

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ

НА ДОЦ. Д-Р МАРГАРИТА СТЕФАНОВА ВЕЛИКОВА (ИВАНОВА), ДМ

ПРЕДСТАВЕНИ ЗА УЧАСТИЕ В КОНКУРС ЗА ЗАЕМАНЕ НА АКАДЕМИЧНА ДЛЪЖНОСТ „ПРОФЕСОР“ В ОБЛАСТ НА ВИСШЕТО ОБРАЗОВАНИЕ 4. ПРИРОДНИ НАУКИ, МАТЕМАТИКА И ИНФОРМАТИКА, ПРОФЕСИОНАЛНО НАПРАВЛЕНИЕ 4.3 БИОЛОГИЧЕСКИ НАУКИ, ПО СПЕЦИАЛНОСТ „ФИЗИОЛОГИЯ“, КЪМ КАТЕДРА „ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ“, МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-ВАРНА

Представени са резюмета на 53 научни публикации, 30 от които са включени в справка по образец (показатели В4. и Г7.), доказваща изпълнение на минималните изисквания за заемане на академична длъжност „професор”, съгласно ЗРАСРБ.

❖ **Показател В4.** *Хабилитационен труд = научни публикации в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science, Scopus).*

В4.1. Ivanova M., Belcheva S., Belcheva I., Negrev N., Tashev R. Lateralized hippocampal effects of vasoactive intestinal peptide on learning and memory in rats in a model of depression. *Psychopharmacology*, 2012; 221(4),561-574.

IF 4.061

Rationale. Findings of pharmacological studies revealed that vasoactive intestinal peptide (VIP) plays a modulatory role in learning and memory. A role of the peptide in the neurobiological mechanisms of affective disorders was also suggested. Objective. The objectives are to study the involvement of VIP in learning and memory processes after unilateral and bilateral local application into hippocampal CA1 area in rats with a model of depression (bilateral olfactory bulbectomy-OBX) and to test whether VIP receptors could affect cognition. Results. VIP (50 ng) and combination (VIP6–28 10 ng + VIP 50 ng) microinjected bilaterally or into the right CA1 area improved the learning and memory of OBX rats in shuttle box and step-through behavioral tests as compared to the saline-treated OBX controls. Left-side VIP microinjections did not affect the number of avoidances (shuttle box) and learning criteria (step through) as compared to the left-side saline-treated OBX controls. The administration of the combination into left CA1 influenced positively the performance in the step-through task. VIP antagonist (VIP6–28, 10 ng) did not affect learning and memory of OBX rats. These findings suggest

asymmetric effect of VIP on cognitive processes in hippocampus of rats with OBX model of depression. Conclusion. Our results point to a lateralized modulatory effect of VIP injected in the hippocampal CA1 area on the avoidance deficits in OBX rats. The right CA1 area was predominantly involved in the positive effect of VIP on learning and memory. A possible role of the PAC1 receptors is suggested.

Въведение. Резултатите от фармакологични изследвания разкриват, че вазоактивният интестинален пептид (VIP) играе модулираща роля в обучението и паметта. Предполага се и участие на пептида в невробиологичните механизми на афективните разстройства. Цел: да се проучи участието на VIP в процесите на обучение и памет след едностранно и двустранно приложение в хипокампащото CA1 поле при плъхове с модел на депресия (двустранна олфакторна булбектомия - OBX) и да се изследва влиянието на VIP рецепторите върху когнитивни показатели. Резултати: VIP (50 ng) и комбинацията (VIP6-28 10 ng + VIP 50 ng), микроинжектирани двустранно или в дясното CA1 поле, подобряват обучението и паметта на OBX плъховете - тестове за активно (shuttle box) и пасивно (step through) избягване, в сравнение с третираните с физиологичен разтвор OBX контроли. Микроинжектирането на VIP в лявото CA1 поле не повлия броя на избягванията (shuttle box) и критериите за обучение (step through) в сравнение с третираните с физ. разтвор OBX контроли. Прилагането на комбинацията в лявото CA1 повлия положително показателите в теста с пасивно избягване. VIP антагонистът (VIP6-28, 10 ng) не повлия показателите на обучение и памет при OBX плъховете. Резултатите предполагат асиметричен ефект на VIP върху когнитивните процеси в хипокампа на плъхове с OBX модел на депресия. Заключение. Резултатите разкриват латерализиран модулиращ ефект на VIP, инжектиран в CA1 полета на хипокампа, върху паметовите дефицити при OBX плъхове. Предимно дясното CA1 поле участва в положителния ефект на VIP върху обучението и паметта. Предполага се възможна роля на PAC1 рецепторите.

B4.2. Ivanova M, Belcheva S, Belcheva I, Stoyanov Z, Tashev R. Modulatory effect of VIP injected into hippocampal CA1 area on anxiety in olfactory bulbectomized rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 2014, 74 (3):317-27.

IF 1.286

Vasoactive intestinal peptide (VIP) is a neuropeptide, which is widely distributed in the central nervous system and peripheral tissues, acting both as a neurotransmitter and as a neuromodulator. Despite its extensive expression in the hippocampus, amygdala and other limbic system structures, the effects of VIP on anxiety and depression have not yet been fully investigated. The aim of the present study was to evaluate the involvement of VIP and VIP receptors in the mechanism of anxiety in rats with a model of depression (bilateral olfactory bulbectomy), using the elevated plus-maze test. VIP and a non-specific antagonist of VIP receptors (VIP6-28) were administered unilaterally into the hippocampal CA1 area of bulbectomized (OBX) rats. VIP (10 ng) showed a tendency for an anxiety-modulatory effect upon right side injection, by reducing significantly the closed arm time and increasing the open arm time. VIP (100 ng) injected unilaterally (left or right) into CA1 area induced an anxiolytic-like effect on the activity of OBX rats (increased the number of open arms entries, open arm time and the ratio open/total number of entries). VIP6-28 failed to antagonize the anxiety-related behavior of OBX rats in the plus maze. An unexpected finding in our study was that upon pretreatment with VIP6-28, VIP (10 ng), injected unilaterally (left or right) exerted an anti-anxiety like effect (increased the number of open arm entries, open arm time and the ratio open/total number of entries). Our data point to a possible involvement of hippocampal VIPergic neurons in modulating emotional processes or adaptive responses to stressful stimuli in a rat model of depression.

Вазоактивният интестинален пептид (VIP) е невропептид, който е широко разпространен в централната нервна система и в периферните тъкани, действайки едновременно като neurotransmitter и невромодулятор. Въпреки широката експресия в хипокампа, амигдалата и други структури на лимбичната система, ефектите на VIP върху тревожността и депресията не са напълно проучени. Целта на настоящото изследване беше да се оцени участието на VIP и VIP рецепторите в механизмите на тревожност при плъхове с модел на депресия (двустранна олфакторна булбектомия), като се използва тестът с повдигнат кръстосан лабиринт. VIP и неспецифичният антагонист на VIP рецепторите (VIP6-28) се прилагат едностранно в CA1 полета на хипокампа на булбектомирани (OBX) плъхове. VIP (10 ng) показва тенденция за модулиращ тревожността ефект при инжектиране в дясната страна, като значително е намалено времето на престой в закритите рамена на апарата и увеличено времето на престой в откритите рамена. VIP (100 ng), инжектиран едностранно (ляво или дясно) в CA1 полето, предизвика анксиолитично-подобен ефект върху активността на OBX плъховете

(увеличен брой влизания в откритите рамена, време на престой там и съотношение на броя на влизанията в открити рамена/общ брой влизания). VIP6-28 не успя да антагонизира повишеното тревожно-подобно поведение на ОВХ плъховете в кръстосания лабиринт. Неочаквано откритие в нашето проучване бе, че след пре-третиране с VIP6-28, VIP (10 ng), инжектиран едностранно (вляво или вдясно), упражнява анксиолитично-подобен ефект (увеличава броя на влизанията с откритите рамена, времето на престой там и съотношението брой влизания в открити рамена/общ брой влизания). Данните разкриват възможно участие на хипокампаалните VIP-ергични неврони в модулиране на емоционалните процеси или адаптивни реакции към стресови стимули при плъхове с модел на депресия.

B4.3. R.Tashev, M.Ivanova. Effects of losartan infused into hippocampal CA1 area on exploratory behaviour of rats. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 2014, 67 (6), 871-878.

IF 0.198

The effects of the specific antagonist of angiotensin II (Ang II) type I (AT1) receptors losartan, infused uni- or bilaterally into the hippocampal CA1 area of male Wistar rats, on exploratory behaviour were examined. Microinjected bilaterally at a dose of 100 µg, losartan significantly decreased the horizontal and vertical movements (Opto Varimex apparatus). Microinjections of losartan into the left CA1 area suppressed the exploratory activity, while right-side losartan administration did not affect it, compared to the respective controls. The effect was more pronounced when losartan was infused into the left-side as compared to the right hippocampal CA1 area. The main finding was the presence of hippocampal asymmetry in the exploratory behaviour to unilateral microinjections of losartan depending on the microinjected hemisphere, suggesting different distribution of AT1 receptors in left and right CA1 hippocampal area.

Иследвани са ефектите на специфичния антагонист на ангиотензин II (Ang II) тип 1 (AT1) рецепторите лозартан, инжектиран едностранно или двустранно в CA1 хипокампаално поле върху изследователското поведение на мъжки Wistar плъхове. Микроинжектиран двустранно, в доза 100 µg, лозартан значително намалява хоризонталните и вертикални движения (апарат Opto Varimex). Микроинжектиран в лявото CA1 поле, лозартан потиска

изследователската активност, докато приложен в дясното СА1 поле не я повлиява, в сравнение със контролите, третирани с физ. разтвор. Установява се значителна разлика в експлораторната активност, при въвеждане в лявото, в сравнение с дясното хипокампадно СА1 поле. Основната констатация е наличието на хипокампадна асиметрия в изследователското поведение при едностранно микроинжектиране на лозартан в зависимост от хемисферата, което предполага различно разпределение на АТ1 рецепторите в лявото и дясното СА1 поле на хипокампа.

B4.4. Tashev R, Stefanova M. Hippocampal asymmetry in angiotensin II modulatory effects on learning and memory in rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 2015; 75(1):48-59.

IF 1.708

Learning and memory effects of angiotensin II (Ang II) microinjected unilaterally (left or right) and bilaterally into hippocampal CA1 area on the background of the inhibited hippocampal angiotensin 1 receptors type (AT1) of male Wistar rats were studied. It was found that the combination (losartan 100 µg + Ang II 0.5µg) microinjected bilaterally or into the left CA1 area improved learning and memory in shuttle-box and step through behavioral tests as compared to the respective controls. The effects were more pronounced after injection into the left CA1 area as compared to the right-side. These findings suggest that Ang II infused on the background of the inhibited CA1 hippocampal AT1 receptors ameliorated the cognitive processes. The data show also an asymmetric effect of Ang II on learning and memory processes in the hippocampus. The stronger modulating effect after microinjection of the combination (losartan + Ang II) into the left CA1 hippocampal area suggests a leftward bias in the rat. The results point to a differential distribution of angiotensin II receptors modulating the learning and memory processes in the left and right hippocampal CA1 area.

Изследвани са ефектите на ангиотензин II (Ang II), микроинжектиран едностранно (ляво или дясно) и двустранно в СА1 полета на хипокампа на фона на инхибирани ангиотензинови тип 1 рецептори (АТ1) върху обучението и паметта на мъжки Wistar плъхове. Установено е, че комбинацията (лозартан 100 µg + Ang II 0,5 µg), микроинжектирана двустранно или в лявото СА1 поле, подобрява обучението и паметта на плъховете при двата използвани теста за избягване (активно и пасивно) в сравнение

със съответните контроли. Ефектите са по-изразени след инжектиране в лявото СА1 поле. Резултатите показват, че микроинжектирането на Ang II, при инхибирани СА1 хипокампадни АТ1 рецептори, подобрява когнитивните процеси. Данните показват също асиметричен ефект на Ang II върху обучителните и паметови процеси в хипокампа. По-силният модулиращ ефект след микроинжектиране на комбинацията (лозартан + Ang II) в лявото хипокампадно СА1 поле предполага ляво-ориентирана асиметрия при плъховете. Резултатите сочат асиметрично разпределение на рецепторите на ангиотензин II, модулиращи процесите на обучение и памет в лявото и дясното СА1 поле на хипокампа.

B4.5. R. Tashev, M. Ivanova. Effect of losartan microinjected into hippocampal CA1 area on anxiety-like behaviour in rats. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 2015, 68 (9), 1177-1184.

IF 0.233

The effect of losartan (antihypertensive drug), angiotensin type I receptor (AT1) antagonist, microinjected uni- and bilaterally into the hippocampal CA1 area on anxiety of male Wistar rats was studied, using the elevated plus-maze test. It was found that bilateral microinjections of losartan (100 µg) into CA1 area exerted anxiolytic effect. Losartan showed differential effects depending on the side of administration. Losartan infused only into the left-side increased the number of the open arms entries, prolonged the time spent there and increased the ratio open/total entries, reducing the time spent into the closed arms suggesting an anxiolytic effect. Our findings suggest that the inhibition of hippocampal AT1 receptors by losartan exerted anxiolytic effect. The data show also an asymmetry of the AT1 receptor-related anxiolytic-like behaviour of the left and right hippocampal CA1 area, which might be due to a different distribution of AT1 receptors in the two hemispheres.

Ефектът на лозартан (антихипертензивно лекарство), антагонист на ангиотензинови рецептори тип 1 (АТ1), микроинжектиран едностранно и двустранно в СА1 полето на хипокампа, върху тревожно-подобното състояние на мъжки Wistar плъхове е изследван с тест повдигнат кръстосан лабиринт. Установено е, че двустранното микроинжектиране на лозартан (100 µg) в СА1 полето оказва анксиолитичен ефект. Ефектите на лозартан са диференцирани, в зависимост от страната на приложение. Въведен само в лявото СА1,

увеличава броя на влизанията в отворените рамена, удължава времето, прекарано там, увеличава съотношението на броя на влизанията в отворените рамена/общ брой влизания, намалява времето, прекарано в затворените рамена, което съответства на намалена тревожност. Резултатите показват, че инхибирането на хипокампалните AT1 рецептори има анксиолитично-подобен ефект. Данните разкриват асиметрия на опосредстваното от AT1 рецепторите в ляво/дясно CA1 поле на хипокампа анксиолитично-подобно действие, което вероятно се дължи на различното разпределение на AT1 рецепторите в двете хемисфери.

B4.6. R.E.Tashev, M.S.Ivanova, S.P.Belcheva, I.P.Belcheva. Involvement of hippocampal angiotensin II type 1 receptors in locomotor activity in rats with a model of depression.

Bul. Chem. Comm., Special Edition E, 2017, 118-122.

IF 0.242

The octapeptide angiotensin II (Ang II) is the major effector of the renin-angiotensin system. Ang II exerts its effects by binding to Ang II type 1 (AT1) and Ang II type 2 (AT2) receptors. The olfactory bulbectomy (OBX) model is an animal model of depression that produces behavioural, physiological, and neurochemical alterations resembling clinical depression. To examine the involvement of Ang II and AT1 receptors in locomotion we studied the effects of Ang II, losartan (AT1 receptor antagonist) infused uni- and bilaterally into hippocampal CA1 area of OBX-rats. The changes in locomotor activity were registered in an Opto Varimex apparatus. The increased locomotor activity is a typical behavioural phenomenon in OBX rats. Microinjected bilaterally and left-side into the hippocampal CA1 area Ang II (0.5 µg) increased the number of horizontal and vertical movements in bulbectomized rats, while losartan (100 µg) infused bilaterally and the left-side, but not into the right-side, decreased the number of both horizontal and vertical movements in OBX rats, as compared to saline-treated OBX controls. It was found that the effects of Ang II and losartan were opposite and asymmetric in left and right CA1 area. These data reveal a pronounced lateralized Ang II effect on the locomotor activity of OBX rats and suggest a possible involvement of AT1 receptors in the mechanisms of the olfactory bulbectomy syndrome in rats.

Октапептидът ангиотензин II (Ang II) е основният ефектор на системата ренин-ангиотензин. Ang II упражнява своите ефекти чрез свързване с Ang II тип 1 (AT1) и Ang II тип 2 (AT2) рецептори. Моделът на олфакторна булбектомия (OBX) е животински модел на депресия, който предизвиква поведенчески, физиологични и неврохимични промени, наподобяващи клинична депресия. За да изследваме участието на Ang II и AT1 рецепторите по отношение на двигателната активност, инжектирахме Ang II и лозартан (AT1 рецепторен антагонист), едностранно и двустранно в хипокампащото CA1 поле на OBX-плъхове. Промените в двигателната активност са регистрирани с апарат Opto Varimex. Повишената локомоторна активност е типичен поведенчески феномен при OBX-плъхове. Ang II (0,5 µg), микроинжектиран двустранно и в лявото хипокампадно CA1 поле, увеличава броя на хоризонталните и вертикални движения при булбектомизираните плъхове, докато лозартан (100 µg) микроинжектиран двустранно и само в лявото поле, намалява броя на хоризонталните и вертикалните движения при OBX плъхове, в сравнение с OBX-контролите, третирани с физ. разтвор. Установено е, че ефектите на Ang II и лозартан са противоположни и асиметрични в лявото и дясното CA1 поле. Данните разкриват изразен латерализиран ефект на Ang II върху локомоторната активност на OBX плъхове и предполагат участие на AT1 рецепторите в механизмите на синдрома на олфакторната булбектомия при плъхове.

B4.7. R.Tashev, M. Ivanova. Involvement of hippocampal angiotensin 1 receptors in anxiety-like behaviour of olfactory bulbectomized rats. *Pharmacological Reports*, 2018,70, 847–852.

IF 2.761

Background: Accumulated evidence suggests that the enhanced brain angiotensin II (Ang II) activity is associated with stress and anxiety. More recent reports demonstrated that Ang II activity is elevated in depression, but the role of hippocampal Ang II and its receptors in this state is not well established. The present study investigated the effects of Ang II and losartan (a selective Ang II type 1 receptor antagonist) microinjected into the hippocampal CA1 area on the anxiety-like behavior in rats with a model of depression. Methods: The bilateral olfactory bulbectomy (OBX) was used as a model of depression. The stereotaxic technique was used for bilaterally (right and left) implantation of guide cannulas into CA1 hippocampal area of the OBX rats. The anxiety state of OBX rats was studied using the elevated plus-maze test. Results: The

bilateral infusion of Ang II (0.5 μ g) did not change the anxiety-like behavior of OBX rats, while losartan (100 μ g) showed an anxiolytic-like behavior, by increasing the number and time of open arms entries, the ratio of open/total entries and open/total time and decreasing the number and time of closed arm entries. Conclusion: These findings demonstrated that the inhibition of hippocampal AT1 receptors reduces the anxiety in OBX rats, which indicates involvement of AT1 receptors in the mechanisms of OBX-induced anxiety.

Въведение: Натрупани са данни, които свързват повишената активност на ангиотензин II (Ang II) в мозъка със състоянията на стрес и тревожност. По-нови съобщения показват, че активността на Ang II е повишена при депресия, но ролята на Ang II и неговите рецептори в хипокампа при депресия не е установена. Настоящото проучване изследва ефектите на Ang II и лозартан (селективен антагонист на Ang II тип 1 рецептор), микроинжектирани в СА1 полета на хипокампа, върху тревожно-подобното поведение при плъхове с модел на депресия. **Методи:** Двустранната олфакторна булбектомия (OBX) е използвана като модел на депресия. Чрез стереотаксична техника са имплантирани водещи канюли двустранно (дясно и ляво) в СА1 хипокампални полета на OBX плъхове. Състоянието на тревожност на OBX плъхове е изследвано чрез тест с повдигнат кръстосан лабиринт. **Резултати:** Двустранното микроинжектиране на Ang II (0,5 μ g) не променя тревожно-подобното поведение на OBX плъхове, докато лозартан (100 μ g) показва анксиолитичен ефект, демонстриран чрез увеличаване на броя на влизанията и времето прекарано в отворените рамена на лабиринта, съотношението на брой влизания в отворени/общ брой влизания и съотношението на времето в отворени рамена/общо време и намаляване на броя ина влизания и времето прекарано в затворените рамена. **Заключение:** Резултатите показват, че инхибирането на хипокампачните AT1 рецептори намалява тревожността при OBX плъхове, което предполага участие на AT1 рецепторите в механизмите на OBX-индуцираното тревожно състояние.

B4.8. Marinov M, Velikova M., Tashev R., Doncheva D. Modulatory effect of cannabinoid ligands on the anxiety-like behavior of bulbectomized rats. *Journal of IMAB*, 2019 25(2), 2544-2548. **SJR 0.108**

Aim: The endocannabinoid system is considered a key regulatory system in anxiety behavior. The aim of the present study was to examine the effects of intracerebroventricularly (i.c.v.) injected cannabinoid ligands on the anxiety-like behavior of rats with a model of depression. Material/Methods: The olfactory bulbectomized rat (OBX) is a well-established experimental model of depression. The OBX model exhibits neurochemical changes that are very similar to those seen in patients with depression. CB1 receptor agonist HU-210 and CB1 receptor antagonist SR 141716A were injected i.c.v. in OBX rats, and the anxiety-related behavior of the rats was tested in an elevated plus-maze (EPM). Results: OBX rats showed an increased anxiety-like behavior at the EPM test. HU-210 produced an anxiolytic-like effect and alleviated the OBX-induced anxiety, while SR 141716A failed to produce effects on the behavior of OBX rats. Conclusion: The results suggest that CB1 receptors may be involved in the modulation of anxiety-related behavior in OBX rats.

Цел: Ендоканабиноидната система се счита за ключова регулаторна система в тревожното поведение. Цел на изследването беше да се изследват ефектите на интрацеребровентрикуларно (i.c.v.) инжектирани канабиноидни лиганди върху тревожно-подобното поведение на плъхове с модел на депресия. Материал/Методи: Олфакторната булбектомия (OBX) е утвърден експериментален модел на депресия. При OBX се развиват неврохимични промени, които наподобяват нарушенията, наблюдавани при пациенти с депресия. CB1 рецепторният агонист HU-210 и CB1 рецепторният антагонист SR 141716A са инжектирани i.c.v. на OBX плъхове и тревожно-подобното поведение на плъховете е изследвано в тест с повдигнат кръстосан лабиринт (EPM). Резултати: OBX плъховете показват повишена степен на тревожно-подобно поведение при EPM теста. HU-210 показва анксиолитично-подобен ефект и намалява OBX-индуцираната тревожност, докато SR 141716A не проявява значими ефекти върху поведението на OBX плъховете. Заключение: Резултатите предполагат, че CB1 рецепторите вероятно участват в модулирането на тревожно-подобното поведение при OBX плъхове.

B4.9. M. Velikova, D. Doncheva, R. Tashev. Effects of Rimonabant on active avoidance learning in bulbectomized rats. *Journal of IMAB*, 2020, 26(1), 2936-2941. SJR 0.225

The abnormal activity of endocannabinoid system has been implicated in the mechanisms of some psychiatric and neurological disorders. Olfactory bulbectomy (OBX) is an animal model of depression. We examined the effect of the CB1 antagonist Rimonabant (RIM) on the learning and memory processes of OBX rats tested in an active avoidance paradigm. RIM was administered by intragastric cannula to OBX rats once daily for 14 days. OBX rats were divided into three groups, and RIM was given before; immediately after; or 14 days after OBX. RIM showed a memory enhancing effect in the sham-operated rats and partially ameliorated the memory disturbances induced by the bulbectomy, given before OBX or 14 days after OBX. Only upon administration immediately after OBX, it prevented the development of the memory deficits. The study provides evidence that impaired endocannabinoid signalling may be involved in the development of cognitive deficits accompanying the OBX syndrome.

Нарушената активност на ендоканабиноидната система се свързва с механизмите на някои психиатрични и неврологични разстройства. Олфакторната булбектомия (OBX) е животински модел на депресия. Изследвахме ефекта на CB1 антагониста Rimonabant (RIM) върху процесите на обучение и памет при OBX плъхове, тествани чрез на метод на активно избягване. RIM е прилаган чрез интрагастрална канюла на OBX плъхове веднъж дневно, в продължение на 14 дни. OBX плъховете са разделени на три групи и RIM е въвеждан съответно: преди OBX; веднага след OBX; или 14 дни след OBX. RIM показва ефект на подобряване на паметта при шам-оперираните плъхове и частично подобрене на нарушенията на паметта, предизвикани от булбектомията, приложен преди OBX и 14 дни след OBX. Само при прилагане веднага след OBX, RIM предотвратява развитието на паметовия дефицит. Предоставени са доказателства, че нарушената ендоканабиноидна сигнализация може да участва в развитието на когнитивните дефицити, придружаващи OBX синдрома.

B4.10. M.Velikova, D. Doncheva, R. Tashev. Subchronic effects of ligands of cannabinoid receptors on learning and memory processes of olfactory bulbectomized rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 2020, 80(3) 286-296.

IF 1.579

The brain endocannabinoid system has been shown to play a role in many physiological processes, including mood, learning and memory. It is also involved in the pathogenesis of anxiety, depression, mood disorders, as well as neurodegenerative disorders, although the exact mechanisms by which cannabinoid receptors interfere in these disorders are not well established. The aim of the present study was to evaluate the effects of cannabinoid ligands HU-210 (CB1 receptor agonist) and SR 141716A (CB1 receptor antagonist) on learning and memory processes of rats with depressive-like state, induced by bilateral olfactory bulbectomy. The bilateral olfactory bulbectomy (OBX) is a validated model of depression, which can be used also as an animal model of Alzheimer's disease. We found that the subchronic treatment of OBX rats with HU-210 and SR 141716A exerted modulatory effect on rat's performance in both active avoidance (shuttle box) and passive avoidance (step through) tests. HU-210 ameliorated the memory deficits of OBX rats; however, the scores of the sham-operated controls had not been reached. SR 141716A modified the avoidance performance in OBX rats and showed a memory enhancing effect in the sham-operated rats. Our findings suggest that CB1 receptors might be involved in avoidance learning and memory acquisition in OBX rats.

Мозъчната ендоканабиноидна система участва в много физиологични процеси, включително настроение, обучение и памет, има данни и за участието и в патогенезата на тревожното състояние, депресията, както и на някои невродегенеративни заболявания, но конкретните механизми, чрез които канабиноидните рецептори са въввлечени в тези разстройства, не са изяснени. Цел на настоящото изследване е да се изследват ефектите на канабиноидните лиганди HU-210 (CB1 рецепторен агонист) и SR 141716A (CB1 рецепторен антагонист) върху процесите на обучение и памет на плъхове с депресивно-подобно състояние, предизвикано от двустранна олфакторна булбектомия. Двустранната олфакторна булбектомия (OBX) е валидиран модел на депресия, който напоследък се използва и като животински модел на болестта на Алцхаймер. Установихме, че субхроничното третиране на OBX плъхове с HU-210 и SR 141716A има модулиращ ефект върху поведението на плъховете при използваните тестове за активно избягване и за пасивно избягване. HU-210 подобрява паметовите дефицити, индуцирани от олфакторната булбектомия; но без да се достигат показателите на шам-оперираните контроли. SR 141716A повлиява поведението на активно избягване при OBX плъхове, показва ефект на подобряване на паметта и при шам-оперираните плъхове. Нашите

резултати предполагат участие на CB1 рецепторите в поведенческата реакция за избягване и обучителните процеси при ОВХ плъхове.

- ❖ **Показател Г7.** *Научни публикации в издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация: Web of Science, Scopus.*

Г7.1. Marinov M., M. Ivanova, S. Belcheva, I. Belcheva, N. Negrev, R. Tashev. Influence of cannabinoid CB1 ligands on exploratory behavior and locomotor activity in rats. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 2011, 64 (12) 1785-1792.

IF 0,210

The effects of cannabinoid CB1 receptor agonist HU-210 (5 µg) and cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A (3 µg) injected i.c.v. on the exploratory behavior and locomotor activity of male Wistar rats were studied. The changes in exploratory and locomotor activity were registered in Opto Varimex apparatus. Injected 5 min before testing, HU-210 decreased the number of horizontal and vertical movements while SR 141716A increased the number of horizontal and vertical movements, as compared to the saline-treated controls. HU-210 and SR 141716A did not disturb the habituation. The data showed that stimulation of CB 1 receptors suppressed exploratory activity and locomotor activity, and vice versa - inhibition of CB1 receptors stimulated them.

Изследвани са ефектите на канабиноидния CB1 рецепторен агонист HU-210 (5µg) и канабиноидния CB1 рецепторен антагонист SR 141716A (3µg), инжектирани i.c.v., върху изследователското поведение и локомоторната активност на мъжки Wistar плъхове. Промените в изследователската и локомоторната активност са регистрирани с апарат Opto Varimex. Инжектиран 5 минути преди тестването, HU-210 намалява броя на хоризонталните и вертикалните движения, докато SR 141716A увеличава броя на хоризонталните и вертикалните движения, в сравнение с третираните с физ. разтвор контроли. Канабиноидните лиганди не нарушиха хабитуацията. Данните показват, че стимулирането на CB1 рецепторите потиска изследователската и локомоторната активност, а инхибирането на CB1 рецепторите ги стимулира.

Г7.2. Negrev N., Tashev R., Radev R., **Ivanova M.** Hormones of hypothalamic-pituitary-thyroid axis are significant regulators of synthesis and secretion of vitamin K-dependent plasma coagulation factors. *Journal of Biol Regulators and Homeostatic Agents*, 2011, 25(1):21-26.

IF 5.183

Present data about hormonal regulation of haemostasis are often contradictory and are mostly based on clinical observations. The aim of the current research is to study the effects of the hormones of hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis on plasma levels (i.e. on the synthesis and secretion) of vitamin K-dependent coagulation factors in rats. The study was carried out on 65 male Wistar rats, divided into five groups. The animals were injected subcutaneously (s.c.) once daily for three consecutive days as follows: the first group was injected with Thyrotropin releasing hormone (TRH), in a dose of 0.06 mg/kg b.w.; the second group by Thyroid stimulating hormone (TSH), with a dose of 1 MU/kg b.w., the third and the fourth group respectively with Liothyroninum (Triiodothyronin, T3) and Levothyroxinum (Thyroxin, T4) with a dose of 0.08 mg/kg b.w. each. The control group rats were injected with saline (the solvent of the hormones), following the same schedule and volume per kg b.w. The necessary quantity of blood was acquired by a cardiac puncture under ether narcosis, and antigen levels of plasma factors II, VII, IX and X (FII:Ag, FVII:Ag, FIX:Ag and FX:Ag) were determined by ELISA kits (Diagnostica Stago, France).

TRH, TSH, T3 and T4 significantly decreased the plasma antigen levels of FII and FVII ($p < 0.001$). TRH, T3 and TSH reduced significantly FIX:Ag level ($p < 0.001$ for TRH and T3 and $p < 0.05$ for TSH) while T4 did not exert significant changes ($p > 0.05$). FX:Ag level was also significantly reduced by TRH, T3 ($p < 0.001$), TSH and T4 ($p < 0.01$). Plasma levels of vitamin K-dependent coagulation factors FII:Ag, FVII:Ag, FIX:Ag and FX:Ag are significantly reduced under the influence of the hormones of hypothalamic-pituitary-thyroid axis which signifies their decreased synthesis and secretion. T4 does not induce substantial changes in FIX:Ag plasma level.

Наличните данни за хормоналната регулация на хемостазата често са противоречиви и се основават предимно на клинични наблюдения. Целта на настоящото изследване е да се проучат ефектите на хормоните на хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос върху плазмените нива (т.е. върху синтеза и секрецията) на витамин К-зависимите коагулационни фактори при плъхове. Изследването е проведено върху 65 мъжки плъха

порода Wistar, разделени в пет групи. Животните са инжектирани подкожно, веднъж дневно, в продължение на три последователни дни, както следва: първата група е инжектирана с тиротропин освобождаващ хормон (TRH), в доза от 0.06 mg/kg; втората група - с тиреоид-стимулиращ хормон (TSH), в доза 1 MU/kg, трета и четвърта група съответно с лиотиронин (трийодтиронин, T3) и левотироксин (тироксин, T4) с доза 0,08 mg/kg. Плъховете от контролната група са инжектирани с физиологичен разтвор (разтворител на хормоните), приложен по същия протокол. Необходимото количество кръв е получено чрез сърдечна пункция, под етерна наркоза и нивата на антигените на плазмените фактори II, VII, IX и X (FII:Ag, FVII:Ag, FIX:Ag и FX:Ag) са определени с ELISA-китове (Diagnostica Stago, Франция).

TRH, TSH, T3 и T4 значително намаляват плазмените антигенни нива на FII и FVII ($p < 0.001$). TRH, T3 и TSH намаляват значително нивото на FIX:Ag ($p < 0,001$ за TRH и T3 и $p < 0,05$ за TSH), докато T4 не оказва значителни промени ($p > 0,05$). Нивото на FX:Ag също значително намалява под действие на TRH, T3 ($p < 0,001$), TSH и T4 ($p < 0,01$). Плазмените нива на витамин К-зависимите коагулационни фактори FII:Ag, FVII:Ag, FIX:Ag и FX:Ag значително намаляват под влиянието на хормоните на хипоталамо-хипофизно-тиреоидната ос, което е индикация за намалени синтез и секреция. T4 не предизвиква съществени промени в плазменото ниво на FIX:Ag.

Г7.3. N.Negrev, Y.Nyagolov, **M.Stefanova**, E.Stancheva. Thyroid hormonal axis regulates protein C anticoagulation pathway in rats. *Central European Journal of Biology*, 2011, 6(4), 518-23

IF 1.0

Effects of the hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis on some basic parameters of the activity of protein C anticoagulation pathway in rats are studied. Thyrotropin-releasing hormone (0.06 mg/kg body mass), thyrotropin (1 IU/kg), triiodothyronine (T3)(0.08 mg/kg), thyroxine (T4) (0.08 mg/kg), administered subcutaneously for three consecutive days on four different groups of rats increased significantly activated protein C, free protein S and protein S activity, and reduced the soluble endothelial protein C receptor. Protein C antigen and total protein S were significantly elevated only by thyrotropin-releasing hormone and thyroid-stimulating hormone, but they were not affected by T3 and T4 treatment. The data indicate the

hypothalamic-pituitary-thyroid axis is involved in the regulation of the protein C anticoagulation pathway in rats by activation of this system, suggesting a tendency of hypocoagulability.

Изследвани са ефектите на хормоните на хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос върху някои основни параметри на активността на антикоагулационния път на протеин С при плъхове. Тиротропин-освобождаващ хормон (0,06 mg/kg), тиротропин (1 IU/kg), трийодтиронин (Т3) (0,08 mg/kg), тироксин (Т4) (0,08 mg/kg), приложени подкожно в продължение на три последователни дни на четири групи плъхове повишават значително активността на активирания протеин С, свободния протеин S и протеин S активността и намаляват разтворимия ендотелен рецептор на протеин С. Антигенът на протеин С и общият протеин S са значително повишени само под влияние на тиреотропин-освобождаващия хормон и тиреостимулиращия хормон, докато Т3 и Т4 не оказват ефект. Данните показват, че хормоните на хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос участват в регулацията на антикоагулационния път на протеин С при плъхове чрез активирането му, което предполага тенденция към хипокоагулация.

Г7.4. Negrev N, Y. Nyagolov, R. Tashev, **M. Ivanova.** Thyroid Hormonal Axis Modulates Fibrinolysis in the Rat. Effects of TRH, TSH, T3 and T4 on Fibrinogen, FDP, D-dimer and Reptilase Time. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 2011, 64 (8) 1179-1186.

IF 0,210

Thyroid disorders are often reported to be accompanied by modulation of hemostasis. However, the precise role of the hormones of the thyroid hormonal axis in this aspect is not completely established yet. This study was aimed to investigate the effects of thyrotropin releasing hormone (TRH), thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), and thyroxine (T4) on blood fibrinogen, fibrin degradation products (FDP), D-dimer, and reptilase time in rats. The experiments were performed on 65 male Wistar rats. Fibrinogen and reptilase time were determined by standard kinetic methods; FDP and D-dimer - by ELISA methods. Fibrinogen plasma concentration was reduced; FDP and D-dimer were elevated; reptilase time was significantly elongated ($p < 0.001$) in all experimental groups by all the hormones applied. The reptilase time, fibrin degradation products and D-dimer, important parameters characterizing the functional status of the fibrinolytic system, are shifted unidirectionally and complementary by

the hormones enrolled in this study. This allows the presumption that the hormones of hypothalamic-pituitary-thyroid axis (TRH, TSH, T3, and T4) modulate plasma fibrinolytic activity in rats via activation of fibrinolytic system.

Нарушената функция на щитовидната жлеза често е придружена от промени в хемостазата. Въпреки това, конкретната роля на хормоните на тиреоидната хормонална ос в този аспект все още не е установена. Проучването има за цел да изследва ефектите на тиреотропин-освобождаващия хормон (TRH), тиреостимулиращия хормон (TSH), трийодтиронин (T3) и тироксин (T4) върху фибриногена, продуктите на разграждане на фибрина (FDP), D-димера и рептилазното време при плъхове. Експериментите са проведени върху 65 мъжки плъха Wistar. Времето за фибриноген и рептилаза е определяно чрез стандартни кинетични методи; FDP и D-dimer – по методите ELISA. Установено е, че плазмената концентрация на фибриногена е намалена; FDP и D-димерът са повишени; рептилазното време е значително удължено ($p < 0.001$) във всички експериментални групи с приложените хормони. Рептилазното време, продуктите на разграждане на фибрина и D-димер, които са важни параметри, характеризиращи функционалния статус на фибринолитичната система, са повлияни еднопосочно и комплементарно от хормоните, включени в изследването. Това позволява предположението, че хормоните на хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос (TRH, TSH, T3 и T4) модулират плазмената фибринолитична активност при плъхове чрез активиране на фибринолитичната система.

Г7.5. Nyagolov, Y., N. Negrev, R. Tashev, **M. Stefanova.** The Hormones of Thyroid Hormonal Axis (TRH, TSH, T3 and T4) Modulate Fibrinolytic System in Rats via Effects on α 1-Antitripsin, α 2-Macroglobulin, Vitronectin and Plasmin- α 2-Antiplasmin Complex. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 2011, 64 (12) 1757-1764.

IF 0,210

The removal of polymerized fibrin from the vascular system by proteolytic degradation (fibrinolysis) is important for maintaining the hemostatic balance. However, the role of the hormones of thyroid hormonal axis in regulation of the fibrinolytic system is not clearly defined.

The study is designed to investigate the effects of the hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid hormonal axis (TRH, TSH, T3 and T4) on some basic fibrinolysis inhibitors (α 1-antitripsin, α 2-macroglobulin, vitronectin and plasmin- α 2-antiplasmin complex). The experiments were carried out on 65 male Wistar rats. The hormones were injected subcutaneously once daily for three consecutive days in the following doses: TRH–0.06 mg/kg body mass; TSH–1 IU/kg; T3 and T4–0.08 mg/kg. Parameters studied were estimated by ELISA methods. The results of this investigation evidence that the hormones of hypothalamic-pituitary-thyroid hormonal axis (TRH, TSH, T3 and T4) are substantially involved in regulation of fibrinolysis via suppression of four basic, clinically and experimentally established, fibrinolysis parameters (α 1-antitripsin, α 2-macroglobulin, vitronectin and plasmin- α 2-antiplasmin complex), as α 1-antitripsin, vitronectin and plasmin- α 2-antiplasmin were decreased by all the four hormones, while α 2-macroglobulin was reduced only by TRH and T4.

Отстраняването на полимеризирания фибрин от съдовата система чрез протеолитично разграждане (фибринолиза) е важно за поддържане на хемостазния баланс. Въпреки това, ролята на хормоните на тиреоидната хормонална ос в регулацията на фибринолитичната система не е ясно дефинирана. Изследването цели да проследи ефектите на хормоните на оста хипоталамус-хипофиза-щитовидна жлеза (TRH, TSH, T3, T4) върху някои инхибитори на фибринолизата (α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин, витронектин и плазмин- α 2-антиплазмин комплекс). Експериментите са проведени върху 65 мъжки плъха Wistar. Хормоните са инжектирани подкожно, веднъж дневно в продължение на три дни в следните дози: TRH–0,06 mg/kg т. тегло; TSH–1 IU/kg; T3 и T4–0,08 mg/kg. Изследваните параметри са определяни чрез ELISA метод. Резултатите доказват, че хормоните на тиреоидната хормоналната ос (TRH, TSH, T3 и T4) участват в регулацията на фибринолизата чрез потискане на основните, клинично и експериментално установени параметри на фибринолизата (α 1-антитрипсин, α 2-макроглобулин, витронектин и плазмин- α 2-антиплазминов комплекс) - α 1-антитрипсин, витронектин и плазмин- α 2-антиплазмин се понижават под действие на четирите хормона; α 2-макроглобулинът се понижават само от TRH и T4.

Г7.6. Nyagolov, Y, N. Negrev, R. Tashev, **M. Stefanova.** Effects of the hormones of thyroid hormonal axis (TRH, TSH, T3 and T4) on plasma coagulation factors V, XI, XII and XIII in the rat. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 2011, 64(11), 1623-1630.

IF 0,210

The subtle balance between multiple factors, cofactors, inhibitors and activators involved in hemostasis is precisely maintained via various regulatory mechanisms, including the endocrine system. However, the role of the hormones of the thyroid hormonal axis in this regulation is not clearly defined. The study is designed to investigate the effects of the hormones of the hypothalamic pituitary thyroid hormonal axis (TRH, TSH, T3 and T4) on plasma activity of clotting factors V, XI, XII and XIII in rats. The experiments were carried out on 65 male Wistar rats. The hormones were injected subcutaneously once daily for three consecutive days in the following doses: TRH - 0.06mg/kg body mass, TSH - 1 IU/kg, T3 and T4 - 0.08mg/kg. Plasma activity of coagulation factors V, XI, XII and XIII were determined by Dade Behring tests. The results of the study indicate that the hormones of the hypothalamic pituitary thyroid hormonal axis are substantially involved in the regulation of hemocoagulation of rats by modulating in different patterns the activity of clotting factors V, XI, XII and XIII. TRH and TSH suppressed ($p < 0.001$) factors V and XII, increased factor XIII ($p < 0.001$) activity and did not affect factor XI. T3 and T4 did not inflict any significant effect on factor V, but decreased the activity of factors XI, XII and XIII ($p < 0.001$). These results evidence that the hormones of the thyroid hormonal axis modulate the initial triggering mechanism of activation of hemocoagulation through the intrinsic pathway via factors XII and XI; the intermediate common pathway steps via factor V; and the last step of fibrin stabilization via factor XIII

Поддържането на финния баланс между множество фактори, кофактори, инхибитори и активатори, участващи в хемостазата се осъществява чрез различни регулаторни механизми, вкл. и чрез ендокринната система. Ролята на хормоните на тиреоидната хормонална ос в тази регулация не е изяснена. Изследването има за цел да проучи ефектите на хормоните на хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос (TRH, TSH, T3 и T4) върху плазмената активност на фактори на кръвосъсирването: V, XI, XII XIII у плъхове. Експериментите са проведени върху 65 мъжки плъха порода Wistar. Хормоните са инжектирани субкутанно, 1 път дневно, в продължение на 3 дни, в дози: TRH – 0.06 mg/kg, TSH – 1 IU/kg, T3 и T4 – 0.08 mg/kg. Плазмената активност на коагулационните фактори V, XI, XII и XIII е определяна чрез Dade-Behring тестове. Резултатите от изследването показват, че хипоталамо-хипофизо-тиреоидната (ХХТ) ос участва в регулацията на хемокоагулацията при плъхове чрез модулиране на активността на коагулационните

фактори V, XI, XII XIII. TRH и TSH потискат активността на фактори V и XII, повишават активността на фактор XII и не повлияват фактор XI; T3 и T4 не оказват влияние върху фактор V, но намаляват активностите на фактори XI, XII, XIII. Резултатите показват, че хормоните на ХХТ ос модулират началния, пусков механизъм на активиране на хемокоагулацията, посредством вътрешния път и фактори XI, XII; както и общия път посредством фактор V, и последния етап на стабилизиране на фибрина, чрез фактор XIII.

Г7.7. Marinov M., **M. Ivanova**, S. Belcheva, I. Belcheva, D. Kochev, R. Tashev. Effects of acutely applied cannabinoid CB1 ligands on nociception in rats with a model of depression. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 2013, 66(6), 877-882.

IF 0,198

The effects of CB1 receptor agonist HU-210 and cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A on nociception of male Wistar rats with a model of depression (bilateral olfactory bulbectomy, OBX) were studied. HU-210 (5 µg) and SR 141716A (3 µg) were acutely microinjected i.c.v. on the developed depression background. Nociception was examined as applied mechanical pressure on the left hind paw of the rat (analgesy-meter test, Randall&Sellitto). In the OBX rats, it was found that the pain threshold was increased. HU-210 significantly increased the pain threshold in OBX rats, i.e. decreased the pain sensitivity as compared to saline-treated OBX controls and to sham-operated controls, suggesting an implication of CB1 receptors in nociception of OBX rats. SR 141716A did not affect the nociception in OBX rats. These results suggest that stimulation of CB1 receptors in rats with a model of depression exerted antinociceptive effect.

Изследвани са ефектите на CB1 рецепторния агонист HU-210 и CB1 рецепторния антагонист SR 141716A върху ноцицепцията на мъжки Wistar плъхове с модел на депресия (двустранна олфакторна булбектомия, OBX). HU-210 (5µg) и SR 141716A (3µg) бяха микроинжектирани еднократно, i.c.v., на фона на развито депресивно-подобно състояние. Ноцицепцията беше изследвана чрез прилагане на механичен натиск върху лявата задна лапа на плъха (тест с аналгезиметър, Randall & Sellitto). Установено е, че при OBX плъховете прагът на болката е повишен, а HU-210 допълнително повишава прага на болката, т.е. намалява чувствителността към болка в сравнение както с третирани с физ.

разтвор ОБХ-контроли така и с шам-оперирани контроли, което предполага модулиращо влияние на CB1 рецепторите върху ноцицепцията на ОБХ-плъхове. SR 141716A не повлиява ноцицепцията при ОБХ плъхове. Резултатите посочват, че стимулирането на CB1 рецепторите при плъхове с модел на депресия оказва антиноцицептивен ефект.

Г7.8. Marinov M., M. Ivanova, S. Belcheva, I. Belcheva, R. Tashev. Effects of acutely applied cannabinoid CB1 ligands on learning and memory in rats with a model of depression. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 2013, 66(9), 1331-1338.

IF 0.198

The effects of cannabinoid CB1 receptor agonist HU-210 and CB1 receptor antagonist SR 141716A on learning and memory (shuttle-box) of male Wistar rats with a model of depression (bilateral olfactory bulbectomy, OBX) were studied. HU-210 (5µg) and SR 141716A (3µg) were microinjected i.c.v. on the background of developed depression-like state. In non-OBX group, we found that HU-210 impaired learning and memory, i.e., decreased the number of avoidances during the two training days and at the retention test (24 h after 2nd training day), while SR 141716A improved learning and memory, i.e., increased the number of avoidances during the 1st and 2nd training day and on the retention test, as compared to the controls microinjected with saline. In the OBX group, HU-210 showed opposite effects, i.e., it enhanced the acquisition and the retention of the active avoidance task (2nd training day and retention test) compared to the saline-treated OBX controls, while SR 141716A did not affect significantly the OBX-related learning and memory deficits. These findings suggest an involvement of CB1 receptors in learning and memory processes of rats with a model of depression – stimulation of CB1 receptors in OBX rats enhanced memory and decreased the active avoidance deficits.

Изследвани са ефектите на канабиноидния CB1 рецепторен агонист HU-210 и CB1 рецепторен антагонист SR 141716A върху обучението и паметта (shuttle box) на мъжки Wistar плъхове с модел на депресия (двустранна олфакторна булбектомия, ОБХ). HU-210 (5 µg) и SR 141716A (3 µg) бяха микроинжектирани i.c.v., на фона на развито депресивно състояние. В групата без ОБХ открихме, че HU-210 влошава обучението и паметта, т.е., намалява броя на избягванията по време на обучителните тестове и при теста за ретенция (памет) (24 часа след 2-рия обучителен ден), докато SR 141716A подобрява обучението и

паметта, т.е. увеличава броя на избягванията по време на 1-вия и 2-рия тренировъчен ден и при теста за памет, в сравнение с контролите, инжектирани с физиологичен разтвор. В ОВХ групата, NU-210 показва противоположни ефекти, т.е., подобри показателите за обучение и памет при теста за активно избягване (2-ри обучителен ден и тест за ретенция) в сравнение с третираните с физ.разтвор ОВХ контроли, докато SR 141716A не оказва значим ефект. Данните посочват участие на CB1 рецепторите в процесите на обучение и памет на плъхове с модел на депресия: стимулирането на CB1 рецепторите при ОВХ плъхове подобрява паметта и намалява дефицитите при теста с активно избягване.

Г7.9. Belcheva I., V.Georgieva, **M.Ivanova**,S.Belcheva, R.Tashev. Some neuropeptides and hemispheric lateralization in cognitive function of rats. *J.Pept. Sci.*, 2014, 20, S250-S251
IF 1.546

The effects of neuropeptides angiotensin II (ATII), cholecystokinin-8(CCK-8), vasoactive intestinal peptide (VIP) and somatostatin (SRIF) microinjected unilaterally (left or right) into the hippocampal CA1 area (ATII,VIP,CCK8) or amygdala (CCK-8) and neostriatum (SRIF) on learning and memory were investigated.Using stereotaxic apparatus (Stoelting, USA) guide cannulas were implanted bilaterally into the researched brain structures in accordance with the coordinates from the stereotaxic atlas of Pellegrino and Cushman.The neuropeptides were dissolved separately ex tempore in saline and 1µl of drug solution (pH 7,4) was infused over a period of 1 min into left- or right- side of studied brain structures.Male wistar rats were tested in an active avoidance test (shuttle box).It was found that ATII (50µg) and CCK-8 (0.01 µg) microinjected into the left hippocampal CA1 area and CCK-8 (0.01 µg) microinjected into the left amygdala facilitated learning and memory as compared to the controls and to the right side. VIP (50ng) infused into the left CA1 area and SRIF (100ng) infused into the left neostriatum impaired learning and memory compared to the right-side infusion. These findings suggest that the learning and memory effects of neuropeptides are lateralized.This suggests a differential distribution of neuropeptide receptors, more projections from left hemispheric brain structures to other brain regions involved in memory processes or lateralization of the interactions between neuropeptides and other neurotransmitter systems mediating cognitive functions.

Изследвани са ефектите на неuropeптидите ангиотензин II (АII), холецистокинин-8 (ССК-8), вазоактивен интестинален пептид (VIP) и соматостатин (SRIF), микроинжектирани едностранно: в ляво или дясно хипокампадно СА1 поле (АII, VIP, ССК-8), амигдала (ССК-8), неостриатум (SRIF) върху обучението и паметта. С помощта на стереотаксичен апарат (Stoelting, САЩ) водещи канюли са имплантирани двустранно в изследваните мозъчни структури, в съответствие с координатите от стереотаксичния атлас на Pellegrino и Cushman. Неuropeптидите са разтваряни, ex tempore във физиологичен разтвор и 1 µl от този разтвор (pH 7,4) е микроинжектиран в продължение на 1 минута в лявата или дясната страна на изследваните мозъчни структури. Мъжки плъхове порода Wistar бяха тествани в тест за активно избягване (апарат shuttle box). Установено е, че АII (50 µg) и ССК-8 (0,01 µg), микроинжектирани в лявото хипокампадно СА1 поле и ССК-8 (0,01 µg), микроинжектиран в лявата амигдала, улесняват обучението и паметта в сравнение с контролите, микроинжектирани в дясната страна. VIP (50 ng), въведен в лявото СА1 поле и SRIF (100 ng), въведен в левия неостриатум, влошиха обучителните и паметовите процеси, в сравнение с въвеждането в дясната страна. Установените данни предполагат латерализация на ефектите на неuropeптидите върху обучението и паметта. За наблюдаваните ефекти биха могли да допринасят особеностите в разпределението на неuropeптидните рецептори; наличието на повече проекции от мозъчните структури на лявото полукълбо към други мозъчни области, участващи в процесите на паметта, или латерализацията при взаимодействията между неuropeптидите и други невротрансмитерни системи, медиращи когнитивните функции.

Г7.10. R.Tashev, M.Ivanova. Lateralized hippocampal effects of angiotensin IV on learning and memory in rats. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences*, 2015 68 (10), 1309 -1316
IF 0.233

The effects of angiotensin IV (Ang IV) infused unilaterally (left or right) and bilaterally at a dose of 0.1 nmol into hippocampal CA1 area of male Wistar rats on learning and memory (shuttle box) were studied. In shuttle box behavioral test, it was found that Ang IV microinjected into the left CA1 area or bilaterally improved learning and memory as compared to the saline-treated controls. Right-side Ang IV microinjections did not affect the number of avoidances (shuttle-

box) as compared to the right-side saline controls. Left-side Ang IV microinjection increased the number of avoidances on the first and second training day and the retention test (shuttle-box) as compared to the right-side Ang IV-treated rats. These findings showed lateralized learning- and memory-improving effects of Ang IV on cognitive processes in the hippocampus and suggest a differential distribution of AT4 receptors mediating these processes.

Изследвани са ефектите на ангиотензин IV (Ang IV), инжектиран едностранно (ляво или дясно) и двустранно в доза от 0,1 nmol в CA1 полета на хипокампа на мъжки Wistar плъхове върху обучението и паметта. При теста с активно избягване (shuttle box) беше установено, че микроинжектирането на Ang IV в лявото CA1 поле или двустранно подобрява обучението и паметта в сравнение с контролите, третирани с физ. разтвор, докато въвеждането в дясната страна не повлиява броя на избягванията, в сравнение с контролите. Микроинжектирането на Ang IV в лявото CA1 поле увеличава броя на избягванията на първия и втория тренировъчен ден и при теста за ретенция (памет) в сравнение с плъховете, третирани с Ang IV в дясното CA1 поле. Установени са латерализирани ефекти на Ang IV при въвеждане в хипокампа, подобряващи обучението и паметта на плъхове, за които вероятно допринася диференцираното разпределение на хипокампаалните AT IV рецептори.

Г7.11. M.S. Ivanova, R.E. Tashev. Intrahippocampal administration of losartan improves learning and memory in rats with model of depression. *Bul.Chem.Comm., Special Edition E*, 2017, 169-174.

IF 0.242

The brain renin-angiotensin system is involved in learning and memory, but the role of angiotensin II and its receptors in these processes is not well established. The effects of losartan (angiotensin type 1 receptor antagonist) and angiotensin II, microinjected bilaterally into CA1 hippocampal area on learning and memory in rats with a model of depression (bilateral olfactory bulbectomy), using two avoidance paradigms: active avoidance (shuttle box) and passive avoidance (step through) were investigated. After stereotaxic implantation of guide cannulas into the CA1 area of dorsal hippocampus angiotensin II (0.5µg) and losartan (100µg) were microinjected separately, 5 minutes before each training session. It was found that intra-CA1

losartan reverses memory deficits induced by bulbectomy unlike angiotensin II which did not show any effect. The data suggest an involvement of angiotensin type 1 receptors in modulating memory processes in rats with model of depression

Мозъчната ренин-ангиотензинова система участва в обучителните и паметови процеси, но ролята на ангиотензин II и ангиотензиновите рецептори не е добре установена. Изследвани са ефектите на ангиотензин II и лозартан (ангиотензин тип 1 рецепторен антагонист), микроинжектирани двустранно в СА1 хипокампадно поле върху обучението и паметта при плъхове с модел на депресия (двустранна олфакторна булбектомия), като са използвани два теста за избягване с отрицателно подкрепление: активно избягване (shuttle box) и пасивно избягване (step through). След стереотаксично имплантиране на водещи канюли в полета СА1 на дорзалния хипокамп, ангиотензин II (0,5µg) и лозартан (100µg) бяха микроинжектирани самостоятелно, 5 минути преди всяка тренировъчна сесия. Установено е, че лозартан премахва предизвиканите от булбектомията обучителни и паметови дефицити при тестовете за избягване, за разлика от ангиотензин II, който не показва значим ефект. Данните показват модулиращо участие на ангиотензин тип 1 рецепторите в паметовите процеси при плъхове с модел на депресия.

Г7.12. Tashev R, Velikova M. Subchronic central administration of cannabinoid ligands modulates nociception in bulbectomized rats. *Folia Medica*, 2019, 61(4): 540-544. **SJR 0.252**

Introduction: Endocannabinoid system is involved in neuropsychiatric disorders such as major depression. The bilaterally olfactory bulbectomized rat is widely used as an animal model of depression. The removal of the olfactory bulbs produces behavioral, physiological, and neurochemical alterations resembling clinical depression. There is increasing evidence that highlights the important role of cannabinoid signaling in depression and nociception.

Aim: To investigate the effect of CB1 receptor agonist HU 210 and CB1 receptor antagonist SR 141716A administered i.c.v. subchronically (7 days) on nociception of rats with model of depression - bilateral olfactory bulbectomy (OBX). Material and methods: Experimental model of depression - bilateral olfactory bulbectomy (OBX). Bilaterally olfactory bulbectomized rats were used as an experimental model of depression. HU 210 (5 µg) or SR 141716A (3 µg) were infused i.c.v for 7 consecutive days, starting 15 days after the olfactory bulbectomy. Nociception

was examined by applying paw pressure test (algesimeter) evaluating the rat pain threshold. On day 7, five minutes after the last microinjection, the rats were tested in an algesimeter and their mechanically evoked pain responses were measured in arbitrary units (AU). Results: Microinjections of HU 210 (5 μ g) significantly decreased the pain threshold in olfactory bulbectomized rats, while SR 141716A (3 μ g) exerted antinociceptive effect by increasing the pain threshold. Conclusion: Data point to an involvement of CB1 receptors in depression-like behavior and nociception in olfactory bulbectomized rats and support the data for the association between depressive disorder and pain pathways.

Въведение: Ендоканабиноидната система участва в развитието на психиатрични разстройства, сред които и депресия. Двустранната олфакторна булбектомия при плъх е утвърден животински модел на депресия. Отстраняването на обонятелните луковици води до поведенчески, физиологични и неврохимични промени, наподобяващи клиничната депресия. Има все повече доказателства, които подчертават важната роля на канабиноидната сигнализация при депресия и ноцицепция. Цел: Да се изследват ефектите на CB1 рецепторния агонист HU-210 и CB1 рецепторния антагонист SR 141716A, приложени i.c.v. субхронично (7 дни) върху ноцицепцията на плъхове с OBX модел на депресия. Материал и методи: Като експериментален модел на депресия са използвани плъхове с двустранна олфакторна булбектомия. HU 210 (5 μ g) или SR 141716A (3 μ g) са въведени i.c.v в продължение на 7 последователни дни, с начало 15-я ден след олфакторната булбектомия. Ноцицепцията е изследвана чрез прилагане на тест за натиск на лапата (аналгезиметър), оценяващ прага на болка при плъхове. На 7-ми ден, пет минути след последната микроинжекция, плъховете са тествани в аналгезиметър и механично-предизвиканата реакция на болка е измерена в съответстващи единици (AU). Резултати: Микроинжектираният HU-210 (5 μ g) значително намалява повишения праг на болката при булбектомизирани плъхове, докато SR 141716A (3 μ g) проявява антиноцицептивен ефект, чрез допълнително повишаване на прага на болката. Заключение: Данните сочат участието на CB1 рецепторите в депресивно-подобното поведение и ноцицепцията при булбектомизирани плъхове и подкрепят данните за връзката между депресивното разстройство и нарушенията в сигналните пътища на болката.

Г7.13. Panayotova G, Pavlova S., Ivanova M, Doncheva D, **Velikova M.** Evaluation of academic stress among international students. *Suppl. Journal of IMAB*, 2021, 94-96. **SJR 0.225**

Medical students experience high levels of stress during their course of academic studies. The aim of our survey was to examine the academic factors affecting the levels of stress of international medical students and to evaluate the differences in the stress levels related to the academic demands. Twice in the academic year (November and May), the participants - 1st-year international medical students, filled University Stress Scale (USS) and Academic Factors Stress Scale (AFSS). The results from the analysis of the USS scores indicate that the items, causing frequently stress were “Academic/coursework demands” and “Procrastination”. Most of the factors evaluated as ones producing moderate stress, according to the AFSS, were related to the study. “Worrying about examination” and “Difficulty in remembering all that is studied” showed a decrease from November to May, still being factors for a moderate level of stress experienced by the students.

Студентите по медицина изпитват високи нива на стрес по време на академичното обучение. Целта на нашето проучване беше да установим кои са академичните фактори, влияещи върху нивата на стрес при чуждестранни студенти по медицина и да оценим разликите в нивата на стрес, свързани с академичните изисквания. Два пъти през учебната година (ноември и май) участниците – 1-ва година чуждестранни студенти по медицина, попълниха University Stress Scale (USS) и Academic Factors Stress Scale (AFSS). Резултатите от анализа на резултатите от USS показват, че факторите, причиняващи често стрес са „Изискванията, свързани с академичните задължения“ и „Отлагане“. Повечето от факторите, оценени като предизвикващи умерен стрес, според AFSS, са свързани с ученето. Факторите „Притеснения за изпита“ и „Трудности при запомнянето на всичко, което се учи“ показват намаление от ноември до май, но се запазват като фактори, причиняващи умерено ниво на стрес сред студентите.

Г7.14. Doncheva D, Ivanova M, Tashev R, **Velikova M.** Effects of CB1 antagonist on mechanical nociception in olfactory bulbectomized rats. *Suppl. Journal of IMAB*, 2021, 64-66.

SJR 0.225

The endocannabinoid system modulates the activity of neurotransmitter systems in CNS and regulates many physiological functions. Its role in the control of pain and emotional states is well established. Disturbances in the ECS are associated with psychiatric disorders, including depression. Aim of the study: to examine the effect of the selective CB1 receptor antagonist SR141716A on nociception of rats with a model of depression - olfactory bulbectomy (OBX). SR141716A (Rimonabant) was administered intragastrally for 7, 14 and 21 days after bulbectomy. OBX rats showed higher pain threshold in the paw-pressure test. Rimonabant additionally increased pain threshold upon 14 days administration, as compared to the OBX controls; when given 7 or 21 days after bulbectomy, the CB1 antagonist did not produce significant changes. The blockade of the CB1 receptors in the two-week interval, when the depressive-like state developed, increased the mechanical response thresholds in OBX rats.

Ендоканабиноидната система (ЕКС) модулира активността на невротрансмитерните системи в ЦНС и регулира много физиологични функции. Нейната роля в контрола на болката и емоционалните състояния е добре установена. Нарушенията в ЕКС са свързани с някои психиатрични заболявания, включително депресия. Цел: да се изследва ефектът на селективния CB1 рецепторен антагонист SR141716A върху ноцицепцията на плъхове с модел на депресия - олфакторна булбектомия (OBX). SR141716A (Римонабант) е прилаган интрагастрално в продължение на 7, 14 и 21 дни след булбектомията. OBX плъховете показват по-висок праг на болка при теста за натиск на лапата. Rimonabant допълнително повишава прага на болката след 14-дневно приложение, в сравнение с OBX контролите; докато при 7- и 21- дневно приложение не се установяват значителни промени. Блокадата на CB1 рецепторите в двуседмичния времеви интервал, когато се развива депресивно-подобното състояние, повишава праговете на болка в отговор на механично дразнене при OBX плъхове.

Г7.15. Velikova M, Kuneva M, Shikova L, Tashev R. Blockade of CB1 receptors differentially modulates acetylcholine release in rat hippocampus in vitro. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2021; 56, Supplement 1. S574 **SJR 0.125**

Introduction. Studies have shown stimulatory effects of cannabinoid antagonists on electrically evoked [3H]-acetylcholine (ACh) release in hippocampus. The aim of the present study was to

evaluate the differences in the release of [3H]ACh in slices from left (LH) and right (RH) rat hippocampus and the effect of cannabinoid CB1 antagonist SR 141716A on spontaneous and evoked release. Material and methods. Slice preparations dissected from rat hippocampus were used for the experiments. The release of [3H]-ACh in response to field stimulation was determined radiochemically, the ACh content was assayed by HPLC. S1 and S2 are the mean values of the evoked release following the first and second stimulations. Results. The spontaneous [3H]-ACh release in LH was greater than that in RH. The evoked release in LH was higher at re-stimulation ($S2 > S1$); in RH S1 and S2 values were close. The control experiments with SR 141716A solvent (DMSO) confirmed the differentiation between the spontaneous release in slices from RH and LH. In the presence of SR 141716A we observed the following effects: LH - the spontaneous release decreased compared to the controls; there was a peak in response to stimulation (S1); RH spontaneous release increased and greater evoked release was present (S2). Conclusion. The cannabinoid CB1 antagonist SR 141716A showed a differential modulatory effects on acetylcholine release in slices from R and L rat hippocampus. In LH the spontaneous release was inhibited; the evoked one increased, in RH there was an increase in both spontaneous and evoked release.

Въведение. Има данни за стимулиращи ефекти на канабиноидните антагонисти върху електростимулираното освобождаване на [3H]-ацетилхолин (ACh) в хипокампа. Целта на настоящото изследване беше да се оценят разликите в освобождаването на [3H]ACh в срезове от левия (LH) и десния (RH) хипокамп на плъх и ефекта на канабиноидния CB1 антагонист SR 141716A върху спонтанното и предизвикано освобождаване. Материали и методи. За експериментите са използвани препарати от срезове на хипокамп от плъх. Освобождаването на [3H]-ACh в отговор на електростимулация на полето е определено радиохимично, съдържанието на ACh е анализирано чрез HPLC. S1 и S2 са средните стойности на предизвиканото освобождаване след първата и втората стимулация. Резултати. Спонтанното освобождаване на [3H]-ACh в LH е по-голямо от това в RH. Предизвиканото освобождаване в LH е по-високо при повторна стимулация ($S2 > S1$); в RH S1 и S2 стойностите са близки. Контролните експерименти с разтворител на SR 141716A (DMSO) потвърдиха диференциацията между спонтанното освобождаване в срезове от RH и LH. В присъствието на SR141716A наблюдавахме следните ефекти: в LH - спонтанното освобождаване намалява в сравнение с контролите; налице е пик в отговор на стимулация (S1); в RH - спонтанното освобождаване е увеличено; отчита се по-голямо

предизвикано освобождаване (S2). Заключение. Канабиноидният CB1 антагонист SR 141716A показва различни модулиращи ефекти върху освобождаването на ацетилхолин в срезове от R и L хипокамп на плъх. При LH спонтанното освобождаване е инхибирано; предизвиканото се увеличава, при RH се увеличава както спонтанното, така и предизвиканото освобождаване.

Г7.16. М. Velikova, D. Doncheva, R. Tashev. CB1 receptor antagonist SR141716A modulates locomotor activity in OBX rats. *Journal of IMAB*, 2022, 28(1), 4202-4206. *SJR 0.225*

Dysfunction of the endocannabinoid system has been related to depressive-like behavior. In our study, bilateral olfactory bulbectomy (OBX) was used as an animal model of depression. We evaluated the effect of the selective CB1-antagonist SR-141716A (Rimonabant) on the exploratory and locomotor activity of OBX-rats. Rimonabant was administered intragastrically for 14 days to OBX-rats, divided into 3 experimental groups, where the drug was given before; immediately (1-14 days) after; or 14 days (14-28 day) after OBX. Exploratory and locomotor activity of OBX-rats was tested in an Opto-Varimex apparatus. SR-141716A, administered subchronically, intragastrically exerted locomotor stimulating effects in OBX- and sham-operated rats, while the exploratory activity was not affected. The time interval for the drug administration is of significance for the manifestation of the effects on locomotor activity in OBX-rats. SR-141716A applied 14 days before OBX or after the development of a depressive-like state (14-28 days after OBX), but not immediately after OBX (1-14 days) aggravated the OBX-induced hyperlocomotor state.

Нарушената функционална ендоканабиноидната система се свързва с депресивното поведение. В проучването е използвана двустранна олфакторна булбектомия (OBX) като животински модел на депресия. Оценихме ефекта на селективния CB1 антагонист SR-141716A (Римонабант) върху изследователската и локомоторната активност на OBX-плъхове. Римонабант е прилаган интрагастрално, в продължение на 14 дни на OBX-плъхове, разделени на 3 експериментални групи, съответно с приложение преди OBX; веднага (1-14 дни) след OBX; или 14 дни (14-28 ден) след OBX. Изследователската и локомоторната активност на OBX-плъховете е тествана в апарат Opto-Varimex. SR-141716A, прилаган субхронично, интрагастрално показва локомоторно-стимулиращи

ефекти при ОБХ- и шам-оперирани плъхове; изследователската активност не се повлиява. Интервалът от време за прилагане на веществото е от значение за проявата на ефектите върху двигателната активност. SR-141716A, въвеждан 14 дни преди ОБХ или след развитието на депресивно-подобно състояние (14-28 дни след ОБХ), но не и веднага след ОБХ (1-14 дни), засилва ОБХ-индуцираната хиперлокомоция.

Г7.17. R. Tashev, H. Nocheva, **M. Velikova.** Lateralized active avoidance learning and memory to AngII and losartan microinjected into amygdala in rats depression model. *Comptes rendus de l'academie bulgare des sciences (in press)*

IF 0,326 (2021)

Depression is a widespread socially significant disease. Studies aiming to reveal the pathogenesis of depression have lasted for decades, but the specific mechanisms remain unclear. Olfactory bulbectomy (OBX) in rats provides a well-validated animal model of depression and Alzheimer's disease. The aim is to evaluate the involvement of Ang II and AT1 receptors in learning and memory after unilateral infusion of Ang II and losartan (specific AT1 antagonist) into CeA (central nucleus of the amygdala) in rats with a model of depression (bilateral olfactory bulbectomy, OBX). The effects of Ang II and losartan infused into CeA on the avoidance performance in OBX rats using the active avoidance (shuttle box) test were investigated. A stereotaxic technique was used for bilateral implantation of guide cannulae into CeA. 14 days after OBX, Ang II, or losartan were microinjected unilaterally into CeA of rats with depressive-like behavior. It was for the first time found that Ang II infused into the left CeA impaired learning and memory, while losartan infused into the left CeA significantly improved these processes and prevented the memory deficits induced by the bulbectomy. The data suggest an involvement of amygdala Ang II and AT1 receptors in learning and memory of rats and a differential distribution of the AT1 receptors in the left and right central nucleus of the amygdala in rats with a model of depression.

Депресията е широко разпространено социалнозначимо заболяване. Проучванията, целящи да разкрият патогенезата на депресията, продължават от десетилетия, но конкретните механизми все още са неясни. Олфакторната булбектомия (ОБХ) при плъхове е валидиран животински модел на депресия и болест на Алцхаймер. Цел: Да се

изследва участието на Ang II и AT1 рецепторите в обучението и паметта, след едностранно инжектиране на Ang II и лозартан (специфичен AT1 антагонист) в CeA (централното ядро на амигдалата) при плъхове с модел на депресия (двустранна олфакторна булбектомия, OBX). Ефектите на Ang II и лозартан, инфузирани в CeA върху поведението на избягване при OBX плъхове са изследвани, като е използван тест за активно избягване (shuttle box). Посредством стереотаксична техника двустранно са имплантирани водещи канюли в CeA. 14 дни след OBX (на фона на развито депресивно-подобно поведение) Ang II или лозартан са микроинжектирани едностранно в CeA. За първи път е установено, че Ang II, въвеждан в лявото CeA, уврежда обучението и паметта, докато лозартан, инжектиран в лявото CeA, значително подобрява процесите и предотвратява развитието на паметовия дефицит, предизвикан от булбектомията. Данните предполагат участие на амигдаларните Ang II и AT1 рецептори в обучението и паметта на OBX плъхове и диференцирано разпределение на AT1 рецепторите в лявото и дясно централно ядро на амигдалата.

Г7.18. М. Velikova, D. Doncheva, R. Tashev. Central administration of cannabinoid ligands modulates anxiety-like behavior in olfactory bulbectomized rat. *Acta Physiologica*, 2022, 236 (Suppl 725): 805-805.

IF 7.523

Accumulating studies reveal that cannabinoid receptor (CBR) signaling plays role in the control of emotional behavior. CBR have been also implicated in the anxiety and depressive disorders, but their role in these states is not well-established (1). There are two types of CBR (CB1, CB2), and CB1 is expressed predominantly in the central nervous system. The aim of the study was to examine the effects of CB ligands (HU 210, CB1 agonist) and SR 141716A (CB1 antagonist) applied i.c.v. on the anxiety-like behavior of rats with a model of depression (bilateral olfactory bulbectomy (OBX), using the elevated plus-maze (EPM) test. *Material and Methods.* OBX was performed according to the method described by Kelly et al. (2). HU 210 (5µg/1µl), SR 141716A (3µg/1µl) or saline (1µl) were injected i.c.v. for 7 consecutive days to the respective group of male Wistar rats (n=7), starting on the 15th day after OBX procedure. Rats were anesthetized with Calypsol (50mg/kg, i.p) and cannulae were implanted into the right lateral ventricle as described previously (3). At the 7th day the drugs were injected 5 min before EPM (method

described by Pellow et al., (4). Results were analyzed by one-way ANOVA and post hoc SNK test.

Results. ANOVA showed a significance for the “depression” factor in OBX rats for the number of open arm entries (nOA) ($F_{1,23}=16,05$; $P<0.001$), time spent in the open arms (tOA) ($F_{1,23}=111,77$ $P < 0.001$) and ratio open/total number of entries (O/T) ($F_{1,23} = 26.44$; $P < 0.001$). The OBX rats showed an increased anxiety-like behavior demonstrated by decreased nOA ($P < 0.001$), tOA ($P < 0.001$) and O/T ($P < 0.001$). ANOVA showed a significance for “drug” factor in the OBX rats for nOA ($F_{2,20}=30,5$; $P \leq 0,001$); tOA ($F_{2,20}=57,461$; $P < 0,001$); O/T ($F_{2,20}=68,232$; $P < 0,001$); number of closed arm entries (nCA) ($F_{2,20}=39,027$; $P < 0,001$); time spent in the closed arms (tCA) ($F_{2,20}=57,461$; $P < 0,001$); and total number of entries (Tn) ($F_{2,20}=17,186$; $P < 0,001$). HU 210 microinjected to the OBX rats increased the nOA ($P \leq 0.001$), tOA ($P < 0.001$), O/T ($P < 0.001$); decreased nCA ($P < 0.001$), tCA ($P \leq 0.001$) and Tn ($P \leq 0.01$); while SR 141716A increased nCA ($P < 0.05$) and tCA ($P < 0.05$) as compared to the saline-treated OBX-controls. ANOVA showed a significance for “drug” factor in the sham-operated rats, concerning the nOA ($F_{2,20}=11,571$ $P < 0,001$); tOA ($F_{2,20}=27,358$ $P < 0,001$); O/T ($F_{2,20}=71,675$ $P < 0,001$); nCA ($F_{2,20} = 84,00$ $P < 0,001$); tCA ($F_{2,20}=27,358$ $P < 0,001$); and Tn ($F_{2,20}=26,823$ $P < 0,001$). HU 210, injected to the sham-operated controls increased the nOA ($P < 0.01$); tOA ($P < 0.02$); O/T ($P \leq 0.001$) and decreased nCA ($P < 0.002$), tCA ($P < 0.02$); while SR 141716A decreased nOA ($P \leq 0.01$); tOA ($P < 0.001$), O/T ($P < 0.001$); and increased nCA ($P < 0.001$); tCA ($P < 0.001$) and Tn ($P \leq 0.001$) as compared to the sham-operated controls. HU 210, injected to OBX rats increased the nOA ($P < 0.03$), O/T ($P < 0.003$), decreased nCA ($P < 0.003$) and Tn ($P < 0.05$), while SR 141716A increased nCA ($P < 0.001$), tCA ($P < 0.001$), Tn ($P < 0.001$) and decreased nOA ($P < 0.002$), tOA ($P < 0.001$) and O/T ($P < 0.001$) as compared to the saline-treated sham controls. The results demonstrated that the activation of CB1 receptors decreased the anxiety-like behavior in both sham-operated and OBX rats. Conversely, the selective CB1 antagonist SR141716A produced a significant anxiogenic-like effect in these rats. Our data support the suggestions that CB1 receptors are involved in the altered anxiety behavior in OBX rats and that the enhanced CB receptor signaling may be beneficial for the treatment of anxiety.

Натрупват се данни от проучвания, разкриващи ролята на канабиноидните рецептори (CBR) в контрола на емоционалното поведение. CBR участват и в развитието на тревожните и депресивните разстройства, но участието им при тези заболявания не е

добре установено (1). От двата типа CBR (CB1 и CB2) в централната нервна система се експресираща предимно CB1R. Целта на изследването беше да се изследват ефектите на СВ лиганди (HU 210, CB1 агонист) и SR 141716A (CB1 антагонист), приложени i.c.v., върху тревожно-подобното поведение на плъхове с модел на депресия (двустранна олфакторна булбектомия (OBX), като се използва тестът за повдигнат кръстосан лабиринт (EPM). *Материал и методи.* OBX се извършва съгласно метода, описан от Kelly et al. (2). HU 210 (5 µg/1 µl), SR 141716A (3 µg/1 µl) или физ.разтвор (1 µl) са инжектирани i.c.v. в продължение на 7 последователни дни на съответната група мъжки Wistar плъхове (n=7), започвайки на 15-ия ден след OBX процедурата. Плъховете бяха анестезирани с Calypsol (50 mg/kg, i.p) и канюлите бяха имплантирани в дясния латерален вентрикул, както е описано (3). На 7-ия ден веществата бяха инжектирани 5 минути преди EPM (метод, описан от Pellow et al. (4). Резултатите бяха анализирани чрез еднофакторен ANOVA и post-hoc SNK тест. *Резултати.* ANOVA показва значимост за фактора „депресия“ при OBX плъховете за броя влизания в откритите рамена (nOA) ($F_{1,23}=16,05$; $P<0,001$), времето, прекарано в тях (tOA) ($F_{1, 23}=111,77$ $P<0,001$) и съотношението влизания в открити рамена/общ брой влизания (O/T) ($F_{1,23} = 26,44$; $P<0,001$). При OBX плъховете се наблюдава повишено тревожно-подобно поведение, демонстрирано чрез намаление на nOA ($P< 0,001$), tOA ($P < 0,001$) и O/T ($P < 0,001$). ANOVA показва значимост за фактора „вещество“ при OBX плъховете за nOA ($F_{2,20}=30,5$; $P<0,001$); tOA ($F_{2,20}=57,461$; $P<0,001$); O/T ($F_{2,20}=68,232$; $P<0,001$); брой влизания в закрити рамена (nCA) ($F_{2,20}=39,027$; $P<0,001$); време, прекарано в тях (tCA) ($F_{2,20}=57,461$; $P<0,001$); и общ брой влизания (Tn) ($F_{2,20}=17,186$; $P< 0,001$). При OBX плъховете HU 210 повишава nOA ($P<0,001$), tOA ($P<0,001$), O/T ($P<0,001$); намалява nCA ($P<0,001$), tCA ($P<0,001$) и Tn ($P<0,01$); докато SR 141716A повишава nCA ($P<0,05$) и tCA ($P<0,05$) в сравнение с третираните с физ. разтвор OBX контроли. ANOVA показва значимост за фактора „вещество“ при шам-оперираните плъхове по отношение на nOA ($F_{2,20}=11,571$ $P<0,001$); tOA ($F_{2,20}=27,358$ $P<0,001$); O/T ($F_{2,20}=71,675$ $P<0,001$); nCA ($F_{2,20} = 84,00$ $P<0,001$); tCA ($F_{2,20}=27,358$ $P\leq 0,001$); и Tn ($F_{2,20}=26,823$ $P<0,001$). HU-210, инжектиран на шам-оперираните контроли, повишава nOA ($P<0,01$); tOA ($P<0,02$); O/T ($P<0,001$) и намалява nCA ($P<0,002$), tCA ($P<0,02$); докато SR 141716A намалява nOA ($P<0,01$); tOA ($P<0,001$), O/T ($P<0,001$); и повишава nCA ($P< 0,001$); tCA ($P<0,001$) и Tn ($P<0,001$) в сравнение с шам-контролите. HU 210, инжектиран на OBX плъхове, повишава nOA ($P < 0,03$), O/T ($P < 0,003$), намалява nCA (P

<0,003) и Tn (P <0,05), докато SR 141716A повишава nCA (P <0,001), tCA (P<0,001), Tn (P<0,001) и намалява nOA (P <0,002), tOA (P <0,001) и O/T (P<0,001) в сравнение с третираните с физ. разтвор контроли. Резултатите показват, че активирането на CB1 рецепторите намалява тревожно-подобното поведение както при шам-оперирани, така и при OBX плъхове. Обратно, селективният CB1 антагонист SR141716A предизвиква значителен анксиогенен ефект. Нашите данни подкрепят предположенията, че CB1 рецепторите участват в промененото поведение на тревожност при OBX плъхове и че засиленото сигнализиране на CB рецептора може да има положителен ефект при лечението на тревожното състояние.

Г7.19. M.Velikova, D.Doncheva, H.Nocheva, R.Tashev. Asymmetry in nociceptive responses to cannabinoid receptor ligands microinjected into hippocampal CA1 area of bulbectomized rats. *Suppl. Journal of IMAB, 2023, (in press)* **SJR 0.225**

The endocannabinoid system is involved in neuropsychiatric disorders such as depression. Olfactory bulbectomy (OBX) in rodents is a widely used model of depression. *Aim:* To study the effects of cannabinoid CB receptor agonist HU210 and CB1 receptor antagonist SR 141716A microinjected unilaterally into the CA1 hippocampal area on nociception of rats with model of depression. Olfactory bulbectomized (OBX) rats were used as an experimental model of depression. Cannulas were implanted bilaterally, into the right (R) and left (L) CA1 area. HU 210 (5 µg) or SR 141716A (3 µg) were injected into the R or L CA1 area on the 15th day after OBX. The nociceptive withdrawal threshold was evaluated by using Randall–Selitto paw pressure test. *Results:* Microinjection of HU 210 into the R-CA1 significantly increased the pain threshold (antinociceptive effect) in both OBX- and sham-operated rats, while in the R-CA1 SR 141716A exerted a hyperalgesic effect, compared to the respective controls. The CB ligands showed similar effects in the L-CA1 of the OBX rats, and the nociceptive responses were more pronounced in the R-CA1. Our results point to an involvement of CB1 receptors in the mechanical nociception of bulbectomized rats. The right CA1 area is predominantly implicated in the nociceptive responses to the CB ligands in both sham-operated and OBX rats, suggesting an asymmetry in the distribution of CB1 receptors in the left and right CA1 hippocampal area.

Ендоканабиноидната система участва в невропсихиатрични разстройства, сред които и депресия. Премахването на обонятелните луковици (олфакторна булбектомия, ОВХ) при гризачи е широко използван модел на депресия. *Цел:* Да се изследват ефектите на канабиноидния СВ рецепторен агонист HU 210 и СВ1 рецепторния антагонист SR 141716A, микроинжектирани едностранно в СА1 хипокампалната област върху ноцицепцията на плъхове с експериментален модел на депресия - ОВХ. Канюлите бяха имплантирани двустранно, в дясното(R) и лявото (L) СА1 поле. HU 210 (5 µg) или SR 141716A (3 µg) са инжектирани в R или L СА1 поле, на 15-ия ден след ОВХ. Прагът на ноцицепцията беше оценен чрез използване на теста за натиск на лапата на Randall-Selitto. *Резултати:* Микроинжектирането на HU210 в R-СА1 поле значително повишава прага на болката (антиноцицептивен ефект) както при ОВХ, така и при шам-оперираните плъхове, докато SR 141716A проявява хипералгетичен ефект (R-СА1), в сравнение със съответните контроли. СВ лигандите показват подобни ефекти и в L-СА1 област на ОВХ плъхове, като ноцицептивните отговори са по-изразени в R-СА1. Нашите резултати сочат участие на СВ1 рецепторите в механичната ноцицепция на булбектомирани плъхове. Дясната СА1 област преобладаващо участва в ноцицептивните отговори на СВ лигандите както при шам-оперирани, така и при ОВХ плъхове, което предполага асиметрия в разпределението на СВ1 рецепторите в лявата и дясната СА1 хипокампадна област.

Г7.20. Panayotova G, Nikolova S., Ivanova M, Doncheva D, **Velikova M.** Factors associated with increased risk of depression in international medical students. *Suppl. Journal of IMAB*, 2023 (in press) **SJR 0.225**

During their academic studies, medical students experience high degrees of depression. Our survey aimed to investigate the sociodemographic, academic, and lifestyle factors that affect the mental health of international medical students and raise their risk of developing depression. First and second year medical students completed sociodemographic questionnaire, Beck Depression Inventory (BDI), University Stress Scale (USS), and Perceived Stress Scale (PSS). The findings indicated a 20.1% probable depression among medical students. Depression positively correlated with academic stress, and perceived stress respectively. Although there was a moderate relationship between academic achievement and depression among medical students throughout the first two years of their education, this relationship does not seem to be solely due

to the medical university experience. Positive correlations between BDI scores on one hand, and the self-reported financial status, frequency of exercise, and alcohol use were also present. We also found a complicated interplay of factors, such as self-assessed financial status and frequency of exercise that may affect the development of depression among the international medical students. Additionally, depression was explicitly related with females and the overall perception of “being unhealthy or sick”.

Студентите по медицина са изложени на по-висок риск от развитие на депресия по време на академичното си обучение. Нашето проучване имаше за цел да проучи социодемографските и академичните фактори и факторите, свързани с начина на живот, които влияят върху психичното здраве на чуждестранни студенти по медицина и повлияват риска от развитие на депресия. Студентите по медицина (първи и втори курс) попълниха социодемографски въпросник, въпросник на Beck за оценка на депресията (BDI), въпросници за оценка на университетския стрес (USS) и за оценка на възприемания стрес (PSS). Резултатите според попълнения въпросник на Beck показват, че 20,1% от студентите по медицина имат вероятна депресия. Депресията корелира положително съответно с академичния стрес и с възприемания стрес. Установената умерена корелация между академичните фактори и депресията сред студентите през първите две години вероятно не се дължи единствено на университетското обучение по медицина. Налице са положителни корелации между резултатите от BDI, от една страна, и финансовото състояние, степента на физическа активност и употребата на алкохол от друга. Открихме също сложно взаимодействие между фактори, като самооценка на финансовото състояние и физическата активност, които могат да повлияят на развитието на депресия сред чуждестранни студенти по медицина. Депресията превалява при жените и показва връзка с вътрешната самооценка на състоянието, определяно като „нездрав или болен“.

- ❖ **Пълнотекстови публикации в научни списания и сборници, извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „професор“**

1. М. Иванова, Зл. Стоянов, И. Пашалиева, Л. Дечева. Хипокамп и депресия. *Известия на съюза на учените – Варна, 2012-1', XVII, 16-20.*

The hippocampus is one of the structures of the limbic system and part of the hippocampal formation. In addition to the memory function, in recent years the hippocampus has also been linked to emotions and cognitive functions. There is evidence of a reduction in hippocampal volume in mood disorders, and especially in depression. Structural and functional changes of the hippocampus are accompanied by cognitive impairment in patients with depression. The interaction of the hippocampus with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the role of neurotrophic factors are discussed as possible mechanisms in the pathogenesis of depression

Хипокампът е една от структурите на лимбичната система и част от хипокампалната формация. В допълнение към паметовата функция, през последните години хипокампът се свързва с емоциите и когнитивните функции. Има данни за намаление на обема на хипокампа при разстройства на настроението, и особено при депресия. Структурните и функционалните промени на хипокампа са съпроводени с когнитивно увреждане при пациенти с депресия. Взаимодействието на хипокампа с хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос и ролята на невротрофичните фактори се обсъждат като възможни механизми в патогенезата на депресията.

2. Л. Дечева, Зл. Стоянов, **М. Иванова,** И. Пашалиева, П. Николова, Е. Станчева. Калциево-фосфорна обмяна при стабилен модел с липсваща бъбречна функция. *Известия на съюза на учените – Варна, 2012-1', XVII, 21-24.*

The development of chronic renal failure can lead to treatment on hemodialysis. The artificial kidney, however, cannot fulfil all regulatory functions of the real one. The disordered metabolism of calcium and phosphorus, the insufficiency of active vitamin D (calcitriol) and hyperparathyroidism are reasons for the early application of active vitamin D metabolites. Aim: Through the application of alfa-calcidol, the active metabolite of vitamin D, to influence the disordered regulation of calcium-phosphorus metabolism. Method: The study covers 10 patients with end stage chronic renal failure on replacement therapy of the renal function through hemodialysis, with renal osteodystrophy. Alfa-calcidol is applied two times a week, 1µg per os.

The study covers a time period of twelve weeks. Examined are serum levels of iPTH, calcium, phosphorus and alkaline phosphatase. Results: 1. The level of iPTH decreased from $244,64 \pm 51,99$ pg/ml to $192,63 \pm 60,71$ pg/ml ($p \leq 0,05$). 2. The level of calcium increased from $2,11 \pm 0,07$ mmol/l to $2,31 \pm 0,1$ mmol/l ($p \leq 0,05$). 3. The level of alkaline phosphatase of $149,19 \pm 50,82$ U/l and the level of phosphorus of $1,57 \pm 0,18$ mmol/l did not show significant changes during the time period under study. Conclusion: The application of alpha-calcidol improves the disordered regulation of vitamin D metabolism by increasing the serum levels of calcium and decreasing the values of iPTH.

Развитието на хронична бъбречна недостатъчност може да доведе до лечение чрез хемодиализа. Изкуственият бъбрек обаче не може да изпълнява всички регулаторни функции на истинския. Нарушената обмяна на калция и фосфора, дефицитът на активен витамин D (калцитриол) и хиперпаратиреозидизмът пораждат необходимост от ранно приложение на активни метаболити на витамин D. Цел: Чрез приложение на алфа-калцидол, активен метаболит на витамин D, да се повлияе нарушената регулация на калциево-фосфорната обмяна. Метод: Проучването обхваща 10 пациенти с терминална хронична бъбречна недостатъчност на заместителна терапия на бъбречната функция чрез хемодиализа, с бъбречна остеодистрофия. Алфа-калцидол е прилаган два пъти седмично в доза 1µg, per os, за период от дванадесет седмици. Изследвани са серумните нива на iPTH, калций, фосфор и алкална фосфатаза. Резултати: 1. Нивото на iPTH намалява от $244,64 \pm 51,99$ pg/ml до $192,63 \pm 60,71$ pg/ml ($p \leq 0,05$). 2. Нивото на калций се повишава от $2,11 \pm 0,07$ mmol/l до $2,31 \pm 0,1$ mmol/l ($p \leq 0,05$). 3. Нивото на алкалната фосфатаза от $149,19 \pm 50,82$ U/l и нивото на фосфора от $1,57 \pm 0,18$ mmol/l не показват значими промени през изследвания период от време. Заключение: Приложението на алфа-калцидол подобрява нарушената регулация на метаболизма на витамин D чрез повишаване на серумните нива на калций и понижаване на стойностите на iPTH.

3. Зл. Стоянов, А. Хачмериян, Л. Дечева, Е. Станчева, П. Николова, И. Пашалиева, М. Иванова. Псевдонеглижиране: има ли ефект очната доминантност? *Известия на съюза на учените – Варна*, 2012-1', XVII, 33-35.

The pseudoneglect is a mild asymmetry in spatial attention, displayed by neurologically normal individuals, in which the left side of the space tends to be favoured, making leftward errors in line bisections. The leftward bias has been linked to right hemisphere dominance in spatial attention and to stronger activation of right hemisphere during line bisection task. It is unclear however whether individual differences in lateral preferences, such as eye dominance, have some effect on the direction and magnitude of lateral bias in line bisection task. The aim of the present study was to compare the magnitude and direction of the bisection errors between subjects with right and left eye dominance. Results. Both groups showed leftward errors. The magnitude of leftward deviation in right-eyed subjects was greater than in left-eyed, but the difference was statistically insignificant.

Псевдонеглижирането е лека асиметрия в пространственото внимание, проявена от неврологично нормални индивиди, при които лявата страна на пространството има тенденция да бъде предпочитана, правейки грешки вляво при разполовявания на линиите. Лявото отклонение е свързано с доминирането на дясното полукълбо в пространственото внимание и с по-силното активиране на дясното полукълбо по време на задачата за разполовяване на линията. Не е изяснено дали индивидуалните разлики в страничните предпочитания, като доминиране на очите, имат някакъв ефект върху посоката и големината на страничното отклонение в задачата за бисекция на линията. Целта на настоящото изследване беше да се сравни величината и посоката на грешките на бисекцията между субекти с доминиране на дясното и лявото око. Резултати. И двете групи показаха грешки вляво. Степента на отклонение вляво при субекти с дясно око е по-голяма, отколкото при лица с ляво око, но разликата е статистически незначима.

4. И. Пашалиева, Л. Дечева, Е. Станчева, М. Иванова, Зл. Стоянов. Обучение на студентите по фармация за периода 2011-2012 година: анализ и изводи. *Известия на съюза на учените – Варна*, 2012-1', XVII, 36-39.

Physiology is a basic discipline in exam preparation of pharmacy students. The aim of this study is to evaluate the pharmacy students' motivation and their attitudes towards the education in physiology. Thirty-six students participated in a specially designed survey. It enquires about: the social and demographic background: gender, age, academic year, citizenship (Bulgarian or

foreign) and the form of tuition (state-paid or privately-funded), marks in the examination in physiology, subjective assessment of the acquired knowledge. The results show that the acquired knowledge is very helpful in the academic training of pharmacy students. They also seek further information from the lecturers, supplementary literature and use internet-based sources. This attitude is manifested in both Bulgarian and foreign students as well as among the different forms of tuition. Analysis of this type is carried for a first time. The acquired data will serve as a basis for future research on the problem.

Подготовката на студентите-фармацевти по физиология има важно значение в последващото им обучение. Целта на проучването е да се изследват мотивацията и нагласите на студентите по фармация при подготовката им по физиология, оценката им за получените знания, както и приложението на знанията в цялостното обучение по фармация. Резултатите показват, че студентите оценяват важността на знанията по физиология, имат желание за дискусия при обсъждането на материала, желаят по-голям брой упражнения, и разработване на групови задачи. Готовността на студентите-фармацевти да участват в анкетата бе висока. Наличието на „обратна връзка” в двустранния процес на обучение съдейства за повишаване на качеството на обучение, и е от полза за студентите и преподавателите.

5. Здравье как ценност в современном болгарском обществе. Минков М. Господинов, **Иванова М.** Стефанова, Николова П. Пенчева, Пашалиева И. Илиева, Костова М. Иванова. *Современная медицина: Тенденции развития. Новосибирск, Материалы международной заочной научно-практической конференции, 2012, 129-134.*

According to the World health organization health is a condition of physical, psychological and social wellbeing, but not only absence of disease or disability. The article presents a review of the factors (climate – access to water, availability of agricultural soil for growing crops, social factors (financial status, home ownership) and the organization of the health care system that contribute to the evaluation of health in Bulgaria.

Според определението на Световната здравна организация, здравето е състояние на пълно физическо, психическо и социално благополучие, а не само отсъствие на болест и физически недъзи. Статията прави обзор на факторите (природни ресурси, наличие на

водоизточници, качествени почви за отглеждане на растителни култури, социални условия - обезпеченост с жилища и финансови средства) и организацията на системата на здравеопазването, които допринасят здравето като ценност да има добра основа в България.

6. M.Ivanova, S.Belcheva, I.Belcheva, R.Tashev. Locomotor responses to VIP in bulbectomized rats. *Scripta Scientifica Medica*, 2013, 45 (4), 65-69.

Aim: The present study aimed at studying the effects of vasoactive intestinal peptide (VIP) microinjected unilaterally into the hippocampal CA1 area on the locomotor activity of rats with olfactory bulbectomy. Hippocampus has been chosen as it is a region with high VIP receptor density as well as a brain structure implicated in many types of disorders, including depression. **Material and methods:** The olfactory bulbectomy (OBX) rat is among the well-validated animal models of depression. The changes in the locomotor activity of OBX rats were registered in an Opto Varimex apparatus. **Results:** VIP injected into the left CA1 area at doses of 10 ng and 100 ng aggravated OBX rat hyperactivity by increasing the locomotor activity. VIP (in a dose of 100 ng) microinjected into the right CA1 area produced an opposite effect by decreasing the number of both horizontal and vertical movements in OBX rats as compared to saline-treated OBX controls. **Conclusion.** Our data reveal a pronounced lateralized VIP effect on the locomotor activity of OBX rats and point to a possible VIP involvement in the mechanisms of the olfactory bulbectomy syndrome in rats.

Настоящото изследване има за цел да проучи ефектите на вазоактивния интестинален пептид (VIP), микроинжектиран едностранно в CA1 поле на хипокампа, върху локомоторната активност на плъхове с олфакторна булбектомия. Хипокампът е избран, поради наличието на висока плътност на VIP рецептори и като структура, където се наблюдават промени при депресия. **Материал и методи:** Олфакторната булбектомия на плъхове (OBX) е валидиран животински модели на депресия. Промените в локомоторната активност на OBX плъховете са регистрирани в апарат Opto Varimex. **Резултати:** VIP, инжектиран в лявото CA1 поле в дози 10 ng и 100 ng, влошава хиперактивността на OBX плъховете като увеличава локомоторната активност. VIP (в доза 100 ng), микроинжектиран в дясното CA1 поле, има обратен ефект - намалява броя

на хоризонталните и вертикални движения при ОВХ плъховете, в сравнение с третираните с физ. разтвор ОВХ контроли. Заключение: Данните разкриват изразен латерализиран VIP ефект върху локомоторната активност на ОВХ плъхове и сочат възможно участие на VIP в механизмите на синдрома на олфакторната булбектомия при плъхове.

7. Stoyanov Z, Boncheva I, Nikolova P, **Ivanova M.** Neuroticism and Vascular Response to Mental Load. *WebmedCentral PHYSIOLOGY* 2013, 4(1):WMC003951

Various personality traits are thought to have an influence on stress reactivity. The studies aimed at elucidating the association between neuroticism and cardiovascular response to stress have produced contradictory data. The aim of the present study was to compare the vascular responses to mental load in low neurotic and high neurotic subjects. A total of 41 young volunteers (25 males and 16 females) were studied. The Eysenck Personality Inventory was used for assessment of neuroticism. The mental challenge was a combination of memory and mental arithmetic tasks. The values and the reactive changes of the photoplethysmographic index known as “module of elasticity” (ME) were used for assessment of the vascular stress response (higher values of ME indicate higher tonic tension of blood vessels). The ME before mental load had lower values in low neurotic group compared to the high neurotic group: 15.8 vs. 19.3 ($t = 2.43$; $p = 0.02$). During the mental load, ME reached higher values in high neurotic group (22.6) in comparison with low neurotics (19.1) ($t = 2.00$; $p = 0.05$). Baseline-to-task relative changes in ME were similar in both groups. It can be concluded that an association between neuroticism and anticipatory vascular stress response does exist.

Смята се, че различни личностни черти оказват влияние върху реактивността на стрес. Проучванията, насочени към изясняване на връзката между невротизма и сърдечносъдовия отговор на стрес, дават противоречиви данни. Целта на настоящото изследване е да се сравнят съдовите реакции към умственото натоварване при субекти с ниска и висока степен на невроза. Изследвани са общо 41 млади доброволци (25 мъже и 16 жени). За оценка на невротизма е използван въпросникът за личността на Айзенк. Умственото предизвикателство съставлява комбинация от задачи за памет и аритметични задачи. Стойностите и реактивните промени на фотоплетизмографския индекс, известен

като „модул на еластичност“ (МЕ) бяха използвани за оценка на реакцията на съдов стрес (по-високите стойности на МЕ показват по-високо тонично напрежение на кръвоносните съдове). МЕ преди психическо натоварване има по-ниски стойности в групата с ниска невроза в сравнение с групата с висока невроза: 15,8 срещу 19,3 ($t=2,43$; $p=0,02$). По време на умственото натоварване МЕ достига по-високи стойности при високо-невротичната група (22,6) в сравнение с ниско-невротичните (19,1) ($t=2,00$; $p=0,05$). Относителните промени в МЕ спрямо изходното ниво спрямо задачата са сходни и в двете групи. Може да се заключи, че съществува връзка между невротизма и предварителния отговор на съдов стрес.

8. М.Маринов, М.Иванова, С.Белчева, И.Белчева, Н.Негрев, Р.Ташев, Р.Радев. И.Маринова. Промени в експлораторното поведение на плъхове с олфакторна булбектомия след еднократно въвеждане на лиганди на канабиноидния CB1 рецептор. *Известия на съюза на учените – Варна, 2014, XIX, 3-8.*

Endocannabinoid system plays an important neuromodulatory role in the central nervous system. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity influences motor control systems involved in planning and execution of movement. Olfactory bulbectomy (OBX) is an experimental model of depression with a number of behavioral, biochemical and neuroendocrinological features, many of which are comparable to those seen in patients with major depression. The effects of cannabinoid CB1 receptor agonist HU 210 and cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A injected i.c.v. on the exploratory behaviour of OBX rats were studied in an Opto varimex apparatus. HU 210 injected 5 min before the testing decreased the number of horizontal and vertical movements and showed a tendency to improve the habituation in OBX rats, while SR 141716A decreased the number of vertical movements only, as compared to the saline-treated OBX controls. The data showed that stimulation of CB1 receptors improved exploratory activity while the inhibition of CB1 receptors produced an weak modulatory effect.

Ендоканабиноидната система има важна невромодулираща роля в централната нервна система. Ендоканабиноидно-медираната синаптична пластичност влияе върху системите за контрол, участващи в планирането и изпълнението на движенията. Олфакторната булбектомия (OBX) е експериментален модел на депресия с поведенчески,

биохимични и невроендокринологични характеристики, които са сравними с тези, наблюдавани при пациенти с депресия. Ефектите на канабиноидния CB1 рецепторен агонист HU 210 и канабиноидния CB1 рецепторен антагонист SR 141716A, инжектирани еднократно, i.c.v., върху експлораторното поведение на OBX плъхове са изследвани в апарат Орто varimex. HU210, инжектиран 5 минути преди тестването, намалява броя на хоризонталните и вертикални движения и показва тенденция за подобряване на нарушената хаbitуация при OBX плъхове, докато SR 141716A намалява само броя на вертикалните движения в сравнение с третираните с физ. разтвор OBX контроли. Данните показват, че стимулирането на CB1 рецепторите подобрява изследователската активност, докато инхибирането им има слаб модулиращ ефект.

9. М. Иванова, Зл. Стоянов. Участие на системата на кортикотропин-освобождаващия фактор в механизмите на депресивните разстройства. *Известия на съюза на учените – Варна*, 2014, XIX, 9-13.

Corticotrophin releasing factor (CRF) is a 41-amino acid-containing peptide, which is secreted by neurons of the central and peripheral nervous systems. CRF and CRF receptors are expressed in brain regions, involved in the stress response and in the control of mood. CRF plays a key role in the control of the basal and stress-activated hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In the central nervous system CRF system coordinates the endocrine, autonomic, and behavioral responses to stress. Findings from numerous studies support the concept for the role of CRF system in mediation of the physiological response to external stressors and in the pathophysiology of depression. The accumulating evidence for the involvement of the CRF system in the mechanisms of depressive disorders will be briefly reviewed in this article.

Кортикотропин освобождаващият фактор (CRF) е пептид, изграден от 41 аминокиселини, който се секретира от невроните на централната и периферната нервна система. CRF и CRF рецепторите се експресират в области на мозъка, участващи в отговора на стрес и контрола на настроението. CRF играе ключова роля в контрола на базалната и активираната от стрес хипоталамо-хипофизно-надбъбречна ос. В централната нервна система CRF системата координира ендокринните, автономните и поведенческите

реакции на стрес. Констатациите от многобройни проучвания подкрепят концепцията за ролята на CRF системата в медирането на физиологичния отговор на външни стресови фактори и в патофизиологията на депресията. В статията са представени накратко наличните сведения за участието на CRF системата в механизмите на депресивните разстройства.

10. M Ivanova, R Tashev. Differential involvement of hippocampal angiotensin II Type 1 receptors in nociception. *Pharmacologia*, 2015, 6 (2), 73-78.

Background: The octapeptide angiotensin II (Ang II) is the major effector of the renin-angiotensin system. Ang II exerts its effects by binding to Ang II type 1 (AT1) and Ang II type 2 (AT2) receptors. To examine the involvement of Ang II and AT1 receptors in nociception, the effects of Ang II, losartan (AT1 receptor antagonist) and the combination (losartan + Ang II) infused uni- and bilaterally into hippocampal CA1 area of male Wistar rats were studied. **Materials and Methods:** After stereotaxic implantation of guide cannulae into hippocampal CA1 area Ang II (50 µg), losartan (100 µg) and combination (losartan 100 µg+Ang II 50 µg) were separately microinjected uni- and bilaterally into CA1 area. Nociception was examined applying mechanical pressure on the hind paw of the rat (paw pressure test). **Results:** It was found that bilateral and left-side microinjections of Ang II exerted a nociceptive effect. In contrast, the inhibition of AT1 receptors by losartan, microinjected bilaterally and into the left CA1 area, produced an antinociceptive effect. The pretreatment with AT1 antagonist losartan infused bilaterally and into the left CA1 area reversed the nociceptive effect of Ang II as compared to the respective controls, i.e., elicited antinociception. The effect of all treatments was more pronounced after injection into the left CA1 area as compared to the right-side. **Conclusion:** The results suggest an involvement of hippocampal AT1 receptors in nociception of rats and a differential distribution of AT1 receptors in the left and right CA1 area.

Въведение: Октапептидът ангиотензин II (Ang II) е основният ефектор на системата ренин-ангиотензин. Ang II упражнява своите ефекти чрез свързване с Ang II тип 1 (AT1) и Ang II тип 2 (AT2) рецептори. За да се проучи участието на Ang II и AT1 рецепторите в ноцицепцията, Ang II, лозартан (AT1 рецепторен антагонист) и комбинацията

(losartan+Ang II) са микроинжектирани едностранно и двустранно в хипокампалното СА1 поле на мъжки Wistar плъхове. Материал и методи: След стереотаксично двустранно имплантиране на водещи канюли в СА1 поле, Ang II (50 µg), лозартан (100 µg) и комбинацията (лозартан 100µg + Ang II 50µg) бяха микроинжектирани отделно, едностранно и двустранно в СА1 полето. Ноцицепцията беше изследвана чрез прилагане на механичен натиск върху задната лапа на плъха (тест за механичен натиск върху лапата). Резултати: Установено е, че двустранното и левостранното микроинжектиране на Ang II проявява проноцицептивен ефект. За разлика от това, инхибирането на AT1 рецепторите с лозартан, микроинжектиран двустранно и в лявото СА1 поле, има антиноцицептивен ефект. Предварителната въвеждане на AT1 антагонист лозартан, двустранно и в лявото СА1 поле, обръща проноцицептивния ефект на Ang II в сравнение със съответните контроли и дори предизвика антиноцицепция. Ефектът от въвежданията е по-изразен в лявото СА1 поле, в сравнение с дясното. Заключение: Резултатите предполагат участие на хипокампалните AT1 рецептори в ноцицепцията на плъхове и диференцирано разпределение на AT1 рецепторите в ляво и дясно СА1 поле.

11. Л.Дечева, З.Стойнов, **М.Иванова**, В.Икономов. Съвременните познания за интестиналната абсорбция на магнезия. *Известия на съюза на учените- Варна*, 2015,XX, 48

The review presents contemporary knowledge and understanding of the mechanism of intestinal transportation processes participating in regulating and sustaining magnesium metabolism. We take a look at the sources intakes and daily needs of magnesium. Main focus is on the intestinal magnesium absorption.

Обзорът представя съвременните познания и разбирания за механизма на чревните транспортни процеси, участващи в регулирането и поддържането на магнезиевия метаболизъм. Разгледани са източниците на прием и дневните нужди от магнезий. Основният фокус е насочен към чревната абсорбция на магнезия.

12. **М.Иванова**, И.Белчева, С.Белчева, Н.Негрев, Р.Ташев. Ефекти на интрацеребровентрикулно централно въведени канабиноидни CB1 рецепторни лиганди върху

състоянието на тревожност при плъхове. *Известия на съюза на учените – Варна*, 1‘2015, XX, 11-15.

Literature data reveal an important role of the endocannabinoid system in modulation of anxiety-like behavior in experimental studies. However, the findings concerning this effect of cannabinoids have provided contradictory results. A large body of evidence suggests that the cannabinoid CB1 receptors play a key role in the regulation of emotional behaviors. The aim of the present study was to examine the effects of intracerebroventricularly (i.c.v.) injected cannabinoid ligands on the anxiety-like behavior of rats. Cannabinoid CB1 receptor agonist HU-210 (5µg) and CB1 receptor antagonist SR 141716A (3µg) were microinjected i.c.v. for 7 days and the rats were tested in an elevated plus maze test. HU-210 showed an anxiolytic-like effect, expressed as an increased number of open arm entries, time spent in the open arms, open/total number ratio and decreased number and time of closed arm entries as compared to the saline-treated controls. SR 141716A showed an anxiogenic-like effect by decreasing the number of open arm entries, the time spent there and the ratio open/total number of entries. The results suggest that CB1 receptors are involved in the modulation of anxiety-related behavior in rats.

Литературните данни от експериментални проучвания разкриват важна роля на ендоканабиноидната система в модулацията на тревожно-подобното състояние. Резултатите относно този ефект на канабиноидите обаче са противоречиви. Налице са доказателства за вероятна ключова роля на канабиноидните CB1 рецептори в регулацията на емоционалното поведение. Целта на проучването е да се изследват ефектите на интрацеребровентрикулно (i.c.v.) инжектирани канабиноидни лиганди върху тревожно-подобното поведение на плъхове. CB1 рецепторният агонист HU-210 (5µg) и CB1 рецепторният антагонист SR 141716A (3µg) са микроинжектирани i.c.v. в продължение на 7 дни, след което плъховете са тествани в повдигнат кръстосан лабиринт. HU-210 показва анксиолитичен ефект, изразен чрез увеличаване броя на влизанията в открити рамена; времето, прекарано в тях, съотношение на влизанията в открити/общ брой влизания и намаляване на броя влизания и времето в закритите рамена, в сравнение с контролите, третирани с физ. разтвор. SR 141716A показва анксиогенно-подобен ефект, чрез намаляване на броя на влизанията в открити рамена; времето, прекарано там и съотношението влизания в открити/общ брой влизания. Резултатите показват, че CB1 рецепторите участват в модулирането тревожното поведение при плъхове.

13. М.Иванова, И. Белчева, С.Белчева, Л.Дечева, Р.Ташев. Роля на магнезия при депресивните разстройства. *Известия на съюза на учените – Варна*, 2‘2015, XX, 37-41.

Magnesium is an essential mineral which is involved in the regulation numerous aspects of cellular metabolism. This vital nutrient is often deficient in modern diets. Recent epidemiological studies have examined the association of low magnesium levels with depression. Pre-clinical studies suggest a potential role of magnesium in reducing depressive symptoms. This article aimed to review the experimental and clinical data concerning the mechanisms by which magnesium may play a role in depression as well as the antidepressant potential of magnesium supplementation.

Магнезият е основен минерал, който участва в регулирането на множество аспекти на клетъчния метаболизъм. Този жизненоважен минерал често е дефицитен в съвременните диети. Последни епидемиологични проучвания изследват връзката на ниските нива на магнезий с депресията. Предклиничните проучвания разкриват потенциална роля на магнезия за намаляване на депресивните симптоми. В статията направен преглед на експерименталните и клинични данни относно механизмите, чрез които магнезият се свързва с възникването на депресия, както и антидепресантния потенциал на добавките с магнезий.

14. Л.Дечева, З.Стоянов, М.Иванова, В.Икономов. Роля на бъбреците в обмяната на магнезия. *Известия на съюза на учените – Варна*, 2‘2015, XX, 44.

The review is devoted to the role of kidneys in magnesium metabolism. We discuss the mechanisms of transportation processes of magnesium and their regulation according to the contemporary knowledge.

Обзорът разглежда ролята на бъбреците в метаболизма на магнезия. Обсъждат се механизмите на транспортните процеси на магнезия и тяхната регулация според съвременните познания.

15. M. Marinov, M. Ivanova, S. Belcheva, I. Belcheva, N. Negrev, R. Tashev. CB1 ligands modulate learning and memory of OBX rats. *Scripta Scientifica Medica*, 2016, 48 (3),78-83.

Aim. The brain endocannabinoid system has been shown to play a role in learning and memory processes, although the exact mechanisms by which it interferes in these processes are not well established. We aimed at studying the effects of CB1 receptor ligands on learning and memory of rats with an experimental model of depression - olfactory bulbectomy (OBX). **Material and methods.** Cannabinoid CB1 receptor agonist HU-210 (5 µg) and cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A (3 µg) were microinjected i.c.v. in male Wistar rats with olfactory bulbectomy (OBX). A passive avoidance task (step through) was used as a test for learning and memory. **Results.** In the non-OBX group, HU-210 impaired learning and memory processes expressed by the shortened latency time on the retention tests (3 hours and 24 hours after training) and by the decreased percentage of rats that have reached the learning criterion, as compared to the saline-treated controls. SR 141716A did not affect significantly the performance of rats in the step-through task. In the OBX rats HU-210 prolonged the latency time as compared to the saline-treated OBX controls, while SR 141716A did not affect significantly the OBX-related learning and memory deficits. **Conclusion.** These findings suggest complex modulatory effect of CB1 receptor agonist on learning and memory processes in OBX rats.

Цел. Мозъчната ендоканабиноидна система играе роля в процесите на обучение и памет, но механизмите, чрез които тя участва в тези процеси, не са добре установени. Целта ни е да проучим ефектите на CB1 рецепторните лиганди върху обучението и паметта на плъхове с експериментален модел на депресия - олфакторна булбектомия (OBX). **Материали и методи.** Канабиноидният CB1 рецепторен агонист HU-210 (5µg) и канабиноидният CB1 рецепторен антагонист SR 141716A (3µg) бяха микроинжектирани еднократно, i.c.v., на мъжки Wistar плъхове с модел на депресия - олфакторна булбектомия (OBX). За оценка на обучението и паметта е използван тест за пасивно избягване с отрицателно подкрепление (step through). **Резултати.** В групата без OBX, HU-210 влоши процесите на обучение и памет, изразено чрез скъсяване на латентното време при тестовете за ретенция (3-ти час и 24-ти час след обучението) и чрез намаляване на процента плъхове, които са достигнали критерия за обучение, в сравнение с към третираните с физ. разтвор контроли. SR 141716A не повлия значително поведението на плъховете в теста за пасивно избягване. При OBX плъховете HU-210 удължи латентното

време в сравнение с ОБХ контролите, третиранис физ. разтвор; SR 141716A не повлия значително свързаните с ОБХ обучителни и паметови дефицити. Заключение. Резултатите посочват модулиращ ефект на CB1 рецепторния агонист върху процесите на обучение и памет при ОБХ плъхове.

16. Tashev R, Ivanova M, Belcheva S, Belcheva I. Differential involvement of hippocampal angiotensin 1 receptors in learning and memory processes in bulbectomized rats. *Journal of Mind and Medical Sciences*, 2016, 3(1), 39-54. (Web of Sci)

There is conflicting evidence regarding the effect of AT1 receptor antagonists on learning and memory processes. The effects of angiotensin II and losartan administration into CA1 hippocampal area on the avoidance performance in olfactory bulbectomized (OBX) rats using active avoidance (shuttle box) test and passive avoidance (step through) test have been investigated. Rats were microinjected unilaterally through implanted guide cannulae into the CA1 area of the dorsal hippocampus and the drugs were administered separately, 5 minutes before each training session. The microinjections of losartan into the left, but not the right CA1 hippocampal area improved the acquisition and retention of active and passive avoidance learning, thus suggesting dependence on the side of injection. The unilateral (left or right) administration of angiotensin II did not significantly affect the performance of OBX rats in the avoidance tasks. A differential distribution of the AT1 receptors in the left and right hemisphere could contribute for the asymmetry in the behavioral effects of the AT1 receptor antagonist.

Доказателствата за ефектите на AT1 рецепторните антагонисти върху процесите на обучение и памет са противоречиви. Изследвани са ефектите ангиотензин II и лозартан, въведени в СА1 поле на хипокампа върху реакцията на избягване при плъхове с олфакторна булбектомия (ОБХ), като са използвани тест за активно избягване (shuttle box) и тест за пасивно избягване (step through). Плъховете бяха микроинжектирани едностранно през имплантирани водещи канюли в СА1 полета на хипокампа и веществата бяха прилагани 5 минути преди всяка тренировка. Микроинжектирането на лозартан в лявото, но не и в дясното СА1 поле на хипокампа подобрява показателите на обучение и запаметяването и при двата теста за активно и пасивно избягване, което

показва зависимост на страната на инжектиране. Еднострочно (ляво или дясно) приложеният ангиотензин II не повлиява значително показателите на ОБХ плъховете в тестовете с избягване. Диференцираното разпределение на АТ1 рецепторите в лявата и дясното хемоисфера вероятно допринася за асиметрията в поведенчески ефекти на АТ1 рецепторния антагонист.

17. М.Маринов, М.Стефанова, Р.Ташев. Роля на ендоканабиноидната система в когнитивните нарушения, съпътстващи депресията. *Известия на съюза на учените Варна*, 2016, XXI, 5-8.

The endocannabinoid system (ECS) is a signaling system in the brain that consists of endocannabinoids and cannabinoid receptors (CB1 and CB2). It is a major neuromodulatory system, which functions to maintain brain homeostasis; it also plays an important role in the regulation of cardiovascular, immune, digestive, reproductive, endocrine systems, etc. The endocannabinoids are synthesized postsynaptically and act presynaptically on CB1 receptors by modulating the release of neurotransmitters in the central nervous system, thus contributing to the synaptic plasticity. The depressive disorder is one of the most common mood disorders that is often accompanied by a cognitive dysfunction, including learning, memory and attention problems. Clinical and epidemiologic data have shown that ECS affects significantly perception, attention, learning and memory in both healthy people and people suffering from depression. Experimental evidences suggest that hypofunctioning of the ECS might be involved in the pathogenesis of depressive disorders. The aim of our article is to provide a short summary on the recent research regarding the implication of ECS in the cognitive impairments associated with depression.

Ендоканабиноидната система (ECS) в мозъка включва ендоканабиноидите и канабиноидните рецептори (CB1 и CB2). Тази невромодулираща система участва в поддържането на мозъчната хомеостаза; играе важна роля в регулацията на сърдечносъдовата, имунната, храносмилателната, репродуктивната, ендокринната и др. системи. Ендоканабиноидите се синтезират постсинаптично и действат пресинаптично върху CB1 рецептори, чрез модулиране на освобождаването на невротрансмитери в ЦНС, като по този начин допринасят за синаптичната пластичност. Депресивното разстройство,

от групата на разстройства на настроението, често е придружено от когнитивна дисфункция, включваща проблеми с обучението, паметта, вниманието. Клинични и епидемиологични данни показват, че ECS повлиява значително възприятията, вниманието, обучението и паметта както при здрави хора, така и при хора, страдащи от депресия. Експерименталните доказателства предполагат, че нанмалената активност на ECS участва в патогенезата на депресивното разстройство. Статията представя обзор на последните изследвания относно значението на ECS в когнитивните нарушения, съпровождащи депресията.

18. Д. Дончева, М.Великова, Р.Ташев. Ефекти на Rimonabant върху обучението и паметта на плъхове с олфакторна булбектомия. *Известия на съюза на учените–Варна*, 2018, 23, 51-56.

Olfactory bulbectomy (OBX) is an experimental model of depression, which has recently been used as a model of Alzheimer's disease due to the development of neurodegenerative changes in the brain. The OBX model in rodents is accompanied by biochemical, morphological and structural changes in the brain, as well as by many behavioral changes. A common finding in the OBX model are memory deficits, which are present in both depressive disorders and neurodegenerative diseases. There is evidence that the memory-impairing effect of cannabinoids is associated with activation of the cannabinoid CB1 receptors in the brain. The aim of the present study was to investigate the effects of the CB1 antagonist Rimonabant (SR 141716A) administered intragastrically daily for 14 days on the memory processes of OBX rats, tested in a passive avoidance (PA) paradigm. Rimonabant was administered to OBX rats, divided into three experimental groups: before OBX; immediately after OBX (1-14 days); with the presence of a depressive-like state (14-28 days after OBX). Rimonabant showed a tendency to improve the learning and memory of sham-operated controls, whereas no significant change in the behavioral responses was observed upon administration 14 days before OBX. However, Rimonabant, administered immediately after OBX completely prevented the development of memory deficit in a PA test, while its administration 14-28 days after OBX ameliorated the memory disturbances induced by bulbectomy. The results indicate that the CB1 antagonist Rimonabant may ameliorate the development of a memory deficit in OBX rats.

Ольфакторната булбектомия (ОВХ) е експериментален модел на депресия, който напоследък е използван и като модел на болестта на Алцхаймер, поради развитието на невродегенеративни промени в мозъка. ОВХ модела при гризачи е съпътстван от биохимични, морфологични и структурни промени в мозъка и с нарушения в поведенческите реакции. Характерен за модела е паметовият дефицит, който съпътства както депресивните разстройства, така и невродегенеративните заболявания. Има данни, че увреждащото паметта действие на канабиноидите е свързано с активиране на СВ1 канабиноидни рецептори в мозъка. Цел на проучването е изследване ефектите на СВ1 антагониста Rimonabant (SR 141716A), въвеждан интрагастрално в продължение на 14 дни върху обучителните и паметовите процеси на ОВХ плъхове, тествани с метод на пасивно избягване. Въвеждането на Римонабант е осъществено в три експериментални постановки: преди ОВХ; непосредствено след ОВХ (1-14 ден); на фона на развито депресивно-подобно състояние (14-28 ден след ОВХ). Резултатите показват, че Rimonabant подобрява обучението и паметта на шам-оперираните контроли, докато при ОВХ плъхове, прилаган преди ОВХ не води до съществени промени в поведенческите реакции при теста, провеждан след ОВХ. Въвеждането на Rimonabant на фона на развито депресивно-подобно състояние намалява паметовите нарушения, предизвикани от булбектомията, а при въвеждане непосредствено след отстраняване на *bulbi olfactorii* паметовият дефицит е напълно преодолян. Данните показват, че Rimonabant, въвеждан 14 дни интрагастрално има положителен ефект върху увредената вследствие ОВХ памет, като ефектът е по-силно изразен при въвеждане непосредствено след булбектомията.

19. М. Великова, Зл. Стоянов, И. Пашалиева, П. Николова, Л. Дечева. Сравнителен анализ на някои аспекти от обучението по физиология на български и чуждестранни студенти от специалност „Медицина“ *Известия на съюза на учените-Варна*, 2018, 23, 90-95

The aim of the present study is to do a comparative analysis of some aspects of theoretical and practical teaching of physiology to second year Bulgarian and foreign medical students from the Medical University-Varna. We conducted a survey among 206 Bulgarian and foreign students, enrolled in the Bulgarian and English language programs. The questionnaire included questions, which allowed us to draw conclusions about the attendance, respectively non-attendance, of physiology classes and the reasons for this; the student evaluation of both the physiology course

and the importance of the knowledge gained in the study of physiology during the course of the medical education. The analysis of the results reveals similar trends in the assessment of Bulgarian and foreign students regarding their evaluation of the physiology teaching. The research is a first attempt to compare and analyze some aspects of teaching physiology to Bulgarian and foreign medical students from the second year of study. The data obtained provide information on some common problems in teaching physiology and could serve as a basis for a comparative study over a longer period.

Целта на настоящото изследване е да се направи сравнителен анализ на някои аспекти на теоретичното и практическото обучение по физиология на български и чуждестранни студенти втори курс, медицина от Медицински университет-Варна. Проведохме анкета сред 206 български и чуждестранни студенти, обучаващи се в програмите на български и английски език. Анкетната карта включваше въпроси, които ни позволиха да направим изводи за посещаемостта/непосещаемостта на занятията по физиология и причините за това; за оценката на студентите за курса по физиология и за значението на знанията, получени при изучаването на физиологията в хода на обучението по медицина. Анализът на резултатите разкрива сходни тенденции в оценката на българските и чуждестранните студенти по отношение на преподаването по физиология. Изследването е първи опит за съпоставка и анализ на някои аспекти на обучението по физиология на български и чуждестранни студенти по медицина. Получените данни предоставят информация за някои често срещани проблеми в обучението по физиология и биха могли да послужат като основа за сравнително изследване за по-дълъг период.

20. М. Великова, З. Стоянов. Алкохол и когнитивни функции на стареещия мозък. *Известия на съюза на учените – Варна*, 1‘2019, 24, 61-65.

Old age is a factor in the onset of degenerative brain diseases among which dementia, associated with severe cognitive impairment. The study analyzes the literature data, accumulated over the years, concerning the impact of moderate alcohol consumption on cognitive processes in the elderly. Recent reports reveal that light- to-moderate consumption of alcohol does not reduce the risk of cognitive decline in old age. Moderate alcohol consumption does not improve

cognitive function and is associated with lower cognitive performance in a dose-dependent manner.

Старческата възраст е фактор за появата на дегенеративни мозъчни заболявания, сред които водещо място заемат деменциите, свързани с нарушение на когнитивните процеси. В настоящия обзор са анализирани противоречивите литературни данни за влиянието на умерената алкохолна консумация върху когнитивните процеси в старческа възраст. Нови изследвания през последните години сочат, че алкохолът, консумиран в малки/умерени количества, не намалява риска от когнитивен дефицит. Умереният прием на алкохол не подобрява когнитивната функция и води до по-ниски когнитивни резултати по доза-зависим начин.

21. Д.Дончева, М.Маринов, М.Великова. Влияние на ендоканабиноидната система върху паметовите процеси. *Известия на съюза на учените – Варна*, 1‘2020, 25, 84-92.

The endocannabinoid system (ECS) is a lipid signaling system, which consists of the endocannabinoids (EC) anandamide (AEA) and 2-arachidonylglycerol (2-AG), the cannabinoid receptors (CB1 and CB2), and the enzymes that regulate their production and degradation. AEA and 2-AG are lipid compounds derived presynaptically from the degradation of membrane phospholipids and act as key modulators on synaptic transmission. This article presents accumulated data on the mechanisms by which ECS affects learning and memory. Substances that modulate the activity of ECS have impact on different phases of memory formation through

direct and indirect influences. Studies show contradictory results on the role of the ECS in learning and memory processes.

Ендоканабиноидната система (ЕКС) е ендегенна липидна сигнална система, която се състои от канабиноидните рецептори (CB1 и CB2), ендоканабиноидите анандамид (AEA) и 2-арахидонилглицерол (2-AG) и ензимите, които регулират тяхното производство и разграждане. AEA и 2-AG са липидни съединения, получени пресинаптично от разграждането на мембранни фосфолипиди, които осъществяват невромодулаторна регулация на синаптичната трансмисия. Настоящата статия представя актуални данни за механизмите, чрез които ЕКС повлиява обучителните и паметовите процеси. Веществата, модулиращи активността на ЕКС, действат разнопосочно, директно или косвено, върху различни фази на формиране на паметта. Проучванията, целящи да разкрият ролята на ЕКС в процесите на обучението и паметта, показват противоречиви резултати.

22. М.Маринов, М.Великова. Двустранната олфакторна булбектомия (OBX) като модел на депресия. *Варненски медицински форум*, 2021,10(3),21-26.

Olfactory bulbectomy (OBX) is an established animal model of depression. A syndrome with specific behavioral, neurostructural, neurochemical, physiological, immune, endocrine, etc., changes develops after bilateral removal of bulbi olfactorii in rodents (rats, mice), which resembles a depressive disorder in humans. Olfactory bulbectomy induces brain alterations, such as neurodegeneration and reorganization of the neural networks; neuronal apoptosis increases, number of synapses decreases, synaptic plasticity is disturbed. A dysfunction of many neurotransmitter systems (noradrenergic, serotonergic, cholinergic, GABA-ergic, glutamatergic, etc.) has been detected. Significant changes are observed in the hippocampus, amygdala, basal ganglia, locus coeruleus, n. raphe dorsalis, and other brain regions. The good constructive and prognostic validity of OBX makes this experimental model suitable for studying the pathogenetic mechanisms of depression, and for examining the antidepressant efficacy of drugs.

Олфакторната булбектомия (OBX) е утвърден животински модел на депресия. След двустранно хирургично отстраняване на bulbi olfactorii при гризачи (плъхове, мишки) се развива състояние, включващо поведенчески, невроструктурни, неврохимични, физиологични, имунни, ендокринни и др. изменения, които наподобяват промените,

съпътстващи депресивните разстройства. Развива се невродегенерация и реорганизация на мозъчните нервни мрежи, повишава се невроналната апоптоза, намалява броят на синапсите, нарушена е синаптичната пластичност. Установява се дисфункция на множество невротрансмитерни системи: норадренергична, серотонинергична, холинергична, ГАВА-ергична, глутаматергична. Съществени промени се наблюдават в хипокампа, амигдалата, базалните ганглии, locus coeruleus, n. raphe dorsalis и др. мозъчни области. Добрата конструктивна и прогностична валидност на ОВХ модела позволява той да се използва за разкриване на патогенетичните механизми на депресията, както и за изследване на антидепресантна ефикасност на лекарства.

23. M.Velikova, B.Galunska, R.Dimitrova, Z.Stoyanov. Alcohol consumption and cognitive aging: can it be beneficial? *Journal of Mind and Medical Sciences*,2021, 8(1), 5-16 (Web of Sci)

We present a literature review which summarizes the data supporting one of the alternative perspectives on the effect of alcohol consumption on cognitive aging – the possible positive effect of low to moderate drinking. Some of the main theories about aging, the mechanisms of brain aging, and the pathogenesis of cognitive decline and dementia are briefly described. In this context, the putative mechanisms of the protective action of non-alcoholic components in alcoholic beverages or low doses of ethanol against oxidative stress, inflammation, mitochondrial dysfunction, brain insulin resistance, and production of amyloid- β peptides are presented. The review article does not favor the data selected and highlighted, but it aims at inspiring more interest and further research on the topic.

Представен е преглед на литературата, в който са обобщени данните в подкрепа на една от алтернативните гледни точки за ефекта от консумацията на алкохол върху когнитивното стареене – възможния положителен ефект от ниска до умерена консумация. Накратко са описани някои от основните теории за стареенето, механизмите на стареене на мозъка и патогенезата на когнитивните дефицити и деменцията. В този контекст са представени предполагаемите механизми на защитното действие на не-алкохолните компоненти в алкохолните напитки или на ниските дози етанол срещу оксидативния стрес, възпалението, митохондриалната дисфункция, мозъчната инсулинова резистентност и производството на амилоид- β пептиди. Обзорната статия не фаворизира дискутираните данни, а цели да предизвика интерес и по-нататъшни изследвания по темата.

10.02.2023 г.

Изготвил: доц. д-р Маргарита Стефанова Великова, д.м

