

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ ЕЗИК

на

д-р Силвия Ганчева Маринова, дм

представени за участие в конкурс за заемане на академична длъжност „Доцент“ в област на висше образование 7.Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина по научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ към Факултет „Медицина“, обявен в Държавен вестник бр. 61 От 23.07.2021 г.

Научна продукция, покриваща минималните наукометрични изисквания:

Критерий А.1. Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор“

Силвия Ганчева Маринова. Ефекти на витамин К при експериментален модел на метаболитен синдром. Медицински университет – Варна, 2018 г.

Витамин К е необходим за карбоксилирането на редица протеини в организма. Субклиничният дефицит на витамин К нарушава екстрахепаталните му функции и води до развитието на болести на стареенето, към които могат да се отнесат нарушенията на енергийния метаболизъм. Клинични проучвания сочат, че високият диетичен внос на витамин К намалява риска от развитие на метаболитен синдром и захарен диабет тип 2.

Остеокалцинът е екстрахепатален витамин К-зависими протеин. В последните години се трупат данни, че некарбоксилираната форма на протеина подобрява енергийния метаболизъм на мишки. Витамин К стимулира процеса на карбоксилиране и намалява нивата на некарбоксилираната форма и следователно би трябвало да влоши енергийния метаболизъм.

С цел изясняване на това противоречие проведохме поредица от експерименти върху здрави мъжки Wistar плъхове и плъхове с индуциран метаболитен синдром. Нашите резултати потвърждават, че при плъхове некарбоксилираният остеокалцин също регулира енергийния метаболизъм и поведението. Чрез третиране на животните с warfarin и alendronate индуцирахме съответно повишаване и понижаване на нивата му и установихме, че тези промени водят до противоположни изменения в метаболизма и поведението на животните.

Изследвахме и действието на витамин К върху метаболитните и поведенчески показатели и установихме благоприятното им повлияване.

Крайният извод от проведените изследвания е, че както витамин К, така и некарбоксилираният остеокалцин, упражняват благоприятни ефекти върху въглехидратния метаболизъм и поведенческите нарушения при метаболитен синдром, като най-вероятно действат по различен механизъм.

Silvia Gancheva Marinova. Effects of Vitamin K in an Experimental Model of Metabolic Syndrome. Medical University of Varna, 2018

Vitamin K is required for the carboxylation of many proteins in the organism. The subclinical vitamin K deficiency impairs its extrahepatic functions and is linked to the development of age-related diseases, among which, disturbances of energy metabolism. Clinical studies show that high dietary vitamin K intake is associated with reduced risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes.

Osteocalcin is a bone-specific vitamin K-dependent protein. Recent experimental studies have shown that the uncarboxylated form of the protein improves energy metabolism in mice. According to this hypothesis, vitamin K supplementation, stimulating the process of osteocalcin carboxylation and reducing the level of the uncarboxylated form of the protein, would impair the energy metabolism.

Aiming to clarify this seeming discrepancy, we performed a series of experiments on healthy male Wistar rats and rats with diet-induced metabolic syndrome. Our results demonstrate that, similarly to mice, uncarboxylated osteocalcin is involved in the regulation of energy metabolism and behavior in rats. By chronically treating the animals with warfarin and alendronate, we increased and decreased, respectively, the serum levels of uncarboxylated osteocalcin. These changes were associated by opposite metabolic and behavioral changes. We studied also the action of vitamin K and found favorable effects on energy metabolism and rat behavior.

Overall, the study shows that both vitamin K and uncarboxylated osteocalcin are able to ameliorate the impairment of carbohydrate metabolism and behavior of rats with metabolic syndrome, probably through different underlying mechanisms.

Критерий В.3. Хабилитационен труд – монография

Силвия Ганчева Маринова. *Kochia scoraria* – здравните ползи от едно „обикновено“ растение. Медицински университет – Варна, 2021 г; ISBN 978-619-221-333-6

Kochia scoraria е голямо едногодишно тревисто растения, широко разпространено във всички региони по света. В България обикновено се нарича „метла“, тъй като в миналото се е използвало за направата на домакински метли. Оказва се обаче, че в традиционната източна медицина *Kochia scoraria* се използва от повече от 2000 години за повлияване на разнообразни заболявания, което може да се обясни с наличието в плодовете и семената на

на редица биологично-активни вещества с множество фармакологични ефекти, като момордин Ic, олеанолова киселина, 20-хидроксиекдизон, хидрокситирозол, морин хидрат и др. Всички тези вещества са доказали в *in vitro* и *in vivo* експерименти, а някои даже и в клинични проучвания, че притежават много потенциални здравни ползи. Описани са най-разнообразни ефекти, като антиоксидантен, противовъзпалителен, антидиабетен, антиобезен, антиостеопоротичен, невропротективен, противотуморен, анаболен и др. Ефектите на цял екстракт от плодове/семена на растението са много по-слабо проучени, но все пак са докладвани сходни антиоксидантни, противовъзпалителни, антиобезни и противотуморни свойства. В традиционната народна медицина лечебните растения се прилагат най-често в домашни условия под формата на чайове и запарки. Интересно би било дали семената на *Kochia scoparia* биха могли да окажат някои от описаните за екстрактите и за отделните съставки биологични ефекти, ако се прилагат под форма, близка на тази, консумирана от хората, а именно воден инфуз.

За да установим потенциалните ползи на водния инфуз от семена на *Kochia scoparia*, проведехме няколко експеримента върху мъжки Wistar плъхове. Първият от тях включваше здрави млади животни. В него инфузът от *Kochia scoparia* демонстрира не само, че е безвреден, но и че проявява антиоксидантни и потенциални антиобезни и антидислипидемични свойства. Този резултат наложи тестването му в експеримент, в който животните бяха подложени на диета-индуциран метаболитен синдром. Вследствие на повишения прием на наситени мазнини и фруктоза животните развиха метаболитни, поведенчески и паметови нарушения. Инфузът от *Kochia scoparia* подобри нивата на оксидативен стрес, намали висцералното затлъстяване, предотврати увреждането на чернодробната структура и нарушенията на когнитивните функции и поведението.

Данните показват, че семената на *Kochia scoparia* биха могли да бъдат полезни в превенцията и допълнителната терапия на социално-значими заболявания, като метаболитен синдром, диабет тип 2, неалкохолна мастна чернодробна болест, тревожно-депресивни състояния и когнитивни промени.

Silvia Gancheva Marinova. *Kochia scoparia* – the health benefits of a “common” plant. Medical University of Varna, 2021, ISBN 978-619-221-333-6

Kochia scoparia is a large annual bush, currently distributed in all parts of the world. In most parts of the world, *kochia* is used as an ornamental plant and a forage, or is accepted a weed. However, it turns out that *Kochia scoparia* has been used for more than 2,000 years in traditional Eastern medicine to alleviate a variety of disorders. The beneficial effects of the plant could be explained with the content of a number of biologically active substances in its fruits and seeds, such as momordin Ic, oleanolic acid, 20-hydroxyecdysone, hydroxytyrosol, morin hydrate, etc. Many *in vitro* and *in vivo* experiments, and several clinical trials, have demonstrated potential health benefits of these substances. Various pharmacological effects have been reported, incl. antioxidant, anti-inflammatory, antidiabetic, antiobesity, antiosteoporotic, neuroprotective, tumoricidal, anabolic, etc. The effects of an extract from *kochia* fruits and seeds are less studied. However, there is data of similar antioxidant, anti-inflammatory, antiobesity and tumoricidal properties. In

traditional folk therapy, medicinal plants are usually used at home in the form of teas and infusions. Therefore, it was of interest to check if the seeds of *Kochia scoparia* would exert the biological effects described for the extracts and the individual substances, when applied in a form of aqueous infusion.

Aiming to evaluate the potential health benefits of *Kochia scoparia* seed infusion, we performed several experiments on male Wistar rats. The first study included young healthy rats. In this experiment, *kochia* infusion demonstrated not only that it is safe for the animals, but also that it exhibits antioxidant and potential antiobesity and antidyslipidemic properties. These results necessitated the conductance of another experiment that included rats subjected to diet-induced metabolic syndrome. The high-fat high-fructose diet, administered to the animals, induced metabolic, behavioral and cognitive alterations. *Kochia scoparia* seed infusion improved oxidative stress, reduced visceral obesity and prevented the liver damage and cognitive-behavior impairment.

Our data show that *Kochia scoparia* seeds could be a useful tool in the prevention and/or adjunctive therapy of socially important diseases, such as metabolic syndrome, type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, anxiety-depressive disorders, and cognitive impairment.

Критерий Г.7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science, Scopus)

Г.7.1. Gancheva S, Zhelyazkova-Savova M. Are Bisphosphonates Associated with Adverse Metabolic and Cognitive Effects? A Study in Intact Rats and Rats Fed High-Fat High-Fructose Diet. *Calcified Tissue International*; 2020; 107(1):41-51. doi: 10.1007/s00223-020-00684-5

Osteocalcin, known as a bone gla protein, is considered a regulator of energy metabolism and behavior in its undercarboxylated form (ucOC). Antiresorptive drugs, such as alendronate, reduce serum level of ucOC.

The purpose of the study was to verify if alendronate might impact on energy metabolism and animal behavior by reducing ucOC level and to find out if the presence of metabolic alterations would further worsen these potential adverse effects.

Four groups of male Wistar rats (12 per group) were used: a control group, a group receiving high-fat high-fructose diet (HFHF), a group treated with alendronate, and a group receiving alendronate and HFHF. Alendronate was administered subcutaneously in a dose of 50 mcg/kg thrice weekly. Study duration was 15 weeks. Animals were tested for locomotion, anxiety and spatial memory. Glucose and insulin tolerance tests evaluated the glucose metabolism. Visceral obesity was assessed by the weight of right retroperitoneal fat pads. Concentration of ucOC was measured in the serum.

Alendronate reduced serum ucOC concentration, increased fasting blood glucose level, and worsened insulin sensitivity. It did not increase visceral adiposity. Fat index was negatively

correlated with ucOC in all animals and in the alendronate-treated rats. Alendronate worsened spatial memory of the animals and ucOC levels correlated positively with their cognitive performance.

Ганчева С, Желязкова-Савова М. Свързани ли са бифосфонатите с развитието на нежелани метаболитни и когнитивни ефекти? Проучване върху итактни плъхове и плъхове, получаващи диета богата на мазнини и фруктоза. *Calcified Tissue International*; 2020; 107(1):41-51. doi: 10.1007/s00223-020-00684-5

През последните години се трупат данни, че остеокалцинът, познат още като костен gla-протеин, изпълнява ролята на регулатор на енергийния метаболизъм и поведението на опитни животни в своята некарбоксилирана форма (ucOC). Антирезорбтивните лекарства, като алендронат, намаляват серумните нива на ucOC.

Целта на изследването беше да изясни дали третирането с алендронат оказва ефекти върху енергийния метаболизъм и поведението на опитните животни чрез намаляване нивата на ucOC и дали наличието на метаболитни отклонения би довело до допълнително влошаване на тези потенциални нежелани ефекти.

Бяха използвани 4 групи мъжки Wistar плъхове (12 животни в група): контролна група, група, получаваща диета богата на мазнини и фруктоза (HFHF), група, третирана с алендронат и група, получаваща алендронат и HFHF диета. Алендронатът беше прилаган подкожно в доза 50 mcg/kg три пъти седмично. Продължителността на експеримента беше 15 седмици. Животните бяха подложени на поведенчески тестове за оценка на двигателната активност, степента на тревожност и пространствената памет. Глюкозният метаболизъм беше оценен чрез глюкозо- и инсулино-толерантен тест. Теглото на дясната ретроперитонеална мастна тъкан беше използвано като показател на висцерално затлъстяване. Концентрацията на ucOC беше измерена в серума.

Третирането с алендронат доведе до намаляване на серумната концентрация на ucOC, повишаване на нивата на кръвна захар на гладно и влошаване на инсулиновата чувствителност. Степента на висцерално затлъстяване не се повлия, но се установи отрицателна връзка между индекса на мастната тъкан и нивата на ucOC при всички животни и при тези третирани с алендронат. Третирането с алендронат влоши и пространствената памет на опитните животни, като нивата на ucOC корелираха положително с представянето на животните в поведенческия тест за памет.

Г.7.2. Gancheva S, Kitanova M, Ghenev P, Zhelyazkova-Savova M. Experimental model of subclinical vitamin K deficiency. *Folia Medica* 2020; 62(2):378-84. doi: 10.3897/folmed.62.e47510

Introduction: Vitamin K (VK) is a co-factor in the post-translational gamma glutamic carboxylation of Gla-proteins. VK-dependent coagulation factors are carboxylated in the liver by VK1.

Osteocalcin and Matrix-Gla protein (MGP) are carboxylated in extrahepatic tissues by VK2. A model of VK deficiency would be suitable for studying extrahepatic Gla-proteins provided that severe bleeding is prevented.

The aim of this work was to adapt an established protocol of vascular calcification by warfarin-induced inactivation of MGP as a calcification inhibitor, in an attempt to create a broader state of subclinical VK deficiency and to verify its safety.

Materials and methods: Two consecutive experiments, each lasting 4 weeks, were required to modify the dosing schedule of warfarin and VK1 and to adapt it to the Wistar rats used. The original high doses of warfarin used initially had to be halved and the protective dose of VK1 to be doubled, in order to avoid treatment-induced hemorrhagic deaths. The second experiment aimed to confirm the efficacy and safety of the modified doses. To verify the VK deficiency, blood vessels were examined histologically for calcium deposits and serum osteocalcin levels were measured.

Results: The original dosing schedule induced VK deficiency, manifested by arterial calcifications and dramatic changes in carboxylated and uncarboxylated osteocalcin. The modified dosing regimen caused similar vascular calcification and no bleeding.

Conclusion: The modified protocol of carefully balanced warfarin and VK1 doses is an effective and safe way to induce subclinical VK deficiency that can be implemented to investigate VK-dependent proteins like osteocalcin.

Ганчева С, Китанова М, Генов П, Желязкова-Савова М. Експериментален модел на субклиничен дефицит на витамин К. *Folia Medica* 2020; 62(2):378-84. doi: 10.3897/folmed.62.e47510

Въведение: Витамин К е ко-фактор на посттранслационното гама-карбоксилиране на глутаминови остатъци в т.нар. gla-протеини. Витамин К-зависимите фактори на кръвосъсирването се карбоксилират в черния дроб от витамин К1. Остеокалцинът и матриксният gla-протеин (MGP) се карбоксилират екстрахепатално от витамин К2. Модел на дефицит на витамин К би бил полезен за изучаването на екстрахепаталните gla-протеини при условие, че осигурява предотвратяване на тежко кървене.

Целта на изследването беше да се създаде ефикасен и безопасен за използваните от нас опитни животни модел на субклиничен дефицит на витамин К чрез адаптиране на вече установен протокол за индукция на съдова калцификация, използващ варфарин за инактивиране на MGP.

Материали и методи: За да се модифицират дозите на варфарин и витамин К1 в използвания протокол, така че той да се адаптира безопасно към използваните от нас Wistar плъхове, се наложи провеждането на два последователни експеримента, всеки с продължителност 4 седмици. Първоначално използваната висока доза варфарин, съответстваща на тази в оригиналния протокол, трябваше да бъде намалени наполовина, а протективната доза на витамин К1 да бъде удвоена, за да се избегнат случаите на летално кървене. Вторият

експеримент имаше за цел да потвърди ефикасността и безопасността на използваните дози. За да се верифицира дефицитът на витамин К, кръвоносните съдове бяха изследвани хистологично за калциеви отлагания, а нивата на двете форми на остеокалцина бяха изследвани в серума.

Резултати: Използваният първоначално оригинален протокол предизвика дефицит на витамин К, проявяващ се с артериална калцификация и значителни промени в нивата на некарбоксилирания и карбоксилирания остеокалцин, но не беше безопасен за опитните животни. Модифицираният дозов режим предизвика подобни промени в съдовете без да има признаци на кървене.

Заклучение: Модифицираният протокол от внимателно балансирани дози варфарин и витамин К1 е ефективен и безопасен метод за предизвикване на субклиничен дефицит на витамин К, който може да се прилага за изучаване на витамин К-зависими протеини като остеокалцин.

Г.7.3. Gancheva S, Tzaneva M, Valcheva-Kuzmanova S, Zhelyazkova-Savova M. Antiobesity, antioxidant and hepatoprotective properties of aqueous infusion of *Kochia scoparia* seeds in rats with diet-induced metabolic syndrome. *Bulgarian Chemical Communications* 2020;52:60–67

Metabolic syndrome (MS) is a disorder of energy homeostasis associated with oxidative stress. *Kochia scoparia* (KS) is used in traditional Chinese medicine to alleviate obesity, dyslipidemia, and other ailments. KS fruits contain triterpenoid and quercetin glycosides with anti-oxidant and anti-inflammatory activities. The seeds of KS are less widely studied.

The aim of this study was to determine the effects of aqueous infusion of KS seeds on energy metabolism and oxidative stress in rats with diet-induced MS.

Fifty male Wistar rats were allocated into 5 groups: a control group, a MS group, and 3 groups of MS rats treated with an aqueous infusion of KS containing 1.5 g, 3 g, and 6 g seeds per 100 ml water (MS+1.5KS, MS+3KS, and MS+6KS, respectively). Control rats received regular rat chow diet, and all MS groups were fed high-fat high-fructose diet. KS-treated animals received the infusions as drinking water. After 12 weeks of dieting and treatment, the energy metabolism was evaluated, liver samples were examined histologically, and oxidative stress was determined by the levels of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS).

Rats from the MS group developed visceral adiposity, dyslipidemia, insulin resistance and TBARS elevation. The histological examination revealed liver steatosis and apoptotic bodies. KS treatment reduced visceral adiposity and improved dyslipidemia. TBARS levels were decreased in a dose-dependent manner. The highest strength of the infusion alleviated the histological liver impairment.

The results demonstrate that the aqueous infusion of KS seeds possess antiobesity, anti-oxidant, and liver protective effects in rats with diet-induced metabolic syndrome.

Ганчева С, Цанева М, Вълчева-Кузманова С, Желязкова-Савова М. Антиобезни, антиоксидантни и хепатопротективни свойства на воден инфуз от семена на *Kochia scoraria* при плъхове с диета-индуциран метаболитен синдром.

Метаболитният синдром е нарушение на енергийния метаболизъм, което се асоциира с повишени нива на оксидативен стрес. *Kochia scoraria* (KS) се използва в традиционната китайска медицина за подобряване на състояния като затлъстяване и дислипидемия. Плодовете на KS съдържат тритерпеноиди и кверцетинови гликозиди с антиоксидантни и противовъзпалителни свойства. Семената на растението са значително по-слабо проучени.

Целта на изследването беше да установи ефектите на водния инфуз от семена на KS върху енергийния метаболизъм и оксидативния стрес при плъхове с диета-индуциран метаболитен синдром.

50 мъжки Wistar плъха бяха разпределени в 5 групи: контролна група, група с метаболитен синдром (MS) и 3 групи MS третиран с воден инфуз от KS, съдържащ 1.5 g, 3 g, и 6 g семена на 100 ml вода (съответно MS+1.5KS, MS+3KS и MS+6KS). Контролните животни приемаха стандартна лабораторна диета, а всички MS групи – диета с високо съдържание на мазнини и фруктоза. Третираните с KS животни получаваха инфузите под формата на питейна вода. Диетата и третирането продължиха 12 седмици, след което беше направена оценка на енергийния метаболизъм, проби чернодробна тъкан бяха изследвани хистологично, а нивото на оксидативен стрес беше определено посредством серумната концентрация на субстанции, реагиращи с тиобарбитурова киселина (TBARS).

Животните от група MS развиха висцерално затлъстяване, дислипидемия, инсулинова резистентност и повишени нива на оксидативен стрес. Хистологичното изследване установи стеатоза и апоптотични телца в чернодробната тъкан. Третирането с KS намали висцералното затлъстяване и подобри дислипидемията. Концентрацията на TBARS се понижи доза-зависимо. Инфузът с най-високо съдържание на семена от KS подобри и чернодробната увреда при хистологичното изследване.

Резултатите показват, че водният инфуз от семена на KS проявява антиобезни, антиоксидантни и хепатопротективни свойства при плъхове с диета-индуциран метаболитен синдром.

Г.7.4. Abtulov M, Zhelyazkova-Savova M, **Gancheva S**, Kuzmanov K, Pavlov D, Kuzmanova V, Kuzmanov A, Salbashian M, Eftimov M, Valcheva-Kuzmanova S. Effects of *Kochia scoraria* on carrageenan-induced paw edema in experimental model of metabolic syndrome. *Bulgarian Chemical Communications* 2020;52:75–77

Metabolic syndrome (MS) is a global health issue affecting a significant part of the world population. Low-grade inflammation is one of the specific features of MS. *Kochia scoraria* is an annual plant used in the traditional Chinese medicine.

The study aimed to examine the effect of an aqueous infusion of *K. scoraria* seeds on the acute carrageenan-induced rat paw inflammation in an experimental model of MS.

Forty male Wistar rats were allocated into four groups: MS, MS+1.5KS, MS+3.0KS and MS+6.0KS, all receiving a high-fat high-fructose diet. The drinking fluid of MS group was 10% fructose in water while the other three groups were drinking 10% fructose in aqueous *K. scoraria* (KS) seeds infusion of different strengths (prepared from 1.5, 3.0 and 6.0 g KS seeds in 100 ml of boiling water, respectively). At the end of the 10 weeks of dietary intervention, carrageenan (1 mg as 0.1 ml solution) was injected in the left hind paw. The paw edema was measured on the 30th, 60th, 120th, 180th, 240th and 300th minute after the injection.

On the 30th minute, *K. scoraria* seeds infusion caused a significant dose-dependent decline in the paw edema. No further effect of the infusion was observed during the next time intervals.

In conclusion, the results from the study showed that the chronic administration of the aqueous *K. scoraria* seeds infusion decreased the carrageenan-induced paw inflammation in rats with metabolic syndrome but the anti-inflammatory effect appeared to be weak and short-lived.

Абтулов М, Желязкова-Савова М, Ганчева С, Кузманов К, Павлов Д, Кузманова В, Кузманов А, Салбашян М, Ефтимов М, Вълчева-Кузманова С. Ефекти на *Kochia scoraria* при карагенан-индуцирано възпаление на лапа в експериментален модел на метаболитен синдром. *Bulgarian Chemical Communications* 2020;52:75–77

Метаболитният синдром (MS) е глобален здравен проблем, засягащ голяма част от световната популация. Нискостепенното възпаление е една от специфичните характеристики на MS. *Kochia scoraria* е едногодишно растение, използвано в традиционната китайска медицина.

Изследването имаше за цел да установи ефектите на воден инфуз от семена на *K. scoraria* върху остро карагенан-индуцирано възпаление на лапа при плъхове с експериментален модел на MS.

40 мъжки Wistar плъха бяха разпределени в 4 групи: MS, MS+1.5KS, MS+3.0KS и MS+6.0KS, всички получаващи диета с високо съдържание на мазнини и фруктоза. Животните от група MS получаваха и 10%-ен разтвор на фруктоза в питейната вода, а от останалите три групи приемаха 10%-на фруктоза, разтворена във водни инфузи от семена на *Kochia scoraria* (KS) с различна сила (получени съответно от 1.5, 3.0 и 6.0 g семена на KS на 100 ml вряща вода). След 10-седмичен прием на диетата животните бяха инжектиране субплантарно с карагенан (1 mg под формата на разтвор с обем 0.1 ml) в лявата задна лапа. Отокът на лапата на опитните животни беше измерван на 30-та, 60-та, 120-та, 180-та, 240-та и 300-на минута след инжектирането.

На 30-тата минута след карагенановата инжекция, инфузът от семена на *K. scoraria* доведе до достоверно доза-зависимо намаляване на отока на лапа. В следващите времеви интервали не се установи подобен ефект на инфуза.

Резултатите от изследването показват, че хроничната употреба на воден инфуз от семена на *K. scovarìa* намалява карагенан-индуцираното възпаление на лапа при плъхове с метаболитен синдром, но изглежда, че противовъзпалителният ефект е слаб и краткотраен.

Г.7.5. Todorova-Nenova K, Zhelyazkova-Savova M, **Gancheva S.** Evaluation of potential drug-drug interactions in psychiatric patients. *European Neuropsychopharmacology* 2020;40(1):S258-S259; doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.09.336

Introduction: Drug-drug interactions are common but avoidable causes for adverse drug reactions (ADRs). Literature sources show that the frequency of potential DDIs (pDDIs) among hospitalised psychiatric patients varies reaching to 64.82%. Moreover psychotropic medications are the reason for approximately 50% of the ADRs in this patient group, many of which can be attributed to pDDIs.

Aims: The study aimed to assess the prevalence of pDDIs among patients with psychiatric disorders by evaluation of patients' hospital records and their discharge medication lists.

Methods: A retrospective review of medication information was conducted for 423 male patients consecutively admitted for a period of 12 months to the acute unit of a university-based psychiatric clinic. Potential DDIs were identified and classified using Lexicomp drug interaction software into groups: X (contraindicated combinations), D (consider therapy modification), C (monitor therapy) and B (no action needed). The fifth group was formed by a small number of not listed interactions. Drug-drug interactions in group X and D were considered as potentially harmful. Approval was obtained by the Ethical Committee of the Medical University of Varna. Statistical analyses were performed using SPSS version 20.0 considering a significance level of $p < 0.05$.

Results: A total of 1404 pDDIs, involving 405 (95.75 %) of the evaluated patients during the hospitalisation period were detected. Out of them 346 (24.64%) were referred to as potentially harmful. Exposed to at least one pDDI from category X were 86 (20.33%) patients and to at least one pDDI from category D - 180 (42.55%) patients. The most common potential risk was the additive sedative effect, involving 547 drug pairs with an average rate of 1.66 per patient. The majority of the drug combinations with potential risk of additive sedative effect included diazepam. QTc prolonging drug combinations constituted the second most common potential risk detected in 182 drug interactions affecting 157 (37.12%) patients during the hospitalisation period. Hospital discharge prescriptions included 631 pDDIs, involving 318 (75.18%) patients ($p < 0.001$). Potentially harmful were considered 144 ($p < 0.001$). Out of all patients at discharge, 51 (12.06%) were exposed to at least one pDDI from category X ($p < 0.001$), and 69 (16.31%), to at least one pDDI from category D ($p < 0.001$). The most common potential risks remained unchanged being detected in significantly fewer patients ($p < 0.001$).

Conclusions: A high rate of pDDIs were detected for our patient sample for the period of the hospital stay and less so at discharge. Although it has been found that pDDIs far outnumber those which lead to clinically significant effects, analysis has shown that the real size of the adversely

affected patients is nevertheless large enough. Together with the careful clinical, physiological and biochemical monitoring of the patients, it is essential to consider the pharmacological features of the administered drugs and select those with the least propensity to interact.

Тодорова-Ненова К, Желязкова-Савова М, Ганчева С. Оценка на потенциалните лекарствени взаимодействия при психиатрични пациенти. *European Neuropsychopharmacology* 2020;40(1):S258-S259; doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.09.336

Въведение: Лекарствените взаимодействия са честа, но предотвратима причина за нежелани лекарствени реакции (НЛР). Литературни източници показват, че честотата на потенциални лекарствени взаимодействия (pDDIs) сред хоспитализирани психиатрични пациенти варира, достигайки до 64.82%. Психотропните медикаменти са причина за около 50% от НЛР в тази група пациенти, като голяма част биха могли да се дължат именно на pDDIs.

Цел: Проучването имаше за цел да определи честотата на pDDIs сред пациентите с психиатрични заболявания посредством оценка на медикаментозната терапия, която са получавали по време на болничния си престой и при тяхното изписване.

Методи: Беше направен ретроспективен преглед на информацията за лекарствената терапия на 423 пациенти от мъжки пол, хоспитализирани в остро психиатрично отделение на университетска болница в период от 12 месеца. Потенциалните DDIs бяха идентифицирани и класифицирани посредством специализиран софтуеър за лекарствени взаимодействия Lexicomp в 4 групи: X (противопоказани комбинации), D (комбинации, налагащи модификация на терапията), C (комбинации, налагащи наблюдение на терапията) и B (комбинации, неизискващи действие). Беше оформена и пета група от малко на брой взаимодействия, които не бяха идентифицирани от софтуеъра. Лекарствените взаимодействия, класифицирани като категория X и D бяха приети за потенциално опасни. Проучването беше одобрено от Етичната комисия към Медицински университет, Варна. Статистическият анализ беше проведен с програмата SPSS 20.0, като достоверност на резултатите се приемаше при $p < 0.05$.

Резултати: Бяха отчетени общо 1404 pDDIs, засягащи 405 (95.75%) пациента по време на техния болничен престой. От тези pDDIs 346 (24.64%) бяха класифицирани като потенциално опасни. Изложени на поне едно лекарствено взаимодействие от категория X бяха 86 (20.33%) пациента, а от категория D – 180 (42.55%) пациента. Най-честият потенциален риск, идентифициран при 547 лекарствени двойки, беше от засилване на седативния ефект на медикаментите. Неговата средна честота беше 1.66 на пациент. Повечето от pDDIs, водещи до потенциално засилване на седативния ефект, включваха диазепам. Вторият по честота потенциален риск, идентифициран при 182 лекарствени взаимодействия и засягащ 157 (37.12%) пациента по време на болничния им престой, беше рискът от удължаване на QT интервала. Анализът на терапията на пациентите при тяхното изписване от болницата откри 631 pDDIs, засягащи 318 (75.18%) пациента ($p < 0.001$). От тях потенциално опасни бяха 144 ($p < 0.001$). При изписване 51 (12.06%) пациента бяха изложени на поне едно pDDI от категория X ($p < 0.001$), а 69 (16.31%) пациента – от категория D

($p < 0.001$). Най-честият потенциален риск беше същият, но засягаше значително по-малък брой пациенти ($p < 0.001$).

Заклучение: Честотата на идентифицираните pDDIs сред нашите пациенти беше по-висока по време на техния престой в болницата в сравнение с тази при изписването им. Честотата на общо установените pDDIs надхвърля значително тази на взаимодействията, които водят до клинично значими нежелани ефекти. Въпреки това броят на реално засегнатите пациенти, изложени на лекарствени взаимодействия, е твърде висок. Изключително важно е, едновременно с клиничното, физиологичното и биохимичното наблюдение на пациентите, да бъдат вземани предвид и фармакологичните характеристики на медикаментите и да бъдат предпочитани тези, които проявяват най-слаба склонност към взаимодействия.

Г.7.6. Marinov V, Tzaneva M, Zhelyazkova-Savova M, **Gancheva S**, Valcheva-Kuzmanova S. Effects of gallic acid in a rat model of inflammatory bowel disease induced by trinitrobenzenesulfonic acid. *Bulgarian Chemical Communications* 2019;51:22–28

Inflammatory bowel disease is a group of chronic disorders of the colon and small intestine. Trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)-induced experimental colitis is a commonly used model to investigate its pathogenesis. Gallic acid (GA) is a naturally occurring phenolic acid, possessing promising antioxidant and anti-inflammatory properties.

The aim of the study was to evaluate the effects of GA in a TNBS-induced rat colitis model.

Male Wistar rats were divided in 5 experimental groups: control and TNBS, receiving distilled water, and three groups treated respectively with GA at doses of 20, 40, and 80 mg/kg orally for 8 days. The treatment started 24 hours after the induction of colitis that was achieved by rectal administration of TNBS to all groups except for the control one. The body weight and stool consistency were monitored. The severity of colitis was evaluated by macroscopic and histopathological examination. Oxidative stress was assessed in rat serum.

The results showed that GA decreased the weight loss and diarrhea severity. The macroscopic signs of TNBS-induced colitis were ameliorated. The necrotic area, colon weight, adhesions to adjacent organs, and the wall thickening did not differ significantly in GA groups compared to the control. The histopathological results showed some improvement in all GA groups regarding the epithelium injury and inflammatory cell infiltration score. The markers of oxidative stress were reduced in GA-treated groups.

In conclusion, GA decreased the TNBS-induced damage in the experimental model of colitis. The beneficial effect of GA might be related to its antioxidant, anti-inflammatory and astringent properties.

Маринов В, Цанева М, Желязкова-Савова М, **Ганчева С**, Вълчева-Кузманова С. Ефекти на галовата киселина в модел на възпалително чревно заболяване индуцирано от

тринитробензенсулфонова киселина при плъхове. *Bulgarian Chemical Communications* 2019;51:22–28

Възпалителните чревни заболявания са група от хронични болести на дебелото черво и тънките черва. Индуцираният от тринитробензенсулфонова киселина (TNBS) експериментален колит е често използван модел за изследване на тяхната патогенеза. Галовата киселина (GA) е природна фенолна киселина, притежаваща обещаващи антиоксидантни и противовъзпалителни свойства.

Целта на изследването беше да установи ефектите на GA върху TNBS-индуциран модел на колит при плъхове.

Мъжки Wistar плъхове бяха разпределени в 5 експериментални групи: контролна и TNBS, получаващи дестилирана вода, и три групи третиран с GA в доза съответно 20, 40 и 80 mg/kg, приемана перорално в продължение на 8 дни. Третирането започна 24 часа след индуцирането на колита, което беше постигнато посредством ректално приложение на TNBS на животните от всички групи с изключение на контролната. Телесното тегло и консистенцията на изпражненията бяха наблюдавани ежедневно. В края на експеримента тежестта на колита беше определена посредством макроскопска оценка на пораженията и хистопатологично изследване. Нивото на оксидативен стрес беше определено в серума на опитните животни.

Третирането с GA намали загубата на телесно тегло на опитните животни, както и тежестта на диарията. Макроскопските показатели, оценяващи тежестта на TNBS-индуцирания колит, бяха подобрили. Размерът на некротичната зона, теглото на колона, срастванията към прилежащи органи, както и задебеляването на чревната стена в групите, третирани с GA, не се различаваха достоверно от тези в контролната група. Хистопатологичното изследване показва известно подобрене във всички групи, получаващи GA, по отношение на епителната увреда и възпалителната инфилтрация. Показателите на оксидативен стрес бяха намалени в третираните с GA групи.

В заключение, GA намали TNBS-индуцираната увреда в експериментален модел на колит. Благоприятните ефекти на GA биха могли да се дължат на нейната антиоксидантна, противовъзпалителна и адстрингентна активност.

Г.7.7. Gancheva S, Birnbaum L, Albatz L, Zhelyazkova-Savova M. Warfarin increases undercarboxylated osteocalcin levels and improves diet-induced metabolic alterations in rats. *British Journal of Pharmacology* 2019;176(16):3001-3002

Background and Purpose: Osteocalcin is a vitamin K-dependent protein synthesized by osteoblasts and released in the circulation during bone resorption in its undercarboxylated form (ucOC). Experimental studies on mice have shown that it regulates energy homeostasis. Warfarin as a vitamin K antagonist impairs the carboxylation reaction, thus increasing the level of ucOC. In our study, we aimed to check whether the pharmacologically induced elevation of ucOC would improve energy homeostasis in rats subjected to high-fat high-fructose diet.

Experimental Approach: Male Wistar rats were divided into three groups: a control group (C, n = 12), a metabolic syndrome group (MS, n = 12), and an MS group treated with warfarin (MS + W/K1, n = 13). Rats from group C received regular rat chow, and rats from group MS and MS + W/K1 were fed high-fat high-fructose diet to develop metabolic syndrome. Rats from group MS + W/K1 were treated daily with warfarin dissolved in saline (150 mg/kg) to increase ucOC levels and vitamin K1 dissolved in sunflower oil (22.5 mg/kg) to prevent bleeding. Rats from group C and MS received the corresponding solvents. Drugs and solvents were given by oral gavage. The duration of the experiment was 11 weeks. At the end of the study, fasting blood sugar levels were measured and a glucose tolerance test (GTT) was performed. AUCs were calculated. After sacrifice, unilateral retroperitoneal fat pads were removed and weighed to determine fat index as a measure of visceral adiposity. HDL-cholesterol and ucOC were measured in serum. Two groups were compared by Student's t test; data are presented as mean \pm SEM.

Key Results: The rats from the MS group developed metabolic syndrome with elevated fasting blood glucose compared to the control group (6.44 ± 0.15 vs. 6.00 ± 0.13 mmol/L, $P = .0352$, $n = 23$), glucose tolerance was impaired (AUC from GTT: $1,238 \pm 67.69$ vs. $1,007 \pm 66.77$ mmol*min/L, $P = .0434$, $n = 24$), fat index was increased (11.22 ± 1.2 vs. 8.21 ± 0.66 , $P = .0434$, $n = 23$), HDL-cholesterol was reduced (1.12 ± 0.06 vs. 1.38 ± 0.07 mmol/L, $P = .008$, $n = 23$). Warfarin increased ucOC levels more than fourfold (220.6 ± 32.59 ng/ml in MS + W/K1 group vs. 47.75 ± 3.05 ng/ml in the MS group, $P < .0001$, $n = 25$) and alleviated metabolic parameters. The fasting blood glucose was reduced (5.82 ± 0.14 vs. 6.44 ± 0.15 mmol/L, $P = .0063$, $n = 25$), glucose tolerance was improved (1058 ± 44.76 vs. 1238 ± 67.69 mmol*min/L, $P = .0321$, $n = 25$), and HDL-cholesterol was increased (1.3 ± 0.06 vs. 1.12 ± 0.06 mmol/L, $P = .0309$, $n = 24$).

Conclusions and Implications: Warfarin prevented the development of metabolic syndrome in rats receiving a high-fat high-fructose diet. These effects could have been caused by the elevation of undercarboxylated osteocalcin.

Ганчева С, Бирнбаум Л, Албац Л, Желязкова-Савова М. Варфарин повишава нивата на некарбосилирания остеокалцин и подобрява диета-индуцирани метаболитни нарушения при плъхове. *British Journal of Pharmacology* 2019;176(16):3001-3002

Въведение и цел: Остеокалцинът е витамин К-зависим протеин, синтезиран от остеобластите, който се освобождава в циркулацията по време на костната резорбция в своята некарбосилирана форма (ucOC). Според експериментални проучвания, провеждани върху мишки, той регулира енергийния метаболизъм. Варфаринът, като антагонист на витамин К, нарушава реакцията на карбосилиране и така увеличава нивата на ucOC. Целта на нашето проучване беше да разберем дали фармакологичното повишаване на нивата на ucOC би подобрило показателите на енергийния метаболизъм при плъхове, получаващи диета богата на мазнини и фруктоза.

Експериментален дизайн: Мъжки Wistar плъхове бяха разпределени в три групи: контролна група (C, n=12), група с метаболитен синдром (MS, n = 12) и MS група, третирана с варфарин (MS + W/K1, n = 13). Животните от група C получаваха стандартна лабораторна диета, а

тези от групи MS и MS + W/K1 – диета с високо съдържание на мазнини и фруктоза с цел индукция на метаболитен синдром. Животните от група MS + W/K1 бяха третираны ежедневно с варфарин, разтворен във физиологичен разтвор (150 mg/kg) с цел повишаване нивата на ucOC и витамин K1, разтворен в слънчогледово олио (22.5 mg/kg) с цел предотвратяване на кръвене. Животните от групи C и MS получаваха съответните разтворители. Лекарствата и разтворителите бяха прилагани перорално с помощта на орогастрална сонда. Продължителността на опита беше 11 седмици. В края на експеримента беше измерена кръвната захар на гладно и беше проведен глюкозо-толерантен тест (GTT). Площта под кривата (AUC) от теста беше калкулирана. След евтаназията на опитните животни ретроперитонеалната мастна тъкан беше отпрепарирана едностранно и претеглена за определяне на индекса на мастната тъкан, използван за оценка на висцералното затлъстяване. HDL-холестерола и ucOC бяха измерени в серума. Всеки 2 групи бяха сравнявани посредством Student's t тест; данните са представени като средна стойност ± SEM.

Ключови резултати: Животните от група MS развиха метаболитен синдром с повишени стойности на кръвна захар на гладно в сравнение с контролната група (6.44 ± 0.15 vs. 6.00 ± 0.13 mmol/L, $P = .0352$, $n = 23$), нарушен глюкозен толеранс (AUC от GTT: $1,238 \pm 67.69$ vs. $1,007 \pm 66.77$ mmol*min/L, $P = .0434$, $n = 24$), повишен индекс на мастната тъкан (11.22 ± 1.2 vs. 8.21 ± 0.66 , $P = .0434$, $n = 23$) и намален HDL-холестерол (1.12 ± 0.06 vs. 1.38 ± 0.07 mmol/L, $P = .008$, $n = 23$). Третирането с варфарин повише нивата на ucOC повече от 4 пъти (220.6 ± 32.59 ng/ml в група MS + W/K1 vs. 47.75 ± 3.05 ng/ml в група MS, $P < .0001$, $n = 25$) и подобри метаболитните показатели. Нивата на кръвна захар на гладно бяха намалени (5.82 ± 0.14 vs. 6.44 ± 0.15 mmol/L, $P = .0063$, $n = 25$), глюкозния толеранс беше подобрен (1058 ± 44.76 vs. 1238 ± 67.69 mmol*min/L, $P = .0321$, $n = 25$), а HDL-холестеролът – повишен (1.3 ± 0.06 vs. 1.12 ± 0.06 mmol/L, $P = .0309$, $n = 24$).

Заклучение: Третирането с варфарин предотврати развитието на метаболитен синдром при плъхове, получаващи диета богата на мазнини и фруктоза. Благоприятните ефекти биха могли да се обяснят с повишаването нивата на некарбоксилирания остеокалцин.

Г.7.8. Zhelyazkova-Savova M, **Gancheva S**, Albatz L, Birnbaum L. Warfarin attenuates diet-induced behavioral and cognitive alterations in rats: effects of osteocalcin, blood glucose or both? *British Journal of Pharmacology* 2019;176(16):3024-3025

Background and Purpose: Osteocalcin, a vitamin K-dependent protein from bones, has been described in mice as a hormone released in its undercarboxylated form (ucOC) to regulate energy metabolism. In addition, ucOC has been shown to favourably affect anxiety, depression, and memory. The aim of this study was to investigate the effects of warfarin, a vitamin K antagonist, on behavioural and cognitive functions of rats subjected to high-fat high-fructose (HFHF) diet.

Experimental Approach: Male Wistar rats were divided into three groups: a control group (C), a metabolic syndrome group (MS), and an MS group treated with warfarin (MS + W/K1). Vitamin K1 was given simultaneously with warfarin to prevent bleeding. After 11 weeks of dieting and

treatment, fasting blood glucose (BGL) was measured and behavioural tests were performed to evaluate anxiety (social interaction test [SIT]), depression (forced swimming test [FST]), and spatial memory (place recognition test [PRT]). After euthanasia, blood was taken for serum ELISA ucOC determination. Student's t test was used to compare two groups; data are presented as mean \pm SEM (n animals). Correlation analysis was used to test associations between variables.

Key Results: MS rats developed hyperglycaemia and warfarin normalized it. Warfarin treatment prevented the HFHF diet-induced behavioural and memory alterations and caused a significant increase in ucOC levels relative to the MS group. BGL correlated with social interaction (Pearson $r = -.4945$, $P = .0120$) and cognitive performance (Pearson $r = -.4481$, $P = .0281$). ucOC correlated with anxiety (Pearson $r = .4840$, $P = .0358$) and memory measures (Pearson $r = -.5364$, $P = .0264$). Depression scores were significantly associated with BGL only (Pearson $r = .4526$, $P = .0344$).

Conclusions and Implications: Warfarin reduced BGL in rats with diet-induced MS, presumably through increased ucOC levels. Concurrently, warfarin improved behavioural and cognitive deteriorations associated with MS. While the reduction in anxiety and memory impairment might be attributed to both the increased serum ucOC and the correspondingly decreased blood sugar, the reduction of HFHF diet-induced depression by warfarin seems to be determined primarily by the resulting lowering of BGL.

Желязкова-Савова М, Ганчева С, Албац Л, Бирнбаум Л. Варфарин подобрява диетиндуцирани поведенчески и когнитивни нарушения при плъхове: ефекти на остеокалцин, кръвната захар или на двете? *British Journal of Pharmacology* 2019;176(16):3024-3025

Въведение и цел: Остеокалцинът, костният витамин К-зависим протеин, при мишки се описва като хормон, отделящ се в своята некарбоксилирана форма (ucOC) като регулатор на енергийния метаболизъм. Освен това има данни, че ucOC повлиява благоприятно състояния на тревожност и депресия, както и паметта. Целта на изследването беше да установи ефектите на варфарин, като антагонист на витамин К, върху поведението и когнитивните функции на плъхове, получаващи диета с високо съдържание на мазнини и фруктоза (HFHF).

Експериментален дизайн: Мъжки Wistar плъхове бяха разделени на 3 групи: контролна група (C), група с метаболитен синдром (MS) и MS група, третирана с варфарин (MS + W/K1). Витамин К1 беше прилаган едновременно с варфарин за предотвратяване на кръвене. След 11-седмично приложение на диетата и третирането беше измерена кръвната захар на гладно (BGL) и бяха проведени поведенчески тестове за оценка на тревожност (тест на социално взаимодействие [SIT]), депресивно поведение (тест за принудително плуване [FST]) и на пространствената памет (тест за разпознаване на позиция [PRT]). След евтаназирането на опитните животни бяха взети кръвни проби за ELISA определяне нивата на ucOC в серума. Групите бяха сравнявани по 2 посредством Student's t тест. С цел откриване на връзка между 2 показателя беше проведен и корелационен анализ.

Ключови резултати: Животните от група MS развиха хипергликемия, която беше нормализирана от варфарина. Третирането с варфарин предотврати индуцираните от HFHF диетата поведенчески и паметови нарушения и доведе до значително повишаване на усОС спрямо MS групата. Откриха се корелации между BGL с времето на социално взаимодействие в SIT (Pearson $r = -.4945$, $P = .0120$) и с представянето на животните в PRT (Pearson $r = -.4481$, $P = .0281$). УсОС също корелираше с тревожността (Pearson $r = .4840$, $P = .0358$) и показателя за пространствена памет (Pearson $r = -.5364$, $P = .0264$). Степента на депресивно-подобно поведение беше асоциирана единствено с BGL (Pearson $r = .4526$, $P = .0344$).

Заключение: Третирането с варфарин намали BGL при животните с диета-индуциран метаболитен синдром, вероятно чрез увеличаване нивата на усОС. Освен това третирането с варфарин подобри поведенческите и когнитивни нарушения, асоциирани с метаболитния синдром. Подобряването на тревожността и когнитивните функции вероятно се дължи както на повишаването на усОС, така и на намаляването на BGL, докато това на HFHF-индуцираното депресивно поведение изглежда зависимо единствено от редуцирането на кръвната захар.

Г.7.9. Zhelyazkova-Savova M, **Gancheva S**, Galunska B, Gerova D. Vitamin K: the new faces of an old friend – a role in bone and vascular health. *Biomedical Reviews*; 2017;28:70-90

There is an exciting research expansion on the novel roles of vitamin K in the last decades. Subclinical deficiency in vitamin K is believed to be widely spread, possibly contributing to age-related diseases. This review is focused on the effects of vitamin K on the skeleton and blood vessels, where it could be potentially useful in the prevention and treatment of osteoporosis and vascular calcification, both having a significant health impact in the society. The types (K1 and K2), nature and sources of vitamin K are reviewed as well as the mechanisms of action underlying their effects. Gamma-glutamic carboxylation of several vitamin K dependent proteins (VKDP), including clotting factors, is the primary mode of action of vitamin K, leading to activation of proteins with specific functions. Priority was given to those VKDP that are involved in maintaining bone and vascular health. Other recently identified cellular transduction pathways through which vitamin K acts are also outlined. Experimental in vivo data confirming the expected beneficial effects of vitamin K on bones and blood vessels have paved the way for clinical studies. So far, the evidence from clinical experience with vitamin K supplementation is promising, but still insufficient to recommend routine use of vitamin K as a preventive agent. Several prospective randomized controlled clinical studies currently in progress are expected to give more clearcut results allowing the routine use of vitamin K as a reliable, cheap and safe medication in the prevention of bone loss and vascular calcification.

Желязкова-Савова М, **Ганчева С**, Галунска Б, Герова Д. Витамин К: новите лица на един стар приятел – значение за костното и съдово здраве. *Biomedical Reviews*; 2017;28:70-90

През последните десетилетия се трупат множество вълнуващи разкрития за новите роли на витамин К. Оказва се, че субклиничният дефицит на витамин К е широко разпространен и

вероятно е свързан с развитието на т.нар. „болести на стареенето“. Този литературен обзор е фокусиран върху ефектите на витамин К върху костната система и кръвоносните съдове. Витамин К би могъл да бъде полезен в превенцията и терапията на остеопорозата и съдовата калцификация – нарушения с голямо здравно значение за обществото. Обзорът разглежда видовете витамин К (К1 и К2), тяхната природа и източници, както и механизмите на действие, обуславящи ефектите им. Основният механизъм на действие на витамин К е гама-карбоксилирането на няколко витамин К-зависими протеина, включително фактори на кръвосъсирването, в резултат на което те се активират и са в състояние да изпълняват специфичните си функции, като този обзор разглежда приоритетно тези от тях, които имат отношение към костното и съдово здраве. Отбелязани са и някои наскоро идентифицирани вътреклетъчни сигнални пътища, чрез които витамин К оказва ефекти. Очакваните благоприятни ефекти на витамина върху костите и съдовете се потвърждават *in vivo* от експериментални проувания, които проправят пътя за провеждане на клинични изследвания. На този етап данните от клиничните проучвания, разглеждащи ефектите на суплементация с витамин К, макар и обещаващи, са все още недостатъчни да се препоръча рутинната му употреба с цел превенция. Няколко проспективни рандомизирани контролирани клинични проучвания са в прогрес и се очаква да внесат повече яснота относно рутинната употреба на витамин К като надежден, евтин и безопасен медикамент за предотвратяване на костна загуба и съдова калцификация.

Г.7.10. Zhelyazkova-Savova M, **Gancheva S**, Sirakova V. Potential statin-drug interactions: prevalence and clinical significance. Springer Plus 2014;3:168. doi: 10.1186/2193-1801-3-168

Background: Statins are cholesterol-lowering drugs widely used for cardiovascular prevention. Although safe when used alone, in combination with other drugs the likelihood of adverse drug reactions increases significantly. The exposure of the Bulgarian population to coprescriptions leading to potential statin-drug interactions is currently unknown.

Objective: The aim of this study was to investigate the incidence of coprescriptions involving statins and to compare the exposure of outpatients and inpatients to potential statin-drug interactions.

Setting: A cardiology clinic of the teaching University hospital in Varna, Bulgaria.

Method: This observational retrospective study examined the medical records of hospitalized patients prescribed a statin in combination with potentially interacting drugs. Patients who entered the hospital with a statin coprescription (considered outpatients) were compared with those coprescribed a statin at discharge from hospital (considered inpatients). Potentially interacting drugs included inhibitors and inducers of cytochrome P450 (CYP) enzymes and drugs of narrow safety margin (coumarin anticoagulants, digitalis).

Main outcome measure: The proportion of patients exposed to statin coprescriptions with potentially interacting drugs at hospital admission and discharge. Secondary outcome measures: laboratory evidence supporting possible statin-drug interactions.

Results: Out of 1641 hospitalized patients examined, 572 were prescribed a statin, either at hospital admission or discharge. Simvastatin was most commonly prescribed and simvastatin-drug coprescription predominated, especially at discharge. The exposure to all potential statin-drug interactions was similar at hospital admission (26.1%) and discharge (24.4%), as was the exposure to statin combinations with CYP inhibitors, 6.4% and 4%, correspondingly. Overall, more coprescriptions were generated, than were eliminated by hospital physicians. Amiodarone was the CYP inhibitor most frequently coprescribed. Of all interacting drugs acenocoumarol was the most commonly found, the proportions of statin-acenocoumarol coprescriptions being roughly the same at hospital entry (11.5%) and discharge (12.4%). In 7 patients out of 69 exposed to the combination, INR was found to be higher than 3, indicating a risk of over-anticoagulation.

Conclusions: Potential statin-drug interactions are common. Although they do not differ between outpatient and inpatient settings, new hazardous coprescriptions are more frequently generated in hospital. Caution is required when acenocoumarol is coprescribed with statins, especially simvastatin.

Желязкова-Савова М, Ганчева С, Сиракова В. Потенциални лекарствени взаимодействия на статини: честота и клинично значение. Springer Plus 2014;3:168. doi: 10.1186/2193-1801-3-168

Въведение: Статините са холестерол-понижаващи лекарства, използвани широко за сърдечно-съдова превенция. Въпреки че са безопасни, когато са използват самостоятелно, при комбиниране с други лекарства вероятността от развитие на нежелани лекарствени реакции се повишава значително. Към настоящия момент експозицията на българската популация на комбинирано приложение на статини, водещо до потенциални лекарствени взаимодействия, е неизвестна.

Цел: Целта на проучването беше да установи честотата на лекарствени комбинации с участието на статини и да сравни експозицията на пациентите в и извън болницата на потенциални лекарствени взаимодействия, включващи статини.

Място на провеждане: Кардиологична клиника към университетска болница във Варна, България.

Метод: По време на това обсервационно ретроспективно изследване бяха проучени медицинските досиета на хоспитализирани пациенти, на които е бил предписан статин в комбинация с потенциално взаимодействащи лекарства, като се направи и сравнение между пациентите, които са постъпили в болницата с вече предписана комбинация със статин и тези, на които такава е назначена по време на болничния престой. В групата на потенциално взаимодействащите със статини лекарства бяха включени инхибиторите и индукторите на цитохром Р450 (СУР) ензимите, както и лекарствата с тясна терапевтична ширина (кумаринови антикоагуланти, сърдечни гликозиди).

Основен измерван параметър: процентът пациенти, изложени на комбинирана терапия, включваща статин и потенциално взаимодействащо със статин лекарство при прием и

изписване от болничното заведение. Допълнително измервани параметри: лабораторни показатели, индикиращи възможно лекарствено взаимодействие с участието на статин.

Резултати: От общо 1641 хоспитализирани пациента, участващи в проучването, 572 получаваха статин или при прием в болничното заведение, или при изписването им от него, като най-често предписваният статин беше симвастатин. Съответно това беше и статинът, включен в най-много лекарствени комбинации, особено при изписване от болничното заведение. Честотата на всички потенциални лекарствени взаимодействия с участието на статини беше приблизително еднаква при прием в болницата (26.1%) и при изписване от нея (24.4%). Същото се отнася и за честотата на комбинираната терапия на статини с СУР инхибитори, която беше съответно 6.4% и 4%. Като цяло, по време на болничния престой повече потенциално опасни лекарствени взаимодействия с участието на статини бяха генерирани отколкото елиминирани. СУР инхибиторът, най-често прилаган едновременно със статин, беше амиодарон. От всички потенциално взаимодействащи със статини лекарства най-често беше предписван аценокумарол, като честотата на комбинацията статин-аценокумарол при прием и изписване от болницата беше приблизително еднаква (съответно 11.5% и 12.4%). При 7 от общо 69-те пациенти, изложени на тази комбинация, стойността на INR беше по-висока от 3.

Заклучение: Потенциалните лекарствени взаимодействия с участието на статини са чести. Макар че липсва съществена разлика между честотата на тези взаимодействия в и извън болнична обстановка, трябва да се отчете, че нови потенциално опасни лекарствени комбинации се генерират по време на болничния престой. Допълнително внимание трябва да се обръща в случаите, когато аценокумарол се комбинира със статин, особено със симвастатин.

Критерий Г.8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове

Г.8.1. Gancheva S, Marinova E, Kanazirev B, Boyadzhieva M, Zhelyazkova-Savova M. Levels of carboxylated and undercarboxylated osteocalcin in patients with type 2 diabetes. Scripta Scientifica Medica 2020;52(4):14-19

Introduction: Osteocalcin (OC) is a bone-derived protein that undergoes vitamin K-dependent carboxylation. The undercarboxylated form of the protein (ucOC) is released in the circulation during the process of bone resorption. Experimental studies on mice and rats have revealed that ucOC is involved in the regulation of energy homeostasis, linking in this way the bone, pancreas, and adipose tissue metabolism. Experimental studies suggest no hormonal role for the carboxylated form (cOC) of the protein.

Aim: In the study we aimed to examine the levels of OC in its carboxylated and undercarboxylated form in patients with type 2 diabetes and control subjects, and to compare the vitamin K status between the two groups.

Materials and methods: The present cross-sectional study involved a sample of 46 adults type 2 diabetes patients and a control group of 19 individuals. The carboxylated and undercarboxylated forms of OC were measured in serum by using highly sensitive sandwich-type enzyme immunoassay kits. Vitamin K status was evaluated by the ratio ucOC/cOC. Student's two-tailed unpaired t-test was used to compare the groups.

Results: UcOC and cOC serum levels were significantly lower in patients with type 2 diabetes compared to controls. We found no difference in the vitamin K status between the groups.

Conclusion: Our results show that OC might be involved in the regulation of carbohydrate metabolism. In humans, it appears that the carboxylation state might not be essential for the hormonal role of the protein as in mice and rats.

Ганчева С, Маринова Е, Каназирев Б, Бояджиева М, Желязкова-Савова М. Нива на карбоксилиран и некарбоксилиран остеокалцин при пациенти с диабет тип 2. *Scripta Scientifica Medica* 2020;52(4):14-19

Въведение: Остеокалцинът (OC) е синтезиращ се в костите протеин, подлежащ на витамин К-зависимо карбоксилиране. Некарбоксилираната форма на протеина (ucOC) се освобождава в циркулацията по време на костната резорбция. Опитни постановки върху мишки и плъхове показват, че ucOC е въввлечен в регулацията на енергийния метаболизъм, като свързва костната тъкан с панкреаса и мастната тъкан. Според тези експериментални проувания карбоксилираната форма на протеина (cOC) е лишена от хормонална активност.

Цел: В това проучване си поставихме за цел да установим какви са нивата на OC в неговата карбоксилирана и некарбоксилирана форма при пациенти с диабет тип 2 и здрави контроли, както и да сравним статуса на витамин К в двете групи.

Материали и методи: Това срезово проучване беше проведено върху 46 пациента с диабет тип 2 и контролна група от 19 индивида. Карбоксилираната и некарбоксилираната форма на OC бяха определени в серума чрез високочувствителен ензимно-свързан имуносорбентен анализ. Статусът на витамин К беше оценен посредством отношението ucOC/cOC. Групите бяха сравнявани чрез Student's t тест.

Резултати: В групата с диабет тип 2 серумните нива на ucOC и cOC бяха достоверно по-ниски отколкото в контролната група. Не се установи разлика във витамин К статуса между двете групи.

Заклучение: Нашите резултати показват, че OC вероятно е въввлечен в регулацията на въглехидратния метаболизъм. Изглежда, че при хора степента на карбоксилиране на протеина не е толкова съществена за осъществяването на хормоналната му роля, както е при гризачите.

Г.8.2. Zhelyazkova-Savova M, Todorova-Nenova K, **Gancheva S**, Karadjova D. Evaluation of potential drug-drug interactions in psychiatric patients: a pilot study. Scripta Scientifica Medica 2018;50(3):13-19

Introduction: Drug-drug interactions (DDIs) are common but avoidable causes for adverse drug reactions.

Aim: This pilot study aimed to assess the prevalence of potential DDIs (pDDIs) among patients with psychiatric disorders by evaluation of patients' hospital records and their discharge medication lists.

Materials and methods: A retrospective review of medication information was conducted for 47 male patients consecutively admitted for a period of one month to the acute unit of a university-based psychiatric clinic. Potential DDIs were checked with Medscape drug interaction checker and standard references on drug interactions, and were classified as major, moderate, or minor according to their severity. The statistical analysis included: Chi-square test, Student's t-test, and correlation analysis.

Results: For the duration of the hospitalization a total of 121 interacting drug pairs were detected, potentially capable of inducing DDIs (2.57 per patient). Out of all the patients 44 (94%) were exposed to at least one pDDI and 7 (15%) to at least one serious pDDI. The most common potential risk was the additive sedative effect, involving 58 drug pairs with an average rate of 1.23 per patient. QTc prolonging drug combinations were found in 11 (23%) patients, drug combinations with potential risk of hematologic toxicity in 10 (21%) patients and such with potential risk of hepatic/metabolic toxicity in 9 (19%). CYP-mediated pDDIs were identified in 8 (17%) patients. At hospital discharge fewer pDDIs per patient (1.13) were detected.

Conclusion: A high prevalence of pDDIs among the psychiatric inpatients was recorded. Caution is warranted to limit the exposure of the patients to pDDIs.

Желязкова-Савова М, Тодорова-Ненова К, **Ганчева С**, Караджова Д. Оценка на потенциални лекарствени взаимодействия при психиатрични пациенти: пилотно проучване. Scripta Scientifica Medica 2018;50(3):13-19

Въведение: Лекарствените взаимодействия са честа, но предотвратима причина за почвата на нежелани лекарствени реакции.

Цел: Това пилотно проучване имаше за цел да установи честотата на потенциални лекарствени взаимодействия сред пациентите с психиатрични заболявания посредством оценка на медицинската документация по време на болничния им престой и при изписването им.

Материали и методи: Ретроспективно беше прегледана медицинската информация, засягаща терапията на 47 пациента от мъжки пол, приети в остро психиатрично отделение на университетска болница за период от 1 месец. Потенциалните лекарствени взаимодействия бяха идентифицирани посредством Medscape drug interaction checker и на

базата на стандартна литературна информация и бяха класифицирани като значими, умерени и маловажни според сериозността им. Проведеният статистически анализ включваше Хи-квадрат тест, Student's t тест и корелационен анализ.

Резултати: За проучвания период по време на вътрболничното лечение на пациентите бяха установени общо 121 двойки медикаменти с потенциалната възможност да взаимодействат (2.57 на пациент). От всеки 47 пациента, 44 на брой (94%) бяха изложени на поне едно потенциално лекарствено взаимодействие, като при 7 пациента (15%) се установи поне 1 взаимодействие, класифицирано като значимо. Най-честият потенциален риск, идентифициран при 58 лекарствени двойки, със средна честота 1.23 на пациент, беше от засилване на седативния ефект на медикаментите. Лекарствени комбинации, потенциално водещи до удължаване на QT интервала, бяха установени при 11 (23%) пациента, такива с потенциален риск от хематологични усложнения – при 10 (21%) пациента, а от чернодробна/метаболична токсичност – при 9 (19%). При 8 пациента (17%) бяха идентифицирани потенциални лекарствени взаимодействия, свързани с промяна активността на CYP ензимите. При изписване на пациентите от болничното заведение бяха установени по-малко потенциални взаимодействия (1.13 на пациент).

Заключение: Пилотното проучване установи висока честота на потенциални лекарствени взаимодействия сред хоспитализираните пациенти с психиатрични заболявания и е необходимо допълнително внимание за тяхното максимално ограничаване.

Г.8.3. Gancheva S, Miladinova E, Nikolaeva D, Lukanov R, Panteleimonova S, Zhelyazkova-Savova M. Warfarin tends to improve carbohydrate metabolism in young healthy rats. Collection of articles from the National Scientific Conference “15 Years of Pharmacy in Medical University – Plovdiv” 2018: 124-129

Background. Osteocalcin is a vitamin K-dependent protein, typical for bones. During bone resorption, it is decarboxylated and secreted in the circulation. The uncarboxylated form of the protein stimulates insulin secretion and increases insulin sensitivity. Warfarin impairs the carboxylation reaction thus increasing the level of uncarboxylated osteocalcin.

Aim. We aimed to establish whether warfarin affects energy metabolism in young healthy rats.

Materials and methods. 20 male Wistar rats were divided in 2 groups: experimental, treated with warfarin to increase the uncarboxylated osteocalcin and vitamin K1 to prevent bleeding, and a control group receiving the solvents. After 4 weeks of treatment, the energy metabolism was evaluated.

Results. The final body weight of warfarin treated rats was reduced and the blood sugar level was borderline reduced. The insulin tolerance test demonstrated higher insulin sensitivity.

Conclusion. Warfarin treatment increased insulin sensitivity in young healthy rats. This effect could have been caused by elevation of uncarboxylated osteocalcin

Ганчева С, Миладинова Е, Николаева Д, Луканов Р. Пантелеймонова С, Желязкова-Савова М. Варфарин подобрява въглехидратния метаболизъм при млади здрави плъхове. Collection of articles from the National Scientific Conference “15 Years of Pharmacy in Medical University – Plovdiv” 2018: 124-129

Въведение: Osteocalcinът е витамин К-зависим протеин, характерен за костната тъкан. По време на процеса на костна резорбция той се декарбоксилира и секретира в системното кръвообращение. Некарбоксилираната форма на протеина стимулира инсулиновата секреция и увеличава инсулиновата чувствителност. Варфарин блокира реакцията на карбоксилиране, при което увеличава нивата на некарбоксилирания osteocalcin.

Цел: Целта на изследването беше да установи дали варфарин повлиява енергийния метаболизъм на млади здрави плъхове.

Материали и методи: 20 мъжки Wistar плъха бяха разпределени в 2 групи: експериментална, която беше третирана с варфарин с цел увеличаване нивата на некарбоксилирания osteocalcin и витамин К1 с цел предотвратяване на кървене, и контролна, която получаваше съответните разтворители. Енергийният метаболизъм беше оценен след 4-седмично третиране.

Резултати: Крайното телесно тегло на третираните с варфарин животни беше по-ниско в сравнение с нетретираните, а кръвната захар нива бяха понижени с гранична достоверност. Инсулин-толерантният тест показва подобрена инсулинова чувствителност.

Заключение: Третирането с варфарин повиши инсулиновата чувствителност на млади здрави плъхове. Този ефект би могъл да се обясни с повишаването на нивата на некарбоксилирания osteocalcin.

Г.8.4. Marinov V, Zhelyazkova-Savova M, **Gancheva S**, Valcheva-Kuzmanova S. Macroscopic and functional evaluation of the effects of eugenol in a TNBS-induced rat colitis model. Collection of articles from the National Scientific Conference “15 Years of Pharmacy in Medical University – Plovdiv” 2018: 99-105

Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of inflammatory conditions of the colon and small intestine. Crohn's disease and ulcerative colitis are the principal types of IBD. Trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS)-induced experimental colitis in animals is a commonly used model to investigate the pathogenesis of IBD. Eugenol is a natural phenolic compound possessing promising antioxidant and anti-inflammatory properties.

The aim of this study was to evaluate the effect of eugenol (Eug) in a TNBS-induced rat colitis model using criteria for macroscopic scoring of colonic damage.

Male Wistar rats (250-350 g) were divided into 6 experimental groups, each of 10 rats: Control, TNBS, TNBS+Eug1, TNBS+Eug5, TNBS+Eug25 and TNBS+Eug125. Eugenol or the solvent (sunflower oil) were applied orally using an orogastric cannula. Groups Control and TNBS were treated with sunflower oil (10 ml/kg). Groups TNBS+Eug1, TNBS+Eug5, TNBS+Eug25 and

TNBS+Eug125 were treated with Eug at doses of 1 mg/kg, 5 mg/kg, 25 mg/kg and 125 mg/kg dissolved in sunflower oil to a total volume of 10 ml/kg. There was a pretreatment for 6 days. Then the colitis was induced by TNBS (10 mg dissolved in 0.25 ml of 50% ethanol) applied in the colon by a soft cannula at a depth of 8 cm from the anus. Control rats received 0.25 ml of 50% ethanol. The oral treatment of the animals was resumed 24 hours after the induction of colitis and lasted 8 days. The severity of diarrhea and presence of blood in stools were evaluated. On the 10th day after colitis induction, the severity of colitis was evaluated using macroscopic criteria: colon length, weight (rectum plus part of the colon with a total length of 10 cm from the anus), wall thickening, adhesions, obstructions and area of necrosis.

The results showed that TNBS increased the diarrhea score ($p < 0.001$ vs. Control) on days 1 and 2 after colitis induction. It caused a significant increase of the weight of rectum plus part of the colon (10 cm from the anus) ($p < 0.01$ vs. Control) as well as a significant increase of the necrotic area ($p < 0.001$ vs. Control), the adhesions score ($p < 0.001$ vs. Control) and the obstruction ($p < 0.05$ vs. Control). Eug at the dose of 125 mg/kg reduced the diarrhea score on days 1 and 2 ($p < 0.05$ vs. TNBS control) and at the dose of 5 mg/kg reduced the weight of rectum plus part of the colon (10 cm from the anus) ($p < 0.05$ vs. TNBS).

In conclusion, Eug slightly decreased the TNBS-induced damage in the experimental model of colitis. The effect of Eug in this experiment might be the result of its antioxidant and anti-inflammatory properties

Маринов В, Желязкова-Савова М, **Ганчева С**, Вълчева-Кузманова С. Макроскопска и функционална оценка на ефектите на евгенол в TNBS-индуциран модел на колит при плъхове. Collection of articles from the National Scientific Conference “15 Years of Pharmacy in Medical University – Plovdiv” 2018: 99-105

Възпалителните чревни заболявания (IBD) са група болести, засягащи колона и тънките черва, като болестта на Крон и улцерозният колит са двете им най-чести форми. Често използван модел за изучаване на патогенезата на IBD в експериментални условия е колит, индуциран от тринитробензенсулфонова киселина (TNBS). Евгенолът е природно фенолно съединение, притежаващо обещаващи антиоксидантни и противовъзпалителни свойства.

Целта на изследването беше да установи ефекта на евгенол (Eug) в TNBS-индуциран модел на колит при плъхове посредством макроскопска оценка на чревната увреда.

Мъжки Wistar плъхове (250-350 g) бяха разпределени в 6 експериментални групи по 10 животни във всяка: контролна, TNBS, TNBS+Eug1, TNBS+Eug5, TNBS+Eug25 и TNBS+Eug125. Евгенолът или неговият разтворител (слънчогледово олио) бяха прилагани перорално с помощта на орогаstralна сонда. Контролната и TNBS групите получаваха слънчогледово олио (10 ml/kg), а групи TNBS+Eug1, TNBS+Eug5, TNBS+Eug25 и TNBS+Eug125 – евгенол, разтворен в слънчогледово олио, в доза съответно 1 mg/kg, 5 mg/kg, 25 mg/kg и 125 mg/kg в обем от 10ml/kg. Животните бяха претретираны в продължение на 6 дена, след което беше индуциран колит чрез TNBS (10 mg, разтворени в

0.25 ml 50%-ен етанол), приложен в колона с помощта на мека сонда на дълбочина 8 cm от ануса. Животните от контролната група получиха 0.25 ml 50%-ен етанол. Оралното третиране на животните беше възстановено 24 часа след индукцията на колита и продължи 8 дни. Беше оценена тежестта на диарията и наличието на кръв в изпражненията. На 10-ия ден от индукцията на колита тежестта му беше оценена посредством макроскопски критерии: дължина на колона, тегло на ректума плюс част от колона с обща дължина 10 cm от ануса, задебеляване на чревната стена, сраствания, обструкции и некротична площ.

Резултатите показаха, че приложението на TNBS влошава тежестта на диарията ($p < 0.001$ vs. контрола) на 1-ия и 2-ия ден след индукцията на колита. TNBS доведе до достоверно повишаване на теглото на ректума плюс част от колона (10 cm от ануса) ($p < 0.01$ vs. контрола), както и до увеличаване размера на некротичната площ ($p < 0.001$ vs. контрола), срастванията ($p < 0.05$ vs. контрола) и обструкциите ($p < 0.05$ vs. контрола). Евгенолът в доза 125 mg/kg намали тежестта на диарията на 1-ия и 2-ия ден след индукцията ($p < 0.05$ vs. група TNBS), а в доза 5 mg/kg намали теглото на ректума плюс част от колона (10 cm от ануса) ($p < 0.05$ vs. група TNBS).

Заключението е, че евгенолът леко намали тежестта на TNBS-индуцираната увреда в експерименталния модел на колит. Тези ефекти биха могли да се дължат на неговите антиоксидантни и противовъзпалителни свойства.

Г.8.5. Kitanova M, Popov H, **Gancheva S**, Zhelyazkova-Savova M, Galunska B, Ghenev P. Effects of vitamin K on liver steatosis and pancreatic lipomatosis in experimental model of metabolic syndrome. *Trakia Journal of Sciences* 2016;14(4):351-355

Purpose: Recently new roles for vitamin K, different from that in coagulation, have been proposed, including prevention of cardiometabolic diseases. It was the aim of the present work to evaluate the impact of vitamin K treatment on the changes in liver and pancreas of rats with experimentally induced metabolic syndrome.

Methods: Four groups of rats were used, as follows: one control group fed regular rat chow; one group fed high fat, high fructose (HFHF) diet for 12 weeks to induce a metabolic syndrome (MS) and two groups with MS treated with vitamin K1 and K2 respectively. At the end of the experiment, liver tissue and pancreas were dissected out for morphological examination.

Results: All groups of rats fed HFHF diet expressed liver histological changes consistent with steatosis. These alterations were more pronounced in the groups treated with vitamin K2 and K1. The pancreatic tissue of the HFHF fed animals showed similar degree of lipomatosis irrespective of treatment.

Conclusions: In rats with diet-induced MS, treatment with vitamin K1 and K2 did not produce the expected morphological evidence of improvement, even tended to aggravate the liver changes. These results disagreed with other effects of vitamin K that were established.

Китанова М, Попов Х, **Ганчева С**, Желязкова-Савова М, Галунска Б, Генев П. Ефекти на витамин К при чернодробна стеатоза и панкреатична липоматоза в експериментален модел на метаболитен синдром. *Trakia Journal of Sciences* 2016;14(4):351-355

Цел: В последните години се описват нови роли на витамин К, различни от значението му за коагулацията, включително превенция на кардиометаболитни заболявания. Целта на изследването беше да оцени ефекта на витамин К върху чернодробните и панкреатични изменения при плъхове с експериментално индуциран метаболитен синдром.

Методи: Използвахме 4 групи животни: една контролна, получаваща стандартна лабораторна диета, една група, получаваща диета с високо съдържание на мазнини и фруктоза (HFHF) в продължение на 12 седмици с цел индукция на метаболитен синдром (MS), и две групи с MS, третирани съответно с витамин К1 и К2. В края на експеримента черния дроб и панкреаса бяха отпрепарирани за морфологично изследване.

Резултати: Всички групи, получаващи HFHF диета, развиха хистологични чернодробни изменения, съответстващи на стеатоза. Промените бяха по-силно изразени в групите третирани с витамин К1 и К2. Панкреатичната тъкан на животните, получаващи HFHF диета, беше със сходна степен на липоматоза независимо от третирането.

Заклучение: При плъхове с диета-индуциран метаболитен синдром витамин К1 и К2 не доведоха до очакваното морфологично подобрене, като даже се установи тенденция към влошаване на чернодробните промени. Тези резултати противоречат на други установени ефекти на витамин К.

Г.8.6. Valcheva-Kuzmanova S, Eftimov M, **Gancheva S**. Drug interactions with grapefruit juice. *Bulletin of the Medical Institute after G. Mehrabyan* 2010;6:127-139.

Grapefruit is rich in flavonoids, which have beneficial effects on many chronic diseases, such as cancer and cardiovascular disease. However, the potential health benefits of grapefruit are overshadowed by the possible risk of interactions between drugs and grapefruit and grapefruit juice. Many drugs interacting with grapefruit juice are known in different drug classes, such as HMG-CoA reductase inhibitors, calcium antagonists, benzodiazepines, and immunosuppressants. Currently known mechanisms of interaction include the inhibition of cytochrome P450 as a major mechanism, but potential interactions with P-glycoprotein and organic anion transporters have also been reported. This review is designed to provide a comprehensive summary of human clinical trials performed in the area of grapefruit drug interactions and to point out possible underlying mechanisms of these interactions.

Вълчева-Кузманова С, Ефтимов М, **Ганчева С**. Лекарствени взаимодействия със сок от грейпфрут. *Bulletin of the Medical Institute after G. Mehrabyan* 2010;6:127-139.

Грейпфрутът е богат на флавоноиди, които оказват благоприятни ефекти при много хронични заболявания, вкл. злокачествени и сърдечно-съдови. Потенциалните здравни

ползи на грейпфрута обаче се засенчват от възможен риск от взаимодействия между него и неговия сок и лекарства. Известни са множество взаимодействия на сока от грейпфрут с лекарства от различни класове, като инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, калциевите антагонисти, бензодиазепините и имunosупресорите. Известните до момента механизми на взаимодействие включват основно инхибиция на цитохром P450, но са докладвани и взаимодействия с P-гликопротеина и органичните анионни транспортери. Този литературен обзор цели да осигури изчерпателно резюме на проведените клинични проучвания в областта на взаимодействията на лекарства с грейпфрут и да посочи възможните механизми, стоящи в тяхната основа.

Пълнотекстови публикации в научни списания и сборници, извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „доцент“

1. Abtulov M, Kuzmanova V, Kuzmanov A, Todorov S, Pavlov D, Kuzmanov K, Todorova M, Eftimov M, **Gancheva S**, Zhelyazkova-Savova M, Valcheva-Kuzmanova S. Effect of Aronia melanocarpa fruit juice on carrageenan-induced paw edema in metabolic syndrome rats. Scripta Scientifica Medica 2021; Online first

Introduction: Chronic, low-grade inflammation plays a critical role in the pathogenesis of the metabolic syndrome (MS). Aronia melanocarpa fruits are rich in biologically active compounds – polyphenols, which possess a variety of health benefits including an anti-inflammatory effect.

Aim: The aim of this article is to evaluate the effect of polyphenol-rich Aronia melanocarpa fruit juice (AMFJ) on carrageenan-induced acute inflammation in rats with diet-induced MS.

Materials and methods: Forty male Wistar rats were included in the experiment. They were allocated into 4 groups: MS, MS+AMFJ2.5, MS+AMFJ5, and MS+AMFJ10, all receiving high-fat high-fructose diet and 10% fructose in the drinking water for 10 weeks. The MS group served as a control and was treated daily with distilled water orally, while the other groups received AMFJ at doses of 2.5 mL/kg, 5 mL/kg, and 10 mL/kg, respectively. At the end of the experiment, carrageenan was injected in the left hind paw in order to induce acute inflammation. Paw edema was evaluated with plethysmometer on the 30th min and 1st, 2nd, 3rd, 4th, and 5th hour after the injection.

Results: In the MS group, the carrageenan-induced paw edema increased gradually with time reaching the highest value on the 5th hour. A decrease throughout the whole 5-hour period was observed in groups treated with AMFJ, the effect being most pronounced and statistically significant in MS+AMFJ5 group on the 2nd and 3rd hour.

Conclusion: Aronia melanocarpa fruit juice treatment in rats with MS resulted in a decrease in the carrageenan-induced paw inflammation. The anti-inflammatory effect might be attributed to the polyphenols in AMFJ.

Абтулов М, Кузманова В, Кузманов А, Тодоров С, Павлов Д, Кузманов К, Тодорова М, Ефтимов М, **Ганчева С**, Желязкова-Савова М, Вълчева-Кузманова С. Ефекти на плодов сок от *Aronia melanocarpa* върху карагенан-индуциран оток на лапа при плъхове с метаболитен синдром. *Scripta Scientifica Medica* 2021; Online first

Въведение: Хроничното нискостепенно възпаление играе ключова роля в патогенезата на метаболитния синдром (MS). Плодовете на *Aronia melanocarpa* са богати на биологично-активни вещества – полифеноли, притежаващи редица благоприятни за здравето ефекти, вкл. противовъзпалителен.

Цел: Целта на изследването беше да оцени ефектите на богатия на полифеноли плодов сок от *Aronia melanocarpa* (AMFJ) върху карагенан-индуцирано остро възпаление при плъхове с диета-индуциран MS.

Материали и методи: Експериментът беше проведен върху 40 мъжки Wistar плъха, които бяха разпределени в 4 групи: MS, MS+AMFJ2.5, MS+AMFJ5 и MS+AMFJ10, всички получаващи диета богата на мазнини и фруктоза и 10%-на фруктоза в питейната вода за 10 седмици. Група MS, служеща за контрола, получаваше ежедневно дестилирана вода перорално, докато останалите групи бяха третираны с AMFJ в дози съответно 2.5 mL/kg, 5 mL/kg и 10 mL/kg. В края на експеримента беше инжектиран карагенан в лявата предна лапа с цел индуциране на остро възпаление. Отокът на лапата беше измерван с плетизмометър на 30-тата минута и на 1-ия, 2-ия, 3-ия, 4-ия и 5-ия час след инжектирането.

Резултати: В група MS карагенан-индуцирания оток на лапата се засили постепенно с времето и достигна своя максимум на 5-ия час. По време на целия 5-часов интервал групите, получаващи AMFJ бяха с по-слабо изразен оток, като ефектът беше най-силно проявен и статистически достоверен в група MS+AMFJ5 на 2-ия и 3-ия час.

Заключение: Третирането на плъхове с метаболитен синдром с плодов сок от *Aronia melanocarpa* доведе до намаляване на карагенан-индуцираното възпаление на лапа. Противовъзпалителният ефект би могъл да се обясни с наличието на полифеноли в AMFJ.

2. Rafailova E, **Gancheva S**, Moneva K, Todorova M, Eftimov M, Reyzov M, Zhelyazkova-Savova M, Valcheva-Kuzmanova S. Effect of anethole on liver aminotransferases in rats with dietary induced metabolic syndrome. *Proceedings of National Conference with International Participation Natural Sciences* 2- 4 October 2020 Shumen; 2020: 50-4

Metabolic syndrome (MS) is a global health care problem characterized generally by abnormal obesity, insulin resistance, and hypertension. MS increases the risk of atherosclerotic cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). ALT (alanine aminotransferase) and AST (aspartate aminotransferase) are

reliable determinants of liver function. Anethole is an aromatic compound naturally occurring in the essential oils of anise and fennel.

The current study aimed to assess the serum levels of AST and ALT in rats with dietary induced MS treated with anethole in increasing concentrations.

Male Wistar rats were allocated into 5 groups (n=10 per group): groups MS, MS+62.5A, MS+125A, MS+250A were receiving a high fat high fructose (HFHF) diet, and the control group (C) – a standard laboratory diet and tap water. Groups MS+62.5A, MS+125A, and MS+250A were treated orally with oily solution of anethole at doses 62.5 mg/kg, 125mg/kg, and 250 mg/kg, respectively. Groups C and MS received the solvent sunflower oil. The duration of treatment was 10 weeks.

The results showed that anethole treatment caused an elevation of serum levels of liver aminotransferases: AST was elevated in group MS+62.5A compared to MS, and ALT – in groups MS+125A and MS+250A compared MS and C.

The conclusion of the current study is that anethole might worsen liver function in dietary induced MS in rats.

Рафаилова Е, **Ганчева С**, Монева К, Годорова М, Ефтимов М, Рейзов М, Желязкова-Савова М, Вълчева-Кузманова С. Ефекти на анетол върху чернодробните аминотрансферази при плъхове с диета-индуциран метаболитен синдром. Proceedings of National Conference with International Participation Natural Sciences 2- 4 October 2020 Shumen; 2020: 50-4

Метаболитният синдром (MS) е глобален здравен проблем, характеризиращ се принципно с висцерално затлъстяване, инсулинова резистентност и хипертония. MS увеличава риска от атеросклеротична сърдечно-съдова болест, диабет тип 2, хронична бъбречна недостатъчност и неалкохолна чернодробна мастна болест (NAFLD). ALT (аланин аминотрансфераза) и AST (аспартат аминотрансфераза) са надеждни детерминанти на чернодробната функция. Анетолът е ароматно съединение, природно откриващо се в етеричните масла на анасона и копъра.

Това изследване имаше за цел да определи нивата на AST и ALT при плъхове с диета-индуциран MS, третирани с анетол в нарастващи концентрации.

Мъжки Wistar плъхове бяха разпределени в 5 групи (n=10 в група): групи MS, MS+62.5A, MS+125A, MS+250A, получаващи диета с високо съдържание на мазнини и фруктоза (HFHF), и контролна група (C), получаваща стандартна лабораторна диета и питейна вода. Групи MS+62.5A, MS+125A и MS+250A бяха третирани перорално с маслен разтвор на анетол в доза съответно 62.5 mg/kg, 125mg/kg и 250 mg/kg. Групи C и MS получаваха разтворителя – слънчогледово олио. Продължителността на третирането беше 10 седмици.

Третирането с анетол доведе до повишаване на серумните стойности на чернодробните аминотрансферази: AST беше повишена в група MS+62.5A в сравнение с MS, а ALT – в групи MS+125A и MS+250A в сравнение с MS и C.

Заклучението от това изследване е, че анетолът може да влоши чернодробната функция при плъхове с диета-индуциран метаболитен синдром.

3. **Gancheva S**, Eftimov M, Galunska B, Scekcic J, Yakov B, Zhelyazkova-Savova M. Alpha-tocopherol and MDA levels in women with spontaneous abortion and normal pregnancy. *Jurnal Medical Brasovean* 2009;3:39-42.

There is growing evidence on the role of oxidative stress in different conditions of pathological pregnancy.

The aim of the present study was to evaluate serum alpha-tocopherol (TP) as an indicator of the antioxidant defense and malondialdehyde (MDA) as a marker of lipid peroxidation in women with spontaneous abortion.

The study comprised two groups: 14 women with spontaneous abortion (m.l. I-III) and 18 pregnant women having their normal pregnancy terminated (controls). MDA and TP were assayed in blood serum spectrophotometrically and by HPLC, respectively.

A significant increase in MDA levels was found in women with spontaneous abortion. This is in agreement with the supposedly enhanced lipid peroxidation, which may contribute to early pregnancy loss. No significant difference in levels of TP was found between the studied groups. It is possible that vitamin E alone is not a reliable marker of the antioxidant potential of the organism in the case of spontaneous abortion.

Ганчева С, Ефтимов М, Галунска Б, Шчекич Й, Яков Б, Желязкова-Савова М. Нива на алфа-токоферол и MDA при жени със спонтанен аборт и нормална бременност. *Jurnal Medical Brasovean* 2009;3:39-42.

Налице са нарастващ брой доказателства за ролята на оксидативния стрес при различни форми на патологична бременност.

Целта на изследването беше да определи серумния алфа-токоферол (TP), като маркер на антиоксидантната защита, и малондиалдехид (MDA), като маркер на липидната пероксидация при жени със спонтанен аборт.

Изследването включваше две групи участници: 14 жени със спонтанен аборт (I – III л.м.) и 18 жени с преустановена нормална бременност (контроли). MDA и TP бяха определени в кръвен серум съответно спектрофотометрично и посредством HPLC.

При жените със спонтанен аборт се установи достоверно повишаване на нивата на MDA, Този резултат е в съгласие с предполагаемо засилената липидна пероксидация, която може да допринесе за спонтанно ранно прекъсване на бременността. Не се установи достоверна разлика в нивата на TP между групите. Вероятно витамин Е, като самостоятелен показател, не е надежден маркер за антиоксидантния потенциал на организма в случай на спонтанен аборт.