3, CD68* върху простатни тъкани включени в парафинови блокчета (FFPE проби), инфектирани с вируси от сем. *Herpesviridae* (*HHVs)* и ролята на тези фактори в клиничния ход на заболяването простатен карцином (ПК).

Материали и методи:

Изследвани са: 25 FFPE от пациенти с диагноза ПК и *HHVs*-инфекция, както и 11 с ПК, 11 с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ) без *HHVs*-инфекция. Приложихме следните методи: екстракция на РНК/ДНК, обратна транскрипция, Real-time qPCR, PCR.

Резултати:

В 62,5% от FFPE пробите на пациенти с ПК с *HHVs* отчетохме силно завишен или хипер завишен инфламаторен индекс с преобладаващ профил на по-агресивна и прогресивна хистопатологична картина (G3/G4/G5), включително масирано възпаление.

Отдиференцирахме 4 маркера с категорично отклонени и завишени експресионни нива: *IL1β, IL18, TNF-α* и *CD68.* За *IL1β, IL18, TNF-α* доказахме асоциация с туморна инвазия,

прогресия и метастатичен потенциал. За *TNF-α* доказахме и корелация с лимфно метастазиране.

Останалите от изследваните маркерите показаха нулеви или базови експресионни нива. За да се докаже асоциация на *IL-10* с характеристичен неблагоприятен ПК-подтип се изискват повече данни.

Пълна липса на завишен инфламаторен експресионен индекс констатирахме в групата с ДПХ и еденичен завишен в групата на ПК без *HHVs.*

Заключение: Доказахме етиологичната роля на *HHVs* в поява на ПК и неблагоприятен прогресивен клиничен ход. Доказахме наличието на имунокомпроментиран локален имунологичен статус в туморната микросреда. Главна индуцираща роля за това играят реактивираните *HHVs*, включващи избягване и поттискане на имунен отговор в сложните си механизми.

Имуномаркерите със силно завишена или хиперекспресия упражняват не антивъзпалителна и антитуморна функция, а подчертано протуморна функция, водеща до прогресия и авансиране на заболяването ПК.

Скрининг за наличие на *HHVs* инфекция при пациенти с ПК безспорно носи полза. Темата за провеждане на анти-вирусно лечение, паралелно с антитуморно такова при пациенти с ПК, инфектирани с *HHVs* и кореспондиращи серологични данни за анти-херпесни антитела става все по-актуална.

Научни публикации и прояви:

- **Публикувана статия в международно списание с импакт фактор 4,9:** Todorova E, Kavrakova A, Derimachkovski G, Georgieva B, Odzhakov F, Bachurska S, Terziev I, Boyadzhieva M-E, Valkov T, Popov E, Slavov Ch, Tourtourikov I, Mitev V, Todorova A. Human herpes viruses genotyping and immunological gene expression profiling in prostate cancer with prominent inflammation**.** International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26, 4945; https://doi.org/10.3390/ijms26104945.
- A. Kavrakova, E. Todorova, B. Georgiev[a], F. Odzhakov, S. Bachurska, M-E. Boyadzhieva , V. Mitev and A. Todorova. "Role of Herpesviridae family in prostate cancer onset, immunocompromised status and progression in the tumor environment". **Humboldt Kolleg „Human and artificial intelligence in science and society" (12-15.09.2024), Grand Hotel Millenium, Sofia, Bulgaria – Oral presentation. Book of abstracts, p. 44**

  https://humboldtunion-bulgaria.org/wp-content/uploads/2024/09/Program-Humboldt-Kolleg-Sofia-2024.pdf

  https://humboldtunion-bulgaria.org/wp-content/uploads/2024/11/Book-of-Abstracts.pdf

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics

Contract Nr. D-299/18.12.2023 Expression levels of *IL1β, IL10, IL18, TNF-α, TLR4, GATA3, CD68* in tumor blocks of Bulgarian patients with prostate cancer, positive for Herpesviridae viruses

Leading researcher: Assist. Prof. Bilyana Georgieva Georgieva, PhD - Department of Medical Chemistry and Biochemistry

Research team:

- Prof. Albena Parvanova Todorova-Georgieva, DSci - Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Anita Ognyanova Kavrakova, PhD, part time Assist. Prof. - Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Elena Ivanova Todorova, PhD-student - Department of Medical Chemistry and Biochemistry

Organization unit: Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, MU - Sofia, 2 Zdrave str., 1431 Sofia, Bulgaria.

RESULTS:

Aim:

To investigate the expression profile of immunological factors *IL1β, IL10, IL18, TNF-α, TLR4, GATA3, CD68* in prostate tissues embedded in paraffin blocs (FFPE), infected with *Herpesviridae* viruses (*HHVs)* and the role of these factors in the clinical course of prostate carcinoma (PCa).

Materials and methods:

In total 25 FFPEs of patients with PCa with *HHVs*-infection, as well as 11 FFPEs with PCa, and 11 FFPEs with benign prostate hyperplasia (BPH) without *HHVs*-infection were tested. RNA/DNA extraction, reverse transcription, Real-time qPCR, PCR were applied.

Results:

In 62.5% of the FFPE PCa samples with *HHVs*-infection a highly elevated/hyperexpressed inflammatory index was detected with a predominant profile of more aggressive and progressive histopathological picture (G3/G4/G5), including massive inflammation. Strongly aberrant and increased expression levels of *IL1β, IL18, TNF-α* and *CD68* were identified. We proved association of *IL1β, IL18, TNF-α* with tumour invasion, progression and a metastatic potential. A strong correlation with lymphatic metastasis and TNF-α was also demonstrated.

The rest immunological markers showed insignificant null or basal expression. More data is required to demonstrate an association of *IL-10* with adverse PCa-subtype.

The group with BPH showed total absence of increased inflammatory index except one case in the PCa-group without *HHVs*-infection.

Conclusion:

The etiological role of *HHVs* in the onset of PCa and unfavourable progressive clinical behaviour was demonstrated. An immunocompromised local immunological status in the tumor microenvironment was proved. The main inducing role has the reactivated *HHVs*, including avoidance and suppression of immune response in their complex mechanisms.

Highly elevated/hyperexpressed immunological factors do not exert an anti-inflammatory and anti-tumor function, but a pronounced pro-tumor function, leading to the progression and dissemination of PCa.

HHVs screening in PCa is clearly beneficial. The topic of applying anti-viral treatment parallel to anti-tumor treatment in *HHVs*-infected patients with PCa and corresponding serological data for anti-herpes antibodies is becoming more relevant.

Scientific publications and presentations:

- **An article published in journal with impact factor 4,9:**
  Todorova E, Kavrakova A, Derimachkovski G, Georgieva B, Odzhakov F, Bachurska S, Terziev I, Boyadzhieva M-E, Valkov T, Popov E, Slavov Ch, Tourtourikov I, Mitev V, Todorova A. Human herpes viruses genotyping and immunological gene expression profiling in prostate cancer with prominent inflammation**.** *International Journal of Molecular Sciences,* 2025, 26, 4945; https://doi.org/10.3390/ijms26104945.
- A. Kavrakova, E. Todorova, B. Georgiev[a], F. Odzhakov, S. Bachurska, M-E. Boyadzhieva , V. Mitev and A. Todorova. “Role of Herpesviridae family in prostate cancer onset, immunocompromised status and progression in the tumor environment”. **Humboldt Kolleg „Human and artificial intelligence in science and society“ (12-15.09.2024), Grand Hotel Millenium, Sofia, Bulgaria – Oral presentation. Book of abstracts, p. 44**

  https://humboldtunion-bulgaria.org/wp-content/uploads/2024/09/Program-Humboldt-Kolleg-Sofia-2024.pdf

  https://humboldtunion-bulgaria.org/wp-content/uploads/2024/11/Book-of-Abstracts.pdf

Научно направление: Гастро-интестинален тракт, Микробиология, Ендокринни жлези, Хранене

Договор № Д-300/18.12.2023 г. Ролята на чревния микробиом в развитието на метаболитни нарушения
Водещ изследовател: . Доц. д-р Влайко Емилов Воденичаров, дм

Членове на изследователския екип:

- Ас. д-р Ивета Славянова Недева, дм-МФ, Катедра по Епидемиология и хигиена
- Доц. д-р Явор Сашов Асьов, дм - МФ, Катедра по Вътрешни болести
- Доц. д-р Вера Начева Карамфилова, дм - МФ, Катедра по Вътрешни болести
- Проф. д-р Теодора Светославова Дърленска, дмн-МФ, Катедра по Фармакология
- Ас. д-р Венелин Димитров Денчев - МФ, Катедра по Фармакология
- Проф. д-р Веселка Лалева Дулева, дм, НЦЗОА
- Антонина Георгиева Герганова - редовен докторант, МФ, Катедра по Вътрешни болести

Базова организация: МУ - София, МФ, Катедра по Епидемиология и хигиена
Адрес за контакти: ул. Здраве 2, СБАЛАГ „ Майчин дом“ 6 етаж, София 1431, тел. +359 2 952384
РЕЗУЛТАТИ:

Чревната микробиота играе ключова роля в регулацията на метаболитните процеси, а дисбалансът ѝ се свързва с развитието на затлъстяване, инсулинова резистентност, артериална хипертония и дислипидемия. Изследването цели да оцени микробния състав при лица със затлъстяване и различни метаболитни нарушения, с акцент върху идентифицирането на бактериални таксони, свързани с повишен метаболитен риск.

При индивиди със затлъстяване и съпътстваща дисгликемия в рамките на метаболитен синдром се установява повишено относително количество на *Prevotella spp.* и понижение в *Ruminococcus* и *Lachnospiraceae*. Лицата с артериална хипертония показват значимо редуцирани нива на *Faecalibacterium prausnitzii*, а повишен дял на *Prevotella spp.* е свързан с нарушения в липидния профил.

Наблюдавани са статистически значими корелации между основни микробни родове (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lachnospiraceae*) и биохимични и инструментални параметри. Таксоните *Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium* и *Prevotella* се очертават като надеждни микробиомни предиктори за наличие на съответно метаболитен синдром, артериална хипертония и дислипидемия.

Рисковият анализ показва, че *Lachnospiraceae* ≤ 18% повишава риска от метаболитен синдром 5,8 пъти, *Faecalibacterium* ≤ 2,5% – риска от хипертония 5,2 пъти, а *Prevotella spp.* ≥ 23% – риска от липидни нарушения 6,1 пъти.

Получените данни разкриват потенциалната стойност на микробиомни показатели в ранната диагностика и стратификация на метаболитния риск.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Gastrointestinal Tract, Microbiology, Endocrine Glands, Nutrition
Contract Nr. D-300/18.12.2023 The Role of the Gut Microbiome in the Development of Metabolic Disorders
Leading researcher: Assoc. Prof. Vlaĭko Emilov Vodenicharov, MD, PhD
Research team:

- Assist. Prof. Iveta Slavyanova Nedeva, MD, PhD – Faculty of Medicine, Department of Epidemiology and Hygiene
- Assoc. Prof. Yavor Sashov Asyov, MD, PhD – Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine
- Assoc. Prof. Vera Nacheva Karamfilova, MD, PhD – Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine
- Prof. Teodora Svetoslavova Durlenska, MD, DSc – Faculty of Medicine, Department of Pharmacology
- Assist. Prof. Venelin Dimitrov Denchev, MD – Faculty of Medicine, Department of Pharmacology
- Prof. Veselka Laleva Duleva, MD, PhD – National Center of Public Health and Analyses (NCPHA)
- Antonina Georgieva Gerganova – PhD candidate, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of Epidemiology and Hygiene, 2 Zdrave St., SBALAG "Maichin dom", 6th floor,1431 Sofia, Tel.: +359 2 952 384

RESULTS:

The gut microbiota plays a key role in the regulation of metabolic processes, and its imbalance is associated with the development of obesity, insulin resistance, arterial hypertension, and dyslipidemia. This study aims to assess the microbial composition in individuals with obesity and various metabolic disturbances, with a focus on identifying bacterial taxa associated with increased metabolic risk.

In individuals with obesity and concomitant dysglycemia as part of the metabolic syndrome, a significantly higher relative abundance of *Prevotella spp.* was observed, along with lower levels of *Ruminococcus* and *Lachnospiraceae*. Subjects with arterial hypertension showed significantly reduced levels of *Faecalibacterium prausnitzii*, while an increased proportion of *Prevotella spp.* was associated with lipid profile abnormalities.

Statistically significant correlations were found between key microbial taxa (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lachnospiraceae*) and various biochemical and instrumental parameters. *Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium*, and *Prevotella* emerged as reliable microbiome-based predictors for the presence of metabolic syndrome, arterial hypertension, and dyslipidemia, respectively.

Risk analysis demonstrated that *Lachnospiraceae* ≤ 18% was associated with a 5.8-fold increased risk of metabolic syndrome; *Faecalibacterium* ≤ 2.5% with a 5.2-fold higher risk of hypertension; and *Prevotella spp.* ≥ 23% with a 6.1-fold increased risk of lipid abnormalities.

These findings highlight the potential value of gut microbiome-derived indicators in the early diagnosis and stratification of metabolic risk.

Научно направление: Ендокринни жлези

Договор № Д-301/18.12.2023 г. Продължително глюкозно мониториране в диагностичния алгоритъм на ранните етапи на нарушения в глюкозната хомеостаза
Водещ изследовател: Проф. Цветалина Иванова Танкова, дмн

Членове на изследователския екип:

- Доц. Невена Янкова Чакърова, дм, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев" ЕАД, Втора Клиника по Ендокринология, МУ-София, Медицински Факултет, Катедра по Ендокринология
- Доц. Румяна Бойкова Димова – Драганова, дм, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев" ЕАД, Втора Клиника по Ендокринология, МУ-София, Медицински Факултет, Катедра по Ендокринология
- Д-р Полина Валентинова Царкова, дм, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев" ЕАД, Втора Клиника по Ендокринология, МУ-София, Медицински Факултет, Катедра по Ендокринология

Базова организация: МУ - София, Медицински факултет, Катедра по Ендокринология, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев" ЕАД, Втора Клиника по Ендокринология
Адрес за контакти: ул. Здраве № 2, София, 1431, +359 2 8956203
РЕЗУЛТАТИ:
Цел: Настоящото проучване има за цел да направи оценка на времената в различните диапазони на глюкозната концентрация и показателите за глюкозна вариабилност (ГВ), получени чрез продължително глюкозно мониториране (ПГМ), в популация от лица с ранни отклонения в глюкозната хомеостаза, но без установен захарен диабет.
Методи и резултати: В проучването са включени 240 лица: 80 с нормален глюкозен толеранс (НормГТ; средна възраст 43.6±10.7 години; ИТМ 30.5±6.9 кг/м²), 80 с нарушена гликемия на гладно (НГГ, средна възраст 45.6±8.9 години; ИТМ 33.7±6.9 кг/м²) и 80 с нарушен глюкозен толеранс (НГТ; средна възраст 47.6±11.8 години; ИТМ 31.0±6.5 кг/м²). При всички участници е проведен орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ). Продължителното глюкозно мониториране (ПГМ) е осъществено с използване на професионален сляп сензор FreeStyle Libre Pro за период от 14 дни при обичайни ежедневни условия. Установи се значимо увеличаване на глюкозната вариабилност с влошаване на глюкозния толеранс – от НормГТ към НГГ и НГТ. Времето в тесния прицелен диапазон на нивото на глюкозата (3.9–7.8 mmol/l) е значимо по-ниско в групата с НГГ спрямо групата с НормГТ (p=0.005); групата с НГТ също показва значимо по-висока ГВ в сравнение с НормГТ (p=0.013). Наблюдава се значима корелация между времето в тесния прицелен диапазон за нивото на глюкозата и коефициента на вариабилност на глюкозата (r=-0.29, p=0.014).
Заключение: Резултатите от настоящото проучване показват значимо увеличаване на глюкозната вариабилност и значимо снижение на времето в тесния прицелен диапазон при прехода от нормален глюкозен толеранс към нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс. Тези данни са в подкрепа на потенциалната роля на показателите за глюкозна вариабилност и времената в различните диапазони на глюкозната концентрация по отношение на оценката на глюкозния толеранс и стратификацията на риска при хора без захарен диабет.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Endocrine glands
Contract Nr. D-301/18.12.2023 Countinious glucose monitoring in the diagnostic algorithm of the early stages of glucose homeostasis disorders
Leading researcher: Prof. Tsvetalina Ivanova Tankova, MD, DSc
Research team:

- Assoc. Prof. Nevena Yankova Chakarova, MD, PhD, University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology "Acad. Ivan Penchev", Second Clinic of Endocrinology, Medical University – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology

- Assoc. Prof. Rumyana Boykova Dimova-Draganova, MD, PhD, University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology "Acad. Ivan Penchev", Second Clinic of Endocrinology, Medical University – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology
- Dr. Polina Valentinova Tsarkova, MD, PhD, University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology "Acad. Ivan Penchev", Second Clinic of Endocrinology, Medical University – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology

Organization unit: Medical University – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology, University Specialized Hospital for Active Treatment in Endocrinology "Acad. Ivan Penchev"

RESULTS:

Objective: The present study aims to assess the time spent within the different glycemic ranges and the markers of glycemic variability (GV), derived from continuous glucose monitoring (CGM), in a population at early stages of impairment of glucose homeostasis but without established diabetes mellitus.

Methods and Results: A total of 240 participants were enrolled in the study, divided into three groups: 80 with normal glucose tolerance (NGT; mean age 43.6±10.7 years; BMI 30.5±6.9 kg/m²), 80 with impaired fasting glucose (IFG; mean age 45.6±8.9 years; BMI 33.7±6.9 kg/m²), and 80 with impaired glucose tolerance (IGT; mean age 47.6 ± 11.8 years; BMI 31.0 ± 6.5 kg/m²). All participants underwent an oral glucose tolerance test (OGTT). Continuous glucose monitoring was performed using the professional blinded sensor FreeStyle Libre Pro over a 14-day period under routine everyday conditions. A significant increase in glycemic variability was observed with worsening of glucose tolerance – when progressing from NGT to IFG and IGT. Time in tight range (3.9–7.8 mmol/l) was significantly lower in the IFG group as compared to NGT group ($p = 0.005$). IGT group also differed significantly from NGT ($p = 0.013$). A significant correlation was found between time in tight range (TITR) and glucose variability ($r=-0.29$, $p=0.014$).

Conclusion: This study demonstrates a progressive increase in glycemic variability and a decrease in time in tight range across the spectrum from normal glucose tolerance to impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. These findings highlight the potential role of glycemic variability metrics and time in tight range data in the assessment of glucose tolerance and suggest their utility in risk stratification of individuals without established diabetes mellitus.

Научно направление: Молекулярна биология и генетика; Уши. Нос. Гърло; Рак: биология, епидемиология, терапия

Договор № Д-302/18.12.2023г Профилиране на микроРНК-и при ранния карцином на ларинкса

Водещ изследовател: Доц. д-р Тодор Мирославов Попов, дм

Членове на изследователския екип:

- Проф. Радка Петрова Кънева, дб, МФ, Център по молекулна медицина, Катедра Медицинска Химия и Биохимия, МУ-София
- Проф. д-р Диана Петрова Попова, дмн - МФ, Катедра по УНГ болести, МУ-София; Клиника по УНГ болести; УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ"
- Гергана Стефанова Станчева, дб – МФ, Център по молекулна медицина, Катедра „Медицинска химия и биохимия", МУ – София

- Силва Гаро Кюркчиян, дб, Звено „Изследователски Университет“, проект 3.1_5 с ръководител на научна група доц. д-р Тодор Попов, МУ – София
- Вероника Йорданова Петкова дб – МФ, Център по молекулна медицина, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, МУ – София
- Ас. Нези Сашева Низамова – Попова, МФ, МУ-София, Катедра по УНГ болести; УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Клиника по УНГ болести;
- Главен ас. Юлиян Стефанов Хаджиев, дм, МФ, Катедра по УНГ болести, МУ-София; УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Клиника по УНГ болести;
- Главен асистент Иглика Петрова Станчева, дм, МФ, Катедра по УНГ болести, МУ-София; УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Клиника по УНГ болести;

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

Адрес за контакти: ул. „Бяло море“ 8, София, 1000, тел. +359 2 9432 553

РЕЗУЛТАТИ*:*

Въведение и цел:Ларингеалният карцином е вторият най-често срещан рак на главата и шията, с приблизително 156 887 случая, диагностицирани в световен мащаб през 2012 г. Въпреки напредъка в лечението, прогнозата при напреднали ларингеални карциноми остава лоша. Това проучване има за цел да изследва молекулярните механизми, участващи в ларингеалната канцерогенеза, като се фокусира върху микроРНК профилирането и откриването на HPV етиология.

Методи: Проучването включва 27 пациенти с ранен стадий на ларингеален рак (T1/T2). Събрани са тъканни проби (тумор, нормална перитуморална лигавица и контролна отдалечена ларингеална лигавица) и кръвна плазма. От тези проби са изолирани ДНК и РНК. МикроРНК профилирането е извършено с помощта на секвениране от следващо поколение. Откриването на HPV е извършено с помощта на PCR в реално време.

Резултати: Проучването идентифицира няколко микроРНК семейства и прекурсорни групи, които са най-засегнати при рак на ларинкса. Те включват mir-8, mir-21, mir-30, let-7 и други. Съотношението miR-21 към miR-375 показва висока чувствителност (94%) и специфичност (94%) като потенциален диагностичен маркер за този вид злокачествено заболяване. Резултатите показват потенциала на определени микроРНК, като miR-206, miR-24 и miR-30b, като терапевтични мишени при този вид злокачествени заболявания. Важно е да се отбележи, че HPV ДНК не е открита при нито един от 27-те изследвани пациенти.

Заключение: Това проучване предоставя информация за микроРНК профила на ранния рак на ларинкса, което би могло да доведе до разработването на нови диагностични биомаркери в тази сфера на онкологията. Допълнително, откриването на HPV при пациенти с рак на ларинкса може да предостави информация за ролята на HPV в етиологията на този вид рак в България и потенциално да повлияе стратегиите за превенция и лечение.

Научният отчет е приет с ***ДОБРА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Molecular Biology and Genetics; Ear. Nose. Throat; Cancer: Biology, Epidemiology, Therapy

<u>Contract Nr. D-302/18.12.2023</u> MicroRNA profiling in early laryngeal carcinoma

Leading researcher: Assoc. Prof. Todor Miroslavov Popov, MD, PhD

Research team:

- Prof. Radka Petrova Kaneva, PhD, MF, Molecular Medicine Center, Department of "Medical Chemistry and Biochemistry", MU – Sofia
- Prof. Diana Petrova Popova, MD, PhD, DSc, MF, Department of ENT Diseases, MU-Sofia
- Gergana Stefanova Stancheva, PhD - MF, Molecular Medicine Center, Department of "Medical Chemistry and Biochemistry", MU – Sofia

- Silva Garo Kyurkchyan, PhD –Research University Unit, project 3.1_5 with head of scientific group Assoc. Prof. Dr. Todor Popov, MU - Sofia
- Veronika Yordanova Petkova, PhD – MF, Molecular Medicine Center, Department of "Medical Chemistry and Biochemistry", MU – Sofia
- Assist. Prof. Nezi Sasheva Nizamova-Popova MF, Department of ENT Diseases, MU-Sofia
- Chief assistant Yulian Stefanov Hadzhiev, MD, MF, Department of ENT Diseases, MU-Sofia; UMBAL"Queen Joanna-ISUL", ENT Clinic;
- Chief assistant Iglika Petrova, MD, PhD, MF, Department of ENT Diseases, MU-Sofia; UMBAL"Queen Joanna-ISUL", ENT Clinic;

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Medicine, Department of ENT

RESULTS:

Background and aim: Laryngeal carcinoma is the second most common head and neck cancer, with approximately 156,887 cases diagnosed worldwide in 2012. Despite advancements in treatment, the prognosis for advanced laryngeal carcinomas remains poor. This study aims to investigate the molecular mechanisms involved in laryngeal carcinogenesis, focusing on microRNA profiling and HPV detection.

Methods: The study included 27 patients with early-stage laryngeal cancer (T1/T2). Tissue samples (tumor, normal peritumoral mucosa, and control distant laryngeal mucosa) and blood plasma were collected. DNA and RNA were isolated from these samples. MicroRNA profiling was performed using next-generation sequencing. HPV detection was carried out using real-time PCR.

Results: The study identified several microRNA families and precursor groups that were most affected in laryngeal cancer. These included mir-8, mir-21, mir-30, let-7, and others. The ratio of miR-21 to miR-375 showed high sensitivity (94%) and specificity (94%) as a potential diagnostic marker for laryngeal cancer. The results show the potential of certain microRNAs, such as miR-206, miR-24, and miR-30b, as therapeutic targets in laryngeal cancer. Notably, HPV DNA was not detected in any of the 27 patients examined.

Conclusions: This study provides insights into the microRNA profile of early laryngeal cancer. It contributes to the understanding of microRNA profiles in early laryngeal cancer, which could lead to the development of new diagnostic biomarkers. Additionally, the study's focus on HPV detection in laryngeal cancer patients may provide insights into the role of HPV in the etiology of this cancer type, potentially influencing prevention and treatment strategies.

Научно направление: Консервативно зъболечение и ендодонтия

Договор № Д-303/18.12.2023 г. Ефективност на допълнителната обработка на овални коренови канали след ендодонтско прелекуване с ротационни никел-титанови системи

Водещ изследовател: проф. Емилия Гошова Карова, доктор

Членове на изследователския екип:

- Гл. ас. д-р Виолета Димитрова Доганджийска, дм
  ФДМ, МУ- София, Катедра по Консервативно зъболечение
- Гл. ас. д-р Ирина Калинова Ценова-Илиева, дм
  ФДМ, МУ- София, Катедра по Консервативно зъболечение
- Д-р Шерихан Елмазова Зонгова-Адем

ФДМ, МУ– София, Център по интегрирана дентална медицина, Лекар по дентална медицина, задочен докторант
Базова организация: МУ - София, Факултет по дентална медицина, Катедра Консервативно зъболечение
Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски 1, София 1431, тел. +359 2 954 13 79
РЕЗУЛТАТИ*:*

Една от основните цели на ендодонтското релечение е да премахне предишната канална заплънка, която често е инфектирана. Кореновите канали с овална форма създават особени затруднения при прелекуване, което може да бъде предпоставка за създаване на периапикална патология.

Целта на настоящото изследване е да установи ефективността на различни системи за допълнителна обработка на овални коренови канали, на които предварително е остранена каналната заплънка с различни никел-титанови системи, като се изследва:

1. Степента на почистване на коренови канали след релечение с ProTaper Universal Retreatment System, ProTaper Next, WaveOne Gold и D-Race
2. Ефективността на XP Endo Finisher R, използван за допълнителна обработка на коренови канали, на които предварително е отстранено каналопълнежното средство с ProTaper Universal Retreatment System, ProTaper Next и WaveOne Gold.
3. Ефективността на Irrisafe и EndoActivator, използвани за допълнителна обработка на коренови канали, на които предварително е отстранено каналопълнежното средство със системата D-Race.

Ефективността на изследваните методи се оценява чрез micro-CT изследване. Анализирани са данните, получени при срез на 5 и 10 mm от кореновия апекс, както и в пълен обем.

Резултатите показаха, че нито една от използваните системи не постига пълно отстраняване на каналопълнежното средство. Най-голяма ефективност се установи при системата ProTaper Universal Retreatment, а най-ниска при системата D-Race Retreatment и при трите изследвани среза. Допълнителната употреба на XP Endo Finisher R подобрява почистването от старото каналопълнежно средство, без да го отстранява напълно. Съчетаната употреба на ProTaper Universal Retreatment и XP Endo Finisher R показа най-добри резултати, макар разликите с останалите групи да не са значими. Употребата на ултразвукова и звукова активация на ендодонтските разтвори след предварителна обработка на кореновите канали с D-Race Retreatment подобрява почистването на каналните стени от каналопълнежното средство, без да го отстранява напълно. Съчетаната употреба на D-Race Retreatment и IrriSafe показа най-добри резултати, като най-ефективна е работата на ултразвуковата пила при 5 mm срез от кореновия връх.

Научни публикации и прояви:

- Sherihan Zongova-Adem, Irina Tsenova-Ilieva, Violeta Dogandzhiyska, Vasil Christoff, Emilia Karova (2025). XP Endo Finisher R Efficiency in Retreatment Cases. EAS J Dent Oral Med, 7(3), 121-127.

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Conservative dentistry and endodontics
Contract Nr. D-303/18.12.2023 Effectiveness of the additional instrumentation of oval-shaped root canals after endodontic retreatment with rotary nickel-titanium systems
Leading researcher: Prof. Emilia Goshova Karova, DMD, PhD
Research team:

- Assist. Prof. Violeta Dimitrova Dogandzhiyska, PhD - Dept. of Conservative Dentistry
- Assist. Prof. Irina Kalinova Tsenova-Ilieva, PhD - Dept. of Conservative Dentistry

- Dr. Sherihan Zongova-Adem, Dentist – Center of Integrated Dental Medicine

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Conservative Dentistry, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia, tel. 02 954 13 79

RESULTS:

One of the main goals of endodontic retreatment is to remove the previous root canal filling. Oval-shaped root canals present specific challenges during retreatment, potentially leading to persistent periapical pathology.

The aim of this study is to determine the effectiveness of various systems for additional treatment of oval root canals after prior removal of root canal filling material using different nickel-titanium systems. The study evaluates:

- The effectiveness of ProTaper Universal Retreatment System, ProTaper Next, WaveOne Gold, and D-Race systems for retreatment of oval-shaped canals
- The effectiveness of the XP Endo Finisher R, used as an additional cleaning instrument following initial filling removal with ProTaper Universal Retreatment System, ProTaper Next, and WaveOne Gold.
- The effectiveness of Irrisafe and EndoActivator used for additional treatment of canals previously retreated with the D-Race system.

The effectiveness of the tested methods was assessed using micro-CT imaging. Data were analyzed at cross-sections located 5 mm and 10 mm from the root apex, as well as across the entire canal lenght.

Results showed that none of the systems achieved complete removal of the root canal filling material. ProTaper Universal Retreatment was the most effective system, while D-Race Retreatment showed the lowest effectiveness across all three evaluated sections. The additional use of XP Endo Finisher R improved the removal of residual filling material but did not achieve complete cleanliness. The combination of ProTaper Universal Retreatment and XP Endo Finisher R yielded the best results, although differences from other groups were not statistically significant. Ultrasonic and sonic activation of irrigants following initial retreatment with D-Race Retreatment improved canal wall cleaning without fully removing the material. The combination of D-Race Retreatment and IrriSafe showed the best results, with the ultrasonic file being most effective at the 5 mm level from the apex.

Scientific publications and presentations:

- Sherihan Zongova-Adem, Irina Tsenova-Ilieva, Violeta Dogandzhiyska, Vasil Christoff, Emilia Karova (2025). XP Endo Finisher R Efficiency in Retreatment Cases. EAS J Dent Oral Med, 7(3), 121-127.

Научно направление: Пародонтология

Договор № Д-304/18.12.2023 г. Ефективност на хиалуроновата киселина (HYADENT BG® гел) в сравнение с емайлови матриксни протеини (Emdogain®) при лечение на ангуларни костни дефекти в комбинация с ксенографт (Bio-Oss Collagen®)
Водещ изследовател: доцент Величка Теодосиева Досева-Панова, доктор

Членове на изследователския екип:

- Професор Антоанета Митева Млъчкова, д-р, Факултет по Дентална Медицина, МУ-София, Ръководител Катедра по Пародонтология
- Доцент Камен Георгиев Коцилков, д-р, Факултет по Дентална Медицина, МУ-София, Катедра по Пародонтология

- Главен асистент Здравка Илиева Пашова-Тасева, д-р, Факултет по Дентална Медицина, МУ-София, Катедра по Пародонтология
- Главен асистент Христина Иванова Майналовска, д-р, Факултет по Дентална Медицина, МУ-София, Катедра по Пародонтология
- Асистент Иван Тодоров Иванов, д-р, Факултет по Дентална Медицина, МУ-София, Катедра по Пародонтология

Базова организация: МУ - София, Факултет по Дентална Медицина, Катедра по Пародонтология

Адрес за контакти: бул. Георги Софийски 1, гр. София, п.к.1431

РЕЗУЛТАТИ:

В проучването участваха пациенти на възраст между 30 и 61 години с диагноза пародонтит III стадий, рисков клас B (16 случая) и C (12 случая), с вертикална костна загуба с компонент на интраосалния дефект ≥ 3 mm. Обособени бяха две групи по 14 дефекта: 1) Bio-Oss Collagen® в комбинация с хиалуронова киселина (hyaDENT BG® гел, BioScience GmbH, Германия); 2) Bio-Oss Collagen® в комбинация с емайлови матриксни протеини (Emdogain®). Статистическият анализ е извършен с IBM SPSS Statistics (версия 22): описателен анализ, оценка на нормалността на разпределението, сравнителен анализ за независими извадки, сравнителен анализ за свързани извадки. В групата на HyaDENT BG са третирани 6 двустенни и 8 тристенни дефекта, докато в групата на Emdogain – 8 двустенни и 6 тристенни дефекта. Не бяха установени статистически значими разлики между двете групи (HyaDENT BG® и Emdogain®) по отношение на изходните клинични, рентгенографските и интраперативните параметри, което осигурява надеждна основа за сравняване на резултатите от лечението. Нашите резултати демонстрират статистически значими промени в клиничните и рентгеновите параметри при ангуларните дефекти и в двете изследвани групи. Установи се, че печалбата на прикрепване е значимо и положително свързана с предоперативните PPD и CAL. Подобно на това, намаляването на дълбочината на пародонталния джоб (PPD) показва силна корелация с изходните стойности на PPD и CAL. Тези констатации се подкрепят от статистически значимите промени в клиничните параметри – от PPD1, CAL1 и R1 до PPD2, CAL2 и R2 (p = 0,001). Нашите резултати показаха статистически значима редукция на дълбочината на джоба при изследваната група пациенти, третирани с Hyadent BG и Bio-Oss Collagen, от 7,29 мм на 3,07 мм (p=0,001); статистически значима печалба на прикрепване – от 4,36 mm/средна стойност (p=0,001). Постигнато е намаляване на дълбочината на джоба 4,22 мм/средна стойност и близо 93% разрешаване на джоба (pocket closure), което съответства на дълбочина ≤4 мм. Може да се направят следните изводи за двете изследвани групи: тристенните дефекти демонстрират по-благоприятни клинични и рентгенографски следоперативни резултати в сравнение с двустенните; ъгълът на дефекта, по-голям

от 35°, е свързан с по-голяма следоперативна дълбочина на джоба, по-малка печалба на прикрепване и по-малко рентгенографско костно запълване. Не бяха установени статистически значими разлики (p > 0,05) между двете изследвани групи по отношение на следните параметри: дълбочина на сондиране, клинична печалба на прикрепване и рентгенографско костно запълване. Получените резултати показват статистически значими промени при прилагането на хиалуронова киселина – hyaDENT BG® гел, в комбинация с костен заместител Bio-Oss Collagen® при пародонтални регенеративни процедури (p=0.001). В заключение – хиалуроновата киселина е обещаващ материал с добри биологични характеристики, което го прави реално-приложима алтернатива на по-скъпи или инвазивни продукти.

Научни публикации и прояви:

- Velitchka Dosseva-Panova, Antoaneta Mlachkova, Zdravka Pashova-Tasseva, Ivan Ivanov, Hristina Maynalovska, Ekaterina Tosheva, Kamen Kotsilkov. Treatment of infraosseous bone defects with hyaDent BG® gel and Bio-Oss Collagen® in periodontitis. OP 138. 29th BaSS Congress, April 24 - 26, 2025, Belgrade, Serbia
- Dosseva-Panova V, Mlachkova A, Pashova-Tasseva Zdr, Ivanov Iv, Maynalovska Hr, Tosheva E, Kotsilkov K, Clinical and radiographic data for the application of hyaDENT BG® gel and Bio-Oss Collagen® in periodontitis, J. Med. Dent. Pract., 2025; 12(2):2094-2103.

Научният отчет е приет с ***ВИСОКА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Periodontology

<u>Contract Nr. D-304/18.12.2023.</u> Effectiveness of hyaluronic Acid (HYADENT BG® gel) compared to enamel matrix proteins (Emdogain®) in the treatment of angular bone defects in combination with xenograft (Bio-Oss Collagen®)

Leading researcher: Associate Professor Velitchka Teodossieva Dosseva-Panova, PhD

Research team:

- Professor Antoaneta Miteva Mlachkova, PhD, Faculty of Dental Medicine, Medical University-Sofia, Head of the Department of Periodontology
- Associate Professor Kamen Georgiev Kotsilkov, PhD, Faculty of Dental Medicine, Medical University-Sofia, Department of Periodontology
- Chief Assistant Zdravka Ilieva Pashova-Tasseva, PhD, Faculty of Dental Medicine, Medical University-Sofia, Department of Periodontology
- Chief Assistant Hristina Ivanova Maynalovska, PhD, Faculty of Dental Medicine, Medical University-Sofia, Department of Periodontology
- Assistant professor Ivan Todorov Ivanov, PhD, Faculty of Dental Medicine, Medical University-Sofia, Department of Periodontology

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Periodontology

RESULTS:

In this study, patients aged between 30 and 61 years diagnosed with Stage III periodontitis and classified as Grade B (16 cases) and C (12 cases) were included. All subjects presented with vertical bone loss characterized by an intraosseous defect component of ≥ 3 mm. The defects were stratified into two groups of 14 cases each, based on the

treatment modality: 1) Bio-Oss Collagen® combined with hyaluronic acid (hyaDENT BG® gel, BioScience GmbH, Germany); 2) Bio-Oss Collagen® combined with enamel matrix proteins (Emdogain®). Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics (version 22), encompassing descriptive statistics, assessment of data distribution normality, independent sample comparisons, and paired sample comparisons.

Within the hyaluronic acid group (HyaDENT BG®), 6 two-wall and 8 three-wall defects were treated, whereas in the Emdogain® group, 8 two-wall and 6 three-wall defects were treated. No statistically significant differences were observed between the two treatment groups (HyaDENT BG® and Emdogain®) regarding baseline clinical, radiographic, and intraoperative parameters, thereby providing a reliable foundation for comparative analysis of treatment outcomes.

The results demonstrated statistically significant improvements in clinical and radiographic parameters for angular defects across both groups. It was established that the gain in clinical attachment level (CAL) was significantly and positively correlated with preoperative probing pocket depth (PPD) and CAL measurements. Similarly, reductions in PPD showed a strong correlation with baseline PPD and CAL values. These findings are supported by statistically significant changes in clinical parameters—namely, from PPD1, CAL1, and R1 to PPD2, CAL2, and R2 ($p = 0.001$).

Specifically, a significant reduction in probing pocket depth was observed in the hyaluronic acid plus Bio-Oss Collagen group, decreasing from 7.29 mm to 3.07 mm ($p = 0.001$), accompanied by a statistically significant gain in attachment level—from 4.36 mm/mean ($p = 0.001$). Additionally, a mean pocket depth reduction of 4.22 mm was achieved, with approximately 93% of sites exhibiting pocket closure, defined as a pocket depth ≤4 mm.

The following conclusions can be drawn regarding the two studied groups: three-wall defects demonstrated more favorable postoperative clinical and radiographic outcomes compared to two-wall defects; an angular defect greater than 35° was associated with increased postoperative pocket depth, reduced attachment gain, and decreased radiographic bone fill. No statistically significant differences ($p > 0.05$) were identified between the groups concerning probing depth, clinical attachment gain, and radiographic bone fill.

The results indicate that the application of hyaluronic acid - specifically, the hyaDENT BG® gel, in combination with Bio-Oss Collagen® as a graft material produces statistically significant improvements in periodontal regenerative procedures ($p = 0.001$). In conclusion, hyaluronic acid emerges as a promising biomaterial with favorable biological properties, offering a cost-effective and less invasive alternative to more expensive or invasive regenerative products.

Scientific publications and presentations:

- Velitchka Dosseva-Panova, Antoaneta Mlachkova, Zdravka Pashova-Tasseva, Ivan Ivanov, Hristina Maynalovska, Ekaterina Tosheva, Kamen Kotsilkov. Treatment of infraosseous bone defects with hyaDent BG® gel and Bio-Oss Collagen® in periodontitis. OP 138. 29th BaSS Congress, April 24 - 26, 2025, Belgrade, Serbia
- Dosseva-Panova V, Mlachkova A, Pashova-Tasseva Zdr, Ivanov Iv, Maynalovska Hr, Tosheva E, Kotsilkov K, Clinical and radiographic data for the application of hyaDENT BG® gel and Bio-Oss Collagen® in periodontitis, J. Med. Dent. Pract., 2025; 12(2):2094-2103.

Научно направление: Пародонтология

Договор № Д-305/18.12.2023 г. Комплексна оценка на резултатите от минимално инвазивна регенеративна пародонтална терапия с емайлови матриксни протеини и костен графт при лечението на ангуларни костни дефекти
Водещ изследовател: доц. д-р Камен Георгиев Коцилков, дм

Членове на изследователския екип:
- Проф. д-р Антоанета Митева Млъчкова, дм - ФДМ, Катедра по пародонтология
- Доц. д-р Величка Теодосиева Досева – Панова, дм - ФДМ, Катедра по пародонтология
- Гл. ас. д-р Христина Иванова Майналовска, дм – ФДМ, Катедра по пародонтология
- Гл. ас д-р Здравка Илиева Пашова-Тасева, дм – ФДМ, Катедра по пародонтология
- Д-р Владислав Иванов Иванов – ДП Коцилкови ИППДП ЕООД

Базова организация: МУ - София, Факултет по дентална медицина, Катедра по пародонтология
Адрес за контакти: ул. Св. Георги Софийски № 1, София 1431, тел.: +359 2/954 1232
РЕЗУЛТАТИ:

Регенеративният подход в лечението на интраосалните костни дефекти е доказано работещ модел, който подобрява пародонталните параметри и прогнозата на зъбите. В настоящето изследване участват 10 пациента, при които са лекувани 30 вертикални костни дефекта. Приложена е хирургична терапия с минимално инвазивен достъп и комбинация от костен графт и емайлови матриксни деривати. Отчетените на шестия месец постоперативно резултати показват при всички дефекти редуцирана дълбочина на сондиране, печалба на прикрепване, рентгенографско костно запълване и стабилна позиция на интерденталните меки тъкани. Средната дълбочина на сондиране е намаляла от 6.80±1.49 mm до 2,80±0,81 mm. Постигната редукция е 4.00±1,44 mm и е статистически достоверна. По отношение на печалбата на прикрепване е регистрирана статистически значима средна печалба от 4.62±2.13 mm. Промяната в дълбочината на интраосалната компонента на дефекта, оценена радиографски, е от 2.95±1.34 mm. Средната редукцията на радиографската дълбочина на костните дефекти е от 3.55±0.89 mm до 0.57±0.73 mm. При 56% от дефектите се установи постоперативна стабилност на интерденталните тъкани, при 24% височината на папилата се е увеличила и само при 20% се е редуцирала. Средната промяна във височината на интерденталните тъкани е 0.16±0.75 mm, което е клинично и статистически незначимо. Резултатите демонстрират, че комбинираното приложение на емайлови матриксни деривати с костен графт с минимално инвазивен хирургичен подход има потенциала да ограничи и минимализира постоперативното свиване на гингивалните тъкани.

Внимателно са изследвани и възможностите на радиографските изследвания – периапикални рентгенографии и компютърни томографии с коничен лъч – в диагностиката на вертикалните пародонтални дефекти. Потвърди се, че за цялостна оценка, особено при планиране на регенеративни процедури и комплексно лечение, конусно-лъчевата компютърна томография осигурява изображение, което позволява по-прецизна и детайлна оценка на пародонталната костна архитектура.

Научни публикации и прояви:
- Kotsilkov K, Dosseva-Panova V, Pashova-Tasseva Z et al. Minimally invasive regenerative treatment of vertical bone defects: a clinical trial – приета за публикуване в списание Acta Medica Bulgarica (реферирано многопрофилно периодично издание на ЦМБ, МУ – София) – приложена е служебна бележка от списанието

- Maynalovska H, Kotsilkov K. Association Between Vertical Bone Defects and Interdental Papilla Loss in Periodontitis: A Cross-Sectional Analysis. *Dentistry Journal*. 2025; 13(7):294-303
- Maynalovska H. Intrabony Periodontal Defects – Epidemiological Data and Regenerative Therapeutic Strategies with Bioactive Molecules**,** PhD thesis. Sofia, 2024
- Kotsilkov K. Протокол за клинични решения в пародонтологията.Съвременни насоки за предвидимо лечение. НФДМ „Мадарски конник“ Шумен 2025, 7-8 февруари 2025

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Periodontology
Contract Nr. D-305/18.12.2023 Composite outcome measure of minimally invasive regenerative periodontal therapy with enamel matrix proteins and bone graft in the treatment of angular bone defects
Leading researcher: Assoc. Prof. Kamen Kotsilkov, PhD
Research team:
- Prof. Antoaneta Mlachkova, MD, PhD - Dept. of Periodontology
- Assoc. Prof. Velitchka Dosseva-Panova, MD, PhD - Dept. of Periodontology
- Chief Assist. Hristina Maynalovska, MD, PhD - Dept. of Periodontology
- Chief Assist. Zdravka Pashova-Tasseva, Phd - MD - Dept. of Periodontology
- Dr. Vladislav Ivanov, MD – DP Kotsilkovi IPPDP Ltd

Organization unit: MU - Sofia, Faculty of Dental Medicine, Dept. of Periodontology, 1 St. George Sofiyski Str., 1431 Sofia
RESULTS:

The regenerative approach to treating intraosseous periodontal defects is a well-established and effective method that improves periodontal parameters and enhances tooth prognosis. In the present study, 10 patients with a total of 30 vertical bone defects were treated using a minimally invasive surgical technique combining a bone graft with enamel matrix derivatives.
Clinical outcomes at six months postoperatively demonstrated significant improvements. All treated sites showed reduced probing depth, clinical attachment gain, radiographic bone fill, and stable interdental soft tissue levels. The mean probing depth decreased from 6.80 ± 1.49 mm to 2.80 ± 0.81 mm, with a statistically significant mean reduction of 4.00 ± 1.44 mm. A significant mean clinical attachment gain of 4.62 ± 2.13 mm was recorded. The depth of the intraosseous component, as assessed radiographically, decreased by 2.95 ± 1.34 mm on average. The mean radiographic depth of the bone defects reduced from 3.55 ± 0.89 mm to 0.57 ± 0.73 mm.

Regarding interdental soft tissue response, stability was observed in 56% of the sites, an increase in papilla height in 24%, and a decrease in 20%. The mean change in papilla height was 0.16 ± 0.75 mm, which was not statistically or clinically significant. These findings suggest that the combined use of enamel matrix derivatives and bone grafts with a minimally invasive surgical approach may help limit postoperative gingival tissue shrinkage.

The study also evaluated the diagnostic capabilities of periapical radiographs and cone-beam computed tomography (CBCT) for vertical periodontal defects. It was confirmed that CBCT provides superior imaging for comprehensive assessment, particularly valuable when planning regenerative procedures and complex periodontal therapy. CBCT allows for more precise and detailed visualization of periodontal bone architecture compared to conventional radiographs.
Scientific publications and presentations:
- Kotsilkov K, Dosseva-Panova V, Pashova-Tasseva Z et al. Minimally invasive regenerative treatment of vertical bone defects: a clinical trial – accepted for publication in the journal

Acta Medica Bulgarica (a peer-reviewed multidisciplinary periodical of the Central Medical Library, Medical University – Sofia) – an official letter from the journal has been attached.

- Maynalovska H, Kotsilkov K. Association Between Vertical Bone Defects and Interdental Papilla Loss in Periodontitis: A Cross-Sectional Analysis. *Dentistry Journal*. 2025; 13(7):294-303
- Maynalovska H. Intrabony Periodontal Defects – Epidemiological Data and Regenerative Therapeutic Strategies with Bioactive Molecules**,** PhD thesis. Sofia, 2024
- Kotsilkov K. Protocol for Clinical Decision-Making in Periodontology: Current Guidelines for Predictable Treatment.NFDM „Madarski konnik“ Shumen 2025, 7-8 February 2025

Научно направление: Пародонтология; Сърдечно-съдова система; Биохимия. Метаболизъм; Нови методи

Договор № Д-307/18.12.2023 г. Изследване на NLRP3 инфламазома и IL-1β в серум и слюнка на пациенти с хипертония, пародонтит и с двете заболявания
Водещ изследовател: проф. д-р Теодора Николаева Болярова-Конова, доктор

Членове на изследователския екип:

- Проф. д-р Константин Николов Рамшев, доктор, Началник на Клиника по интензивна терапия във Военномедицинска академия
- Гл. асистент д-р Николай Димитров Ишкитиев, доктор, МУ – София, Медицински факултет, Катедра по медицинска химия и биохимия
- Гл. асистент д-р Любомир Деянов Стефанов, доктор, МУ – София, Факултет по дентална медицина, Катедра по пародонтология
- Николай Георгиев Дочев, студент в МУ – София, Факултет по дентална медицина
- Гл. асистент д-р Благовест Светославов Стоименов, МУ – София, Медицински Факултет, Катедра пропедевтика на вътрешните болести; лекар в Александровска болница, Клиника по пропедевтика на вътрешните болести „Проф. Стоян Киркович”, отделение по кардиология с направление интензивно лечение.
- Асистент д-р Константин Тодоров Стаматов, МУ-София, Факултет по дентална медицина, Катедра по дентална, орална и лицево-челюстна хирургия; лекар в УМБАЛ – „Александровска“, Клиника по лицево-челюстна хирургия.
- Асистент д-р Самуил Красимиров Дженков, МУ-София, Факултет по дентална медицина, Катедра по дентална, орална и лицево-челюстна хирургия; лекар в УМБАЛ – „Александровска“, Клиника по лицево-челюстна хирургия.

Базова организация: МУ – София, Факултет по дентална медицина, Катедра по пародонтология
Адрес за контакти: ул. „Св. Г. Софийски”1, София 1431, +359 887 702 582
РЕЗУЛТАТИ*:*

Настоящото проучване има за цел да идентифицира фактори, които могат да медиират връзката между пародонтит и хипертония, включително анализ на възпалителните биомаркери NLRP3 и IL-1β в серум и слюнка при пациенти и с двете заболявания.

Материали и методи: Проучването обхваща 108 участници (средна възраст 47.8 години, SD 12.8), 38.9% мъже и 61.1% жени. Участниците бяха разделени в четири групи: Група I – 26 здрави; Група II – 24 с пародонтит; Група III – 26 с хипертония; Група IV – 32 с пародонтит и хипертония. При всички участници бяха извършени клинични прегледи, анкета

и лабораторни кръвни изследвания. Нивата на NLRP3 и IL-1β в серума и слюнката бяха изследвани чрез ELISA.

Резултати: Пациентите с пародонтит и хипертония бяха значително по-възрастни от тези без тези заболявания (съответно $p<0.001$ и $p<0.001$) и имаха повече липсващи зъби (съответно $p<0.001$ и $p=0.037$). По-високи стойности бяха установени в групата с пародонтит и хипертония в сравнение със здравите участници за следните показатели: VLDL ($p=0.001$), триглицериди ($p=0.001$), CRP ($p=0.003$), левкоцити (WBC) ($p=0.007$), кръвна захар ($p=0.002$), общ холестерол ($p=0.003$), LDL ($p=0.010$). Значително по-високи нива на NLRP3 в слюнка ($p=0.038$) и серум ($p=0.021$) бяха наблюдавани при пациенти с пародонтит в сравнение с тези без пародонтит. Установени бяха значими корелации между нивата на NLRP3 в серум и наличие на хипертония ($p=0.001$), както и между нивата на IL-1β в слюнка и хипертония ($p=0.010$). Нивата на NLRP3 в серум показаха прогностична стойност за хипертония (AUC 0.693, 95% CI 0.590–0.796, $p=0.001$), с установена прагова стойност от 0.68 ng/mL (чувствителност 0.623, специфичност 0.630).

Заключение: По-високите нива и корелации на възпалителни маркери в серума и слюнката, наблюдавани при пациенти с пародонтит и хипертония, подкрепят хипотезата за връзка между тези заболявания, вероятно медиирана от хронично системно възпаление.

Научни публикации и прояви:

- Bolyarova, T.; Stefanov, L., Naseva, E., Stamatov, K., Dzhenkov, S., Stoimenov, B., Pancheva, R., Dochev, N., Ishkitiev, N. Pro-Inflammatory Markers in Serum and Saliva in Periodontitis and Hypertension. Medicina 2025, 61, 1024. https://doi.org/10.3390/medicina61061024 Impact Factor: 2,4

Научният отчет е приет с ***ОТЛИЧНА*** оценка по скалата на Съвета по медицинска наука.

Scientific direction: Parodontology; Cardiovascular System; Biochemistry. Metabolism; New Methods

Contract Nr. D-307/18.12.2023 г. Evaluation of NLRP3 Inflammasome and IL-1β in Serum and Saliva of Patients with Hypertension, Periodontitis, and Both Conditions

Leading researcher: Prof. Teodora Nikolaeva Bolyarova-Konova, DMD, PhD

Research team:

- Prof. Konstantin Nikolov Ramshev, MD, PhD, Head of the Intensive Care Clinic at the Military Medical Academy
- Assistant Professor Nikolay Dimitrov Ishkittiev, DMD, PhD, Medical University – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Medical Chemistry and Biochemistry
- Assistant Professor Lyubomir Deyanov Stefanov, DMD, PhD, Medical University – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Periodontology
- Nikolay Georgiev Dochev, student at Medical University – Sofia, Faculty of Dental Medicine
- Assistant Professor Blagovest Svetoslavov Stoimenov, MD, PhD, Medical University – Sofia, Faculty of Medicine, Department of Propaedeutics of Internal Medicine; Physician at Alexandrovska University Hospital, Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine "Prof. Stoyan Kirkovich", Cardiology Unit with Intensive Care Division.
- Assistant Professor Konstantin Todorov Stamatov, DMD, PhD, Medical University – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Dental, Oral and Maxillofacial Surgery; Physician at Alexandrovska University Hospital, Clinic of Maxillofacial Surgery.
- Assistant Professor Dr. Samuil Krasimirov Dzhankov, DMD, PhD, Medical University – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Dental, Oral and Maxillofacial Surgery; Physician at Alexandrovska University Hospital, Clinic of Maxillofacial Surgery.

Organization unit: MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Periodontology
Contact address: 1 St. George Sofiyski St., Sofia 1431, Bulgaria, Phone: +359 887 702 582
RESULTS:

The present study **aims** to identify factors that may mediate the relationship between periodontitis and hypertension, including an analysis of the inflammatory biomarkers NLRP3 and IL-1β in serum and saliva in patients with both conditions.

Materials and Methods: The study included 108 participants (mean age 47.8 years, SD 12.8), of whom 38.9% were male and 61.1% female. Participants were divided into four groups: Group I – 26 healthy individuals, Group II – 24 with periodontitis, Group III – 26 with hypertension, Group IV – 32 with both periodontitis and hypertension.

All participants underwent clinical examinations, a survey, and laboratory blood tests. NLRP3 and IL-1β levels in serum and saliva were assessed using ELISA.

Results: Patients with both periodontitis and hypertension were significantly older than those without these conditions ($p<0.001$ and $p<0.001$, respectively) and had more missing teeth ($p<0.001$ and $p=0.037$, respectively). Higher values were observed in the group with periodontitis and hypertension compared to healthy individuals for the following parameters: VLDL ($p=0.001$), triglycerides ($p=0.001$), CRP ($p=0.003$), white blood cells (WBC) ($p=0.007$), blood glucose ($p=0.002$), total cholesterol ($p=0.003$), and LDL ($p=0.010$). Significantly higher levels of NLRP3 in saliva ($p=0.038$) and serum ($p=0.021$) were observed in patients with periodontitis compared to those without periodontitis. Significant correlations were found between serum NLRP3 levels and the presence of hypertension ($p=0.001$), as well as between salivary IL-1β levels and hypertension ($p=0.010$). Serum NLRP3 levels showed predictive value for hypertension (AUC 0.693, 95% CI 0.590–0.796, $p=0.001$), with an established cutoff value of 0.68 ng/mL (sensitivity 0.623, specificity 0.630).

Conclusion: The higher levels and correlations of inflammatory markers in serum and saliva observed in patients with both periodontitis and hypertension support the hypothesis of a link between these diseases, likely mediated by chronic systemic inflammation.

Scientific publications and presentations:

- Bolyarova, T.; Stefanov, L., Naseva, E., Stamatov, K., Dzhenkov, S., Stoimenov, B., Pancheva, R., Dochev, N., Ishkitiev, N. Pro-Inflammatory Markers in Serum and Saliva in Periodontitis and Hypertension. Medicina 2025, 61, 1024. https://doi.org/10.3390/medicina61061024 Impact Factor: 2,4