

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ

НА ГЛ. АС. НАДЯ ВАСИЛЕВА АГОВА, ДОКТОР

представени за участие в конкурс за заемане на академична длъжност

„доцент“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт,

професионално направление 7.3 Фармация,

факултет „Фармация“,

Медицински университет - Варна

(съгласно обява в Държавен вестник 7 от 23.01.2024г.)

I. ВКЛЮЧЕНИ В СПРАВКА ПО ОБРАЗЕЦ, ДОКАЗВАЩА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МИНИМАЛНИТЕ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЗАЕМАНЕ НА АКАДЕМИЧНА ДЛЪЖНОСТ „ДОЦЕНТ“, СЪГЛАСНО ЗРАСРБ

Критерий А

ПОКАЗАТЕЛ 1. Дисертационен труд за присъждане на ОНС "доктор" – 1 брой;

Критерий В

ПОКАЗАТЕЛ 3. Публикуван хабилитационен труд – монография – 1 брой;

Критерий Г

ПОКАЗАТЕЛ 7. Публикации в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация – 6 броя;

Критерий Г

ПОКАЗАТЕЛ 8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове – 18 броя;

I. ВКЛЮЧЕНИ В СПРАВКА ПО ОБРАЗЕЦ, ДОКАЗВАЩА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МИНИМАЛНИТЕ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЗАЕМАНЕ НА АКАДЕМИЧНА ДЛЪЖНОСТ „ДОЦЕНТ“, СЪГЛАСНО ЗРАСРБ

КРИТЕРИЙ А

ПОКАЗАТЕЛ 1. ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОНС "ДОКТОР"

- 1. Надя Агова – „Получаване и охарактеризиране на бексаротенови производни с потенциална биологична активност“ - Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” по научна специалност „Фармацевтична химия“**

Дисертационният труд представя разработването на триетапен синтетичен метод за получаване на хидрази-хидразонов производни на антинеопластичния препарат бексаротен, с помощта на който са получени един нов хидразид и пет нови хидразона.

В труда са разработени специфични методи за провеждане на структурно охарактеризирани - ИЧ-спектроскопия, ¹H-ЯМР-анализ и масспектрометрия. Разработен и валидиран е бърз, прецизен и точен HPLC метод за идентифициране на бексаротен и неговите производни самостоятелно и в смеси.

Приложен е теоретичен модел за оценка на потенциалната метаболитна активност на бексаротен и неговите новосинтезирани производни. Установено е, че при два от теоретичните метаболита на бексаротен съществува възможност за свързване с протеини чрез образуване на шифови бази поради наличието на карбонилен функционал в структурата им. Изследваните бексаротенови производни показват потенциал за свързване с ДНК и протеини, което е възможно да бъде причина за генериране на токсични ефекти.

В хода на изследването е използван симулатор на дермален метаболизъм, като получените данни при всички новосинтезирани бексаротенови производни показват отрицателен резултат за наличие на такъв.

Проведена е оценка на антиоксидантния потенциал на новополучените бексаротенови производни посредством три различни подхода – способност за електронен пренос – ABTS-тест, пренос на водороден атом-DPPH-тест, както и по електрохимичен път. Получените данни показва липса на антиоксидантна активност, което се дължи най-вероятно на специфичните структурни особености в новополучените производни.

На база на проведената работа и приложението на описаните методи са получени следните научноприложни приноси.

Разработен е триетапен синтетичен подход за синтез на нови бексаротенови производни.

Приложен е новоразработен и валидиран HPLC метод за определяне на бексаротен и негови производни самостоятелно и в смеси.

Проведено е структурно охарактеризиране на новосинтезираните съединения посредством ИЧ-спектроскопия, ¹H-ЯМР-анализ и Масспектрометрия.

С помощта на теоретични подходи успешно са идентифицирани възможностите за метаболитно активиране на бексаротен, неговите метаболити и производни, включително е определена и възможността за получаване на дермални метаболити.

Експериментално е оценена радикал свързващата активност и способността за електронен пренос чрез адаптирани подходи, както и по електрохимичен път.

The dissertation presents the development of a three-stage synthetic method for obtaining hydrazide-hydrazone products of the antineoplastic drug bexarotene. This method helped obtain one new hydrazide and five new hydrazones.

The work has developed specific methods for carrying out structurally characterized - IR-spectroscopy, ¹H NMR analysis, and mass spectrometry. A rapid, precise, and accurate HPLC method for the identification of bexarotene and its derivatives alone and in mixtures was developed and validated.

A theoretical model was applied to evaluate the potential metabolic activity of bexarotene and its newly synthesized derivatives. Two of the theoretical metabolites of bexarotene were found to be capable of binding to proteins through the formation of Schiff bases due to the presence of a carbonyl functional in their structure. The investigated bexarotene derivatives show a potential for binding to DNA and proteins, which may be the cause of generating toxic effects.

The study used a simulator of dermal metabolism, and the data obtained for all newly synthesized bexarotene derivatives showed a negative result for the presence of such.

The antioxidant potential of the newly obtained bexarotene derivatives was evaluated using three approaches - electron transfer ability - ABTS-test, hydrogen atom transfer-DPPH-test, and electrochemically. The obtained data showed a lack of antioxidant activity, most likely due to the specific structural features in the newly obtained derivatives.

Based on the work carried out and the application of the described methods, the following scientific and applied contributions were obtained.

A three-step synthetic approach was developed for the synthesis of new bexarotene derivatives.

A newly developed and validated HPLC method was applied to determine bexarotene and its derivatives alone and in mixtures.

The newly synthesized compounds were characterized structurally using IR Spectroscopy, ¹H-NMR analysis, and Mass Spectrometry.

Using theoretical approaches, the possibilities for metabolic activation of bexarotene, its metabolites, and derivatives have been successfully identified, including the possibility of obtaining dermal metabolites.

The radical scavenging activity and electron transfer ability were experimentally evaluated by adapted approaches and electrochemically.

КРИТЕРИЙ В

ПОКАЗАТЕЛ 3. ПУБЛИКУВАН ХАБИЛИТАЦИОНЕН ТРУД – МОНОГРАФИЯ

1. Светлана Георгиева, Надя Агова - „Систематичен преглед на свойствата и действието на хранителни добавки. Безопасност и качество“

Представеният монографичен труд разглежда най-често използваните хранителни добавки на пазара, описва връзките и взаимодействията между основните витамини и минерали, съдържащи се в хранителните добавки, индивидуалните особености при употребата на хранителни добавки, както и потенциалните ползи и рискове при употребата на хранителни добавки самостоятелно и в комбинация с различни лекарствени продукти. Монографията е фокусирана върху рационалността и приложението на хранителните добавки като продукти с ефект върху човешкото здраве.

Монграфията разглежда основното предназначение на хранителните добавки, а именно да коригират хранителни дефицити, да поддържат адекватен прием на определени вещества или да подпомагат специфични физиологични процеси в организма. Достъпността и разнообразието на хранителни добавки в аптеките често ги прави предпочитани пред разнообразния хранителен режим, който е недостъпен или не съответства на забързаното ежедневие на съвременния човек.

Осъществен е и задълбочен преглед на нормативната база, дефинираща употребата на хранителни добавки и засягаща наличието на забранени вещества и замърсители в хранителните добавки, касаеща както европейското законодателство, така и нормативното регулиране на хранителните добавки в Република България и в Русия.

Разгледани са тенденциите на пазара на хранителни добавки. Изследвани са нагласите на потребителите относно приема на хранителни добавки, като в допълнение е извършват анализ на хранителното поведение и навици на студенти в Русия и България в контекста на COVID-19.

Хранителните добавки са повече от просто добавка към диетата и се явяват задължителна част от съвременния здравословен начин на живот. Също така продължителната употреба на хранителни добавки изисква от потребителите да проявяват внимание и разбиране при избора на конкретен продукт от множеството на пазара. В този контекст изборът на хранителна добавка следва да бъде основан на информирано решение и консултация със здравен специалист относно безопасността, ефикасността и качеството на продукта. Внимателния и информиран избор може да бъде ключов за постигане на оптимално здраве.

На тази база е очертана необходимост от по-добро разбиране на ролята на хранителните добавки. То може да бъде постигнато посредством разработване на информационни програми, въвеждане на допълнителни курсове и семинари. Необходимо е да се акцентира върху важността на хранителното поведение и хранителните навици.

The presented monographic work examines the most commonly used nutritional supplements on the market, describes the relationships and interactions between the main vitamins and minerals contained in nutritional supplements, the individual characteristics of nutritional supplement use, and the potential benefits and risks of using nutritional supplements alone and in combination with various medicinal products. The monograph is focused on the rationality and application of nutritional supplements as products with an effect on human health.

The monograph examines the main purpose of nutritional supplements, namely to correct nutritional deficiencies, to maintain an adequate intake of certain substances, or to support specific physiological processes in the body. The accessibility and variety of food supplements in pharmacies often make them preferable to a varied diet that is unavailable or does not correspond to the hectic daily life of the modern person.

An in-depth review of the legal framework defining the use of nutritional supplements and affecting the presence of prohibited substances and pollutants in nutritional supplements was carried out, concerning both European legislation and the regulatory regulation of nutritional supplements in the Republic of Bulgaria and in Russia.

Trends in the nutritional supplements market are reviewed. The attitudes of consumers regarding the intake of nutritional supplements were investigated, and in addition, the nutritional behavior and habits of students in Russia and Bulgaria in the context of COVID-19 were analyzed.

Nutritional supplements are more than just a supplement to the diet and are an essential part of the modern healthy lifestyle. Also, the long-term use of nutritional supplements requires consumers to exercise care and understanding when choosing a particular product from the multitude on the market. In this context, the choice of dietary supplement should be based on an informed decision and consultation with a health professional regarding the safety, efficacy, and quality of the product. Careful and informed choices can be key to achieving optimal health.

On this basis, a need for a better understanding of the role of nutritional supplements is outlined. It can be achieved by developing information programs, introducing additional courses and seminars. It is necessary to emphasize the importance of eating behavior and eating habits.

КРИТЕРИЙ Г

ПОКАЗАТЕЛ 7. ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ ИЗДАНИЯ, РЕФЕРИРАНИ И ИНДЕКСИРАНИ В СВЕТОВНОИЗВЕСТНИ БАЗИ ДАННИ С НАУЧНА ИНФОРМАЦИЯ

- 1. N.Agova, S. Georgieva, St. Stoeva, S. Stamova, J. Mitkov – „HPLC method for analyzing new compounds – analogs of an antineoplastic drug „**
Bulgarian Chemical Communications, Volume 52, Issue A (pp. 09-16) 2020 DOI: 10.34049/bcc.52.A.271 9

Abstract: Over the past decade, there has been a significant scientific knowledge increment in the field of oncology. Thus, the interest in discovering of new drugs and therapeutic approaches with a potential in oncology has risen. Recently, the group of synthetic retinoids is used in oncology. The third generation retinoid Bexarotene is used in the treatment of various types of cancer, for instance cutaneous T-cell lymphoma, breast cancer, advanced lung cancer, Kaposi sarcoma, prostate cancer, and other. In literature, analyses of Bexarotene include thin-layer chromatography. Moreover, gas chromatography-mass spectrometry has been used to determine the compound and its metabolites. In our previous work, we synthesized a structural analog of Bexarotene. The purpose of the present work is to describe the development and validation of a HPLC method for the analysis of the new compound.

Резюме: През последното десетилетие се наблюдава значително нарастване на научните познания в областта на онкологията. Това провокира интереса към откриване

на нови лекарства и терапевтични подходи с потенциал за приложение в онкологията. Все по-често съединения, от групата на синтетичните ретиноиди намиат приложение в онкологията. Пример за това е Bexarotene - третото поколение ретиноид, използван при лечението на различни видове рак, включително Т-клетъчен лимфом, рак на гърдата, напреднал стадий на рак на белия дроб, сарком на Капоши, рак на простатата и други. Провеждането на тънкослойна хроматография при анализ на бексаротен е един от най-често описваните в литературата подходи. Освен това, за определяне на съединението и неговите метаболити се използва и газова хроматография с масспектрометрия. В предишна наша разработка успешно синтезирахме структурен аналог на бексаротен. Целта на настоящата работа е да опише разработването и валидирането на HPLC метод за анализ на новото съединение.

2. Y. K. Koleva, S. F. Georgieva, N. V. Agova – „**Probable skin metabolic activity of third-generation retinoids and newly synthesized derivatives of bexarotene**“ – *Bulgarian Chemical Communications, Volume 52, Issue A (pp. 80-86) 2020 DOI: 10.34049/bcc.52.A. 310*

Abstract: Synthetic third-generation retinoids (bexarotene, adapalene, tazarotene, temarotene and mofarotene) can activate retinoid X receptors (RXR), which determines their various effects in the body. However, safety profile of both structures of the third-generation retinoids and their metabolites are not yet fully understood. The aim of this work is to examine the probable skin metabolic activity of third-generation retinoids (bexarotene, adapalene, tazarotene, temarotene and mofarotene) and of five newly synthesized derivatives of bexarotene, as well as to predict the protein and DNA binding of their metabolites by OECD (Q)SAR Application Toolbox. The data analysis of skin metabolic prediction of some retinoids of third generation shows that only adapalene and tazarotene have metabolic activation in the skin (adapalene – 2 metabolites and tazarotene – 4 metabolites). They have no DNA binding but two of them have the ability to bind to proteins by Michael-type nucleophilic addition. The five newly synthesized derivatives of bexarotene have no metabolic activation in the skin.

Резюме: Синтетичните ретиноиди от трето поколение (бексаротен, адапален, тазаротен, темаротен и мофаротен) могат да активират ретиноидните X рецептори (RXR), което определя различните им ефекти в организма. Въпреки това, профилът на безопасност на ретиноидите от трето поколение и техните метаболити все още не е напълно изяснен. Целта на настоящата работа е да се изследва вероятната кожна метаболитна активност на ретиноиди от трето поколение (бексаротен, адапален, тазаротен, темаротен и мофаротен) и на пет новосинтезирани производни на бексаротен, както и да се предвиди протеиновото и ДНК свързването на техните метаболити от OECD (Q)SAR Application Toolbox. В резултат от проведените анализи може да обобщим, че при кожния метаболизъм на ретиноиди от трето поколение само адапален и тазаротен имат метаболитно активиране (адапален – 2 метаболита и тазаротен – 4 метаболита). Те нямат ДНК свързване, но два от тях имат способността да се свързват с протеини чрез нуклеофилно добавяне от тип Michael. Петте новосинтезирани производни на бексаротен нямат метаболитно активиране в кожата.

3. **N.Agova, S. Georgieva, M. Todorova, Y. Kiselova, S. Dimitrova, M. Kacarova – „Antioxidant activity evaluation of new compounds - hydrazones of bexarotene,, - *Bulgarian Chemical Communications, Volume 52, Special Issue D (pp. 191-195) 2020***

Abstract: Retinoids are compounds related to vitamin A. The role of vitamin A as an antioxidant has long been known. Vitamin A and its natural and synthetic analogues play an important role in the human body and are implicated in several biological functions. Bexarotene is a third-generation synthetic retinoid used in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. The present paper reports the evaluation of new compounds – hydrazones of bexarotene – about their free radical scavenging activity. The tested substances were synthesized in our previous work and were analyzed by infrared spectroscopy. The antioxidant potential of hydrazones was determined by three different approaches. We used classical 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl (DPPH) and 2,2'-azinobis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid (ABTS) tests. DPPH is a stable free radical which has an unpaired valence electron at one atom of the nitrogen bridge. Scavenging of DPPH radical is the basis of the popular DPPH antioxidant assay. Another approach by which we investigated the antioxidant properties of the new compounds was an electrochemical method. The experimental methodology involves the recording of a voltammogram of cathodes electro-oxygen reduction.

Резюме: Ретиноидите са съединения, производни на витамин А. Ролята на витамин А като антиоксидант е известна отдавна. Витамин А и неговите естествени и синтетични аналози играят важна роля в човешкото тяло и са ключови за редица биологични функции. Бексаротен е синтетичен ретиноид от трето поколение, използван при лечението на кожен Т-клетъчен лимфом. Настоящата статия разглежда оценката на нови съединения - хидразони на бексаротен - относно тяхната активност на освобождаване от свободни радикали. Тестваните вещества са синтезирани в предишни наши разработки и са анализирани чрез инфрачервена спектроскопия. Антиоксидантният потенциал на получените хидразоните се определя чрез три различни подхода. Използвахме класически тестове за 1,1-дифенил-2-пикрил-хидразил (DPPH) и 2,2'-азинобис (3-етилбензотиазолин-6-сулфонова киселина (ABTS). DPPH е стабилен свободен радикал, който има несдвоен валентен електрон при един атом от азотния мост. DPPH радикал е в основата на популярния DPPH антиоксидантен анализ. Друг подход, чрез който изследвахме антиоксидантните свойства на новите съединения, беше електрохимичен метод. Експерименталната методология включва запис на волтамограма на катоди електрокислородна редукция.

4. **Neli Ermenlieva, Emilia Georgieva, Minko Milev, Nadya Agova – „Comparison of antimicrobial efficacy of three types of mouthwash, containing chlorhexidine-chlorbutanol, alcohol- essential oils and propolismentha oil combinations“ *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers). 2020 Oct-Dec;26(4)***

Abstract: Mouthwash is an antiseptic solution intended to reduce the microbial load in the oral cavity, although other mouthwash might be given for other reasons such as for their

analgesic, anti-inflammatory or anti-fungal action. A study was carried out to compare the antibacterial and antifungal properties of three mouthrinse preparations - both containing commercial used antiseptic combinations (chlorhexidine 0,100% + chlorbutanol 0,500% and alcohol 21,60% + essential oils) and one with natural active ingredients (propolis 2,00% + mentha oil 0, 042%). The antibacterial and antifungal activity of three types of mouthwash were tested on three microbial strains - *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans* by two alternatives of agar diffusion tests – “cup plate” technique and disc-diffusion test. The results showed the highest antimicrobial activity of the chlorhexidine-chlorbutanol combination. Mouthwash containing propolis with mint oil demonstrated activity only against *S. aureus* strain. It turned out that testing the antimicrobial activity of mouthwash with alcohol with essential oils with the agar diffusion method is not representative. For 24 hours with this mouthwash, no inhibition zones were observed in none of the strains at any concentration. Our assumption is that alcoholic solutions are exuding and bacteria starts to grow.

Резюме: Водата за уста е антисептичен разтвор, предназначен да намали микробното натоварване в устната кухина. Възможно е също приложение на вода за уста с други показания, а именно поради тяхното аналгетично, противовъзпалително или противогъбично действие. Проведено е проучване за сравняване на антибактериалните и противогъбичните свойства на три препарата за изплакване на устата. Два от тестваните продукта съдържат търговски използвани антисептични комбинации (хлорхексидин 0,100% + хлорбутанол 0,500% и алкохол 21,60% + етерични масла), а един с естествени активни съставки (прополис 2,00% + масло от мента 0,042%). Антибактериалната и противогъбична активност на трите вида вода за уста е тествана върху три микробни щамове - *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans* чрез две алтернативи на тестовете за дифузия на агар – техника на „чаша“ и тест с дискова дифузия. Резултатите показват най-висока антимикробна активност на комбинацията хлорхексидин-хлорбутанол. Вода за уста, съдържаща прополис с ментово масло, демонстрира активност само срещу щам *S. aureus*. Оказа се, че изследването на антимикробната активност на вода за уста със спирт с етерични масла по метода на агар дифузия не е представително. За 24 часа с тази вода за уста не са наблюдавани зони на инхибиране в нито един от щамовете при каквато и да е концентрация. Вероятна причина за това е изпарението на алкохолния разтвор и последващия бактериален разтеж.

5. Nadya Agova, Galina Petrova, Svetlana Georgieva, Ivo Kumanov – „Consumers’ attitudes towards the use of herbal medicines and herbal supplements in northeastern Bulgaria“

Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers). 2020 Jul-Sep;26(3)

Abstract: The global use of herbal medicinal products over the past decade has led to the marketing of a large number of herbal medicines and herbal supplements. Although some herbal medicines have promising potential and are widely used, many of them remain untested, and their use also not monitored. The purpose of our study is to investigate the attitudes of consumers in Northeastern Bulgaria to the use of herbal medicines and herbal

supplements. The article uses a sociological method for data collection, and descriptive statistics were used to analyze the data and process the results. The study involved 170 users living in Northeastern Bulgaria. Respondents are unevenly rationed by gender, with women prevailing - 70.60%, men - 29.40%. In terms of age, the rationing is as follows: The largest share of the age group 18-30 years, followed by the age group 41-50 years, and 31-40 years. The respondents are mostly with higher education - 70.40%, with secondary education are 23.90% and only 5.80% have secondary special education. Consumers most often buy herbal medicines and supplements to solve health problems related to weak immunity, viral diseases, gastrointestinal problems, insomnia and others. The doctor's and the pharmacist's recommendations have a significant influence on the choice of herbal medicines and food supplements. The positive attitude of the respondents towards them is due to the lack of data on side effects and the benefits they receive. In order to achieve the rational use of herbal medicines and herbal dietary supplements, a better understanding of the impact of food supplements on patients must be a key priority.

Резюме: Глобалната употреба на лекарствени продукти, съдържащи билки или билкови екстракти през последното десетилетие доведе до пускането на пазара на голям брой билкови лекарства и хранителни добавки. Въпреки че някои билкови лекарства имат обещаващ потенциал и се използват широко, много от тях остават недостатъчно проучени и изследвани. Целта на нашето изследване е да проучим нагласите на потребителите в Североизточна България към употребата на билкови лекарства и билкови хранителни добавки. Статията използва социологически метод за събиране на данни, а за анализ на данните и обработка на резултатите е използвана описателна статистика. В проучването са участвали 170 потребители, живеещи в Североизточна България. Анкетираните са неравномерно разпределени по пол, като преобладават жените - 70,60%, мъжете - 29,40%. По възраст разпределението е следното: Най-голям е дялът на възрастовата група 18-30 години, следвана от възрастовата група 41-50 години и 31-40 години. Анкетираните са предимно с висше образование - 70,40%, със средно образование са 23,90% и едва 5,80% със средно специално образование. Потребителите най-често купуват билкови лекарства и добавки за решаване на здравословни проблеми, свързани със слаб имунитет, вирусни заболявания, стомашно-чревни проблеми, безсъние и други. Значително влияние върху избора на билкови лекарства и хранителни добавки оказват препоръките на лекаря и фармацевта. Положителното отношение на респондентите към тях се дължи на липсата на данни за страничните ефекти и ползите, които получават. За да се постигне рационално използване на билкови лекарства и билкови хранителни добавки, по-доброто разбиране на въздействието на хранителните добавки върху пациентите трябва да бъде ключов приоритет.

- 6. Надя Агова, Станислава Георгиева, Мария Колева, Момчил Ламбев, Пламен Бекяров, Галина Петрова – „Влияние на пандемията от COVID-19 върху продажбите на омепразол и фамотидин“**

Bulgarian Journal of Public Health Vol.14 № 4

Резюме: Коронавирусната болест (COVID-19) е инфекциозно заболяване, причинено от новооткрит коронавирус. Пандемията е свързана с висока смъртност и заболяемост и продължава да нанася значителни поражения както здравни, така и икономически. Настоящият няма ефективно лекарство за терапия на COVID-19, също така липсва единен унифициран протокол за диагностика и лечение. Към момента в терапията се използват лекарствени продукти от различни терапевтични групи. Наскоро фамотидин и омепразол бяха добавени към бързо нарастващия списък с възможни медикаменти за лечение на COVID-19 поради потенциалните им терапевтични ефекти.

Настоящата статия разглежда тенденциите в ръста на продажбите на два познати и отдавна добри за употреба лекарствени продукта - фамотидин и омепразол и потенциала им за лечение на COVID-19.

Анализирани са данните от продажби като абсолютна стойност на два различни търговски продукта, съдържащи омепразол и фамотидин, отпускани по лекарско предписание и ОТС. Използвани са исторически, статистически и графични методи. Обработката на резултатите е извършена с помощта на Microsoft Excel, версия 2016 г.

В началото на пандемията от COVID-19 бе отчетено краткотрайно увеличение на продажбите на различни лекарствени продукти. Значително се открояват продажбите на лекарствени продукти, отпускани без лекарско предписание. В тази връзка се наблюдава тенденция за нарастване на продажбите на омепразол и фамотидин, в резултат от повишаване на търсенето на лекарствени продукти за лечение на COVID-19.

След преглед на продажбите на омепразол и фамотидин, без съмнения е налице тенденция за ръст.

Въпреки това са необходими допълнителни проучвания, за да се оценят напълно ефектите на омепразол и фамотидин и потенциалът им за включване в терапевтичните схеми за лечение на COVID-19.

Abstract: Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by a newly discovered coronavirus. The pandemic is associated with high mortality and morbidity and continues to cause significant damage, to both health and the economy. Currently, there is no effective drug for the therapy of COVID-19, and there is also a lack of a single unified protocol for diagnosis and treatment. Currently, medicinal products from different therapeutic groups are used in therapy. Recently, famotidine and omeprazole have been added to the rapidly growing list of possible medications for the treatment of COVID-19 due to their potential therapeutic effects.

This article examines the sales growth trends of two well-known and long-approved drugs, famotidine and omeprazole, and their potential for the treatment of COVID-19.

Sales data as an absolute value of two different pharmaceutical products containing omeprazole and famotidine, both prescription and OTC, were analyzed. Historical, statistical, and graphic methods were used. Processing of the results was performed using Microsoft Excel, version 2016.

At the beginning of the COVID-19 pandemic, a short-lived increase in sales of various medicinal products was reported. Sales of over-the-counter medicinal products stand out significantly. In this regard, there is a trend of increasing sales of omeprazole and famotidine, as a result of increasing demand for medicinal products for the treatment of COVID-19.

After reviewing the sales of omeprazole and famotidine, there is no doubt that there is an upward trend. However, further studies are needed to fully evaluate the effects of omeprazole and famotidine on the COVID-19 pandemic and their potential for inclusion in therapeutic regimens.

КРИТЕРИЙ Г

ПОКАЗАТЕЛ 8. ПУБЛИКАЦИИ И ДОКЛАДИ, ПУБЛИКУВАНИ В НЕРЕФЕРИРАНИ СПИСАНИЯ С НАУЧНО РЕЦЕНЗИРАНЕ ИЛИ ПУБЛИКУВАНИ В РЕДАКТИРАНИ КОЛЕКТИВНИ ТОМОВЕ

1. **Nadya Agova, Svetlana Georgieva, Sylvia Stamova, Boryana Mihaylova – „FT-IR spectral analysis for a newly obtained structure analog of bexarotene“**
Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2020-Medical University of Varna

INTRODUCTION: Retinoids are natural and synthetic compounds part of the family of polyisoprenoid lipids. These compounds are involved in several important physiological processes in the human body because of their ability to bind to different nuclear receptors. Retinoids are used in the therapy of some precancerous lesions, the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL), T-cell lymphoma, and the prevention of malignancies in high-risk cancer groups. In this work we discuss the possibilities for analysis of the newly synthesized hydrazone of the retinoid bexarotene.

AIM: The purpose of this study is to conduct FTIR spectral analysis of newly synthesized hydrazone of bexarotene.

MATERIALS AND METHODS: Infrared spectra 500-4000 cm^{-1} were taken on a Bruker FTIR spectrometer using ATR - a plug with Smart iTR adapter.

RESULTS: The infrared spectra of the newly synthesized compound were strikingly similar in the relative positions and intensities of the resulting peaks, confirming its close structural relationship with bexarotene. Despite the structural similarity, there were significant differences that point to the introduction of a substituent and the formation of a new hydrazone derivative.

CONCLUSION: In order to confirm the data obtained by FTIR spectroscopy, a further reversed-phase HPLC-UV analysis of the new hydrazone derivative should be performed.

ВЪВЕДЕНИЕ: Ретиноидите са естествени и синтетични съединения, част от семейството на полиизопреноидните липиди. Тези съединения участват в няколко важни физиологични процеса в човешкото тяло поради способността си да се свързват с различни ядрени рецептори. Ретиноидите се използват при лечението на някои предракови заболявания и лезии, лечението на остра промиелоцитна левкемия (APL), Т-клетъчен лимфом и превенцията на злокачествени заболявания при групи с висок риск. В тази разработка обсъждаме възможностите за анализ на новосинтезирания хидразон на ретиноида бексаротен.

ЦЕЛ: Целта на това изследване е да се проведе FTIR спектрален анализ на новосинтезиран хидразон на бексаротен.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: Инфрачервени спектри 500-4000 cm^{-1} са заснети на Bruker FTIR спектрометър с помощта на ATR със Smart iTR адаптер.

РЕЗУЛТАТИ: Получените инфрачервени спектри на новосинтезираното съединение са поразително сходни в относителните позиции и интензитети на получените пикове, потвърждавайки тясната му структурна връзка с бексаротена. Въпреки структурното сходство, се отчитат различия, които сочат към въвеждането на заместител и образуването на ново производно на хидразон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: За да се потвърдят данните, получени чрез FTIR спектроскопия, трябва да се извърши допълнителен HPLC-UV анализ с обърната фаза на новото хидразоново производно.

2. Nadya Agova, Ivelin Iliev, Svetlana Georgieva - **OPPORTUNITIES FOR COMBINED THERAPY WITH ADAPALEN**
Management and Education Vol. 18 (5) 2022

ABSTRACT: Topical retinoids play a crucial role in the treatment of acne. Adapalene, a relatively new third-generation retinoid, was approved by the U.S. Food and Drug Administration in 1996 for prevention and treatment of mild to moderate acne vulgaris in patients 12 years of age and older. It's sold both as a prescription and a non-prescription drug as a 0.1% gel (Differin). Adapalene has a rapid onset of action and a particularly favorable tolerability profile compared with other retinoids. It can be used alone or in combination with antimicrobials, antioxidants, exfoliating agent etc. Combination therapy is therapy that uses more than one medication or modality in the treatment of a single disease. Based on the combination therapy, several combinations with adapalene have been observed. They are based on additive and/or complementary mechanism of action, synergism and other effects. Combinations with antimicrobial agents prove to be effective in single dosage forms while combinations with antioxidants and exfoliating agents are effective as separate dosage forms or are not recommended because of the enhancement of the adverse effects.

РЕЗЮМЕ: Локалните ретиноиди играят решаваща роля при лечението на акне. Адапален, сравнително нов ретиноид от трето поколение, е одобрен от Американската администрация по храните и лекарствата през 1996 г. за профилактика и лечение на леко до умерено акне вулгарис при пациенти на 12 и повече години. Пепарата се отпуска с рецепта, а също и като ОТС продукт, съдържащ 0,1% адапален под формата на гел (Differin). Адапален има бързо начало на действие и особено благоприятен профил на поносимост в сравнение с други ретиноиди. Може да се използва самостоятелно или в комбинация с антимикробни средства, антиоксиданти, ексфолиращи агенти и т.н. Въз основа на комбинирана терапия са наблюдавани няколко комбинации с адапален. Те се основават на адитивен и/или допълващ механизъм на действие, синергизъм и други ефекти. Комбинациите с антимикробни агенти се оказват ефективни в единични лекарствени форми, докато комбинациите с антиоксиданти и ексфолиращи агенти са ефективни като отделни дозирани форми или не се препоръчват поради засилване на неблагоприятните ефекти.

3. Nadya Agova, Svetlana Georgieva, Sylvia Stamova, Yana Koleva – „**QSAR modeling for prediction of binding to dna or proteins of dermal metabolites of newly synthesized hydrazones**“
Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2020;7(1):7-11 Medical University of Varna

INTRODUCTION: Over the last decade, there has been a significant increase in the scientific knowledge about cancer, which has accordingly led to the development and increase of interest in new medicines and therapeutic approaches with potential applications in oncology. Activity research and the identification of potential therapeutic and toxic effects of bexarotene-like structures underpin the development of new approaches to the treatment of a number of untreated diseases. This requires a further and in-depth study of the potential of newly synthesized compounds to produce active metabolites.

AIM: In view of the potential for dermal administration of bexarotene, the potential for toxic metabolism in the skin needs to be investigated.

MATERIALS AND METHODS: For the purpose the OECD (Q) SAR Application Toolbox was used. It is a software application for evaluating the properties of chemicals based on their molecular structure.

RESULTS: The application of the model for predicting metabolic changes makes it possible to assess the risk based on the chemical structure of the compounds.

CONCLUSION: The skin metabolic prediction of new hydrazones of third-generation retinoid bexarotene indicates that not one of them predicts binding to DNA or proteins.

ВЪВЕДЕНИЕ: През последното десетилетие се наблюдава значително увеличение на научните познания в онкологията, което съответно доведе до развитието и увеличаването на интереса към нови лекарства и терапевтични подходи с потенциални приложение в тази област. Изследване на действието и идентифициране на потенциалните терапевтични и токсични ефекти на бексаротеноподобни структури са в основата на разработването на нови подходи за лечение на редица заболявания. Това изисква допълнително и задълбочено проучване на потенциала на новосинтезирани съединения да произвеждат активни метаболити.

ЦЕЛ: С оглед на възможността за дермално приложение на бексаротен, се налага изследването на възможността за токсичен метаболизъм в кожата.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: За целта е използван OECD (Q) SAR Application Toolbox. Това е софтуерно приложение за оценка на свойствата на химикали въз основа на тяхната молекулна структура.

РЕЗУЛТАТИ: Приложението на модела за предсказване на метаболитни промени дава възможност да се оцени риска въз основа на химичната структура на съединенията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Метаболитното прогнозиране на кожата на нови хидразони на трето поколение ретиноид бексаротен показва, че нито един от тях не предвижда свързване с ДНК или протеини.

4. Nadya Agova, Ivelin Iliev, Svetlana Georgieva – „IR and UV-VIS spectroscopic analysis of a new compound: n-[1-(4-hydroxyphenyl) aminoethyliden]-4-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-6,7-dihydronaphtalen-2-yl)-ethenyl] phenylcarbohydrazide“

Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2022;9(2):24-27

ISSN 0582-3250

DOI: 10.14748/ssp.v9i2.8384 ISSN

INTRODUCTION: Hydrazones are compounds that can be considered as hydrogenated azo compounds or as derivatives of hydrazine (H₂N-NH₂) in the structure of which one hydrogen atom at each nitrogen is replaced by a hydrocarbon group. In this work, we discuss the possibilities for analysis of a newly synthesized hydrazone of the retinoid bexarotene with acetaminophen using infrared (IR) and ultraviolet-visible (UV-VIS) spectroscopy.

AIM: The purpose of this study is to perform Fourier-transform infrared (FTIR) and UV-VIS spectroscopic analysis of a newly synthesized hydrazone of bexarotene.

MATERIALS AND METHODS: A newly synthesized hydrazone derivative was obtained according to the basic scheme of synthesis of bexarotene analogs. Infrared spectra 500-4000 cm⁻¹ were taken on a Bruker FTIR spectrometer using ATR—a plug with a Smart iTR adapter. Spectra in the range 190–325 nm were recorded using UV-VIS spectrophotometer T60 UV with UVWin Software 6.0.

RESULTS: After a detailed comparison of the data obtained in the IR analysis of the reagents and the newly obtained hydrazone, a similar position and intensity of the spectral bands are reported. However, there are displacements in spectral bands and significant differences corresponding to the structural changes that have occurred. Different values for the wavelength of maximum absorption were measured with a UV-VIS spectrophotometer for bexarotene, Paracetamol, and the newly synthesized compound.

CONCLUSION: In order to confirm the data obtained by FTIR and UV-VIS spectroscopy, a further reversed-phase high-performance liquid chromatography-ultraviolet (HPLC-UV) analysis of the new hydrazone derivative should be performed.

ВЪВЕДЕНИЕ: Хидразоните са съединения, които могат да се разглеждат като хидрогенирани азо съединения или като производни на хидразин ($\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$), в структурата на които един водороден атом при всеки азот е заменен с въглеродородна група. В настоящата разработка ние обсъждаме възможностите за анализ на новосинтезиран хидразон на ретиноид бексаротен с ацетаминофен, използвайки инфрачервена (IR) и ултравиолетова (UV-VIS) спектроскопия.

ЦЕЛ: Целта на това изследване е да се извърши инфрачервен (FTIR) и UV-VIS спектроскопски анализ на Фурие-трансформация на новосинтезиран хидразон на бексаротен.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: Получено е новосинтезирано хидразоново производно съгласно основната схема на синтез на аналози на бексаротен. Инфрачервени спектри $500\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ бяха взети на Bruker FTIR спектрометър с помощта на ATR с адаптер Smart iTR. Спектрите в диапазона $190\text{--}325\text{ nm}$ бяха записани с помощта на UV-VIS спектрофотометър T60 UV с UVWin софтуер 6.0.

РЕЗУЛТАТИ: След подробно сравнение на данните, получени при IR анализа на реактивите и новополучения хидразон, се отчита сходна позиция и интензитет на спектралните ленти. Съществуват обаче измествания в спектралните ленти и значителни разлики, съответстващи на настъпилите структурни промени. Различни стойности за дължината на вълната на максимална абсорбция бяха измерени с UV-VIS спектрофотометър за бексаротен, парацетамол и новосинтезираното съединение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: За да се потвърдят данните, получени чрез FTIR и UV-VIS спектроскопия, трябва да се извърши допълнителен анализ с обърната фаза с високоефективна течна хроматография с ултравиолетови лъчи (HPLC-UV) на новото хидразоново производно.

5. Nadezhda Bachvarova, **Nadya Agova**, Ivelin Iliev – „**Analysis of gentamicin sulfate in medicinal products after expiry date**“

Варненски медицински форум, т. 11, 2022, приложение 2 МУ-Варна

Abstract: Gentamicin is one of the most commonly prescribed antibiotics in the aminoglycoside class of drugs. This is largely due to its spectrum of action, low cost, and affordability. It is both effective against gram-positive and gram-negative organisms. Gentamicin has no oral absorption, so there are no oral dosage forms. There are various commercial products on the market that contain gentamicin in the form of solutions for

intramuscular and intravenous administration, eye dosage forms, as well as those for external applications. For the purposes of the present study, by using a UV-VIS spectrophotometer, we have determined the content of gentamicin in an injectable dosage form at a concentration of 40 mg/mL in ampoules with an expiration date of 2016 or 2017.

Резюме: Гентамицинът е един от най-често предписваните антибиотици в класа на аминогликозидите. Това до голяма степен се дължи на неговия спектър на действие, ниска цена и достъпност. Ефективен е срещу грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми. Гентамицинът не се абсорбира през устата, така че няма орални лекарствени форми. На пазара има различни търговски продукти под формата на разтвори за мускулно и венозно приложение, лекарствени форми за очи, както и такива за външно приложение. В настоящото изследване ние определихме съдържанието на гентамицин в инжекционна лекарствена форма в концентрация 40 mg/ml с помощта на ампули със срок на годност 2016 и 2017 г., използвайки UV-VIS спектрофотометър.

6. **Nadya Agova, Svetlana Georgieva, Ivelin Iliev, Emilia Georgieva, Neli Ermenlieva – „ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 4-ISOPROPYL-PHENYLMETHYLIDENE-4-[1-(3,5,5,8,8-PENTAMETHYL-6,7-DIHYDRONAPHTHAL-2-YL) ETHENYL] BENZOHYDRAZYDE“**

Варненски медицински форум, 2021, прил. 1 МУ-Варна

Abstract: The increase in antibiotic resistance of microorganisms encourages the constant search for new compounds. Studies on the activity of hydrazones identify them as promising compounds for further microbiological research. The aim of the present study is to determine the antibacterial activity of newly synthesized 4-isopropyl-phenyl-methylidene-4-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-6,7-dihydronaphthalen-2-yl) ethenyl] benzohydrazide, an analog of the antineoplastic preparation bexarotene. The assay was performed against clinical isolates of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*.

Резюме: Нарастването на антибиотичната резистентност на микроорганизмите поради множество фактори насърчава непрекъснатото търсенето на нови съединения. Проучванията относно активността на хидразоните ги определят като обещаващи и перспективни съединения за по-нататъшни микробиологични изследвания. Целта на настоящото изследване е да се определи антибактериалната активност на новосинтезиран 4-изопропил-фенил-метилен-4-[1-(3,5,5,8,8-пентаметил-6,7-дихидронафтален-2-ил) етенил] бензохидразид, аналог на антинеопластичния препарат бексаротен. Анализът е извършен спрямо клинични изолати на *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*.

7. **Sylvia Stamova, Yana Koleva, Nadya Agova, Svetlana Georgieva – „PROBABLE SKIN METABOLISM OF METRONIDAZOLE AND ITS ACID METABOLITE“**

Congress on Scientific Researches and Recent Trends-7 Baku Euroasian University, Azerbaijan Book of Full Texts / Volume-3

Abstract: Metronidazole is an antimicrobial drug that is used to treat various infection diseases. It has been applied like a topical agent for Acne rosacea therapy for many years. However, its mechanism of action in the skin is still not fully understood. The assumptions for its antioxidant effect include two major pathways: reduced generation of ROS (Reactive Oxygen Species) within skin tissue or inactivation of existing ROS. The aim of this work is to

examine the probable skin metabolic activity of metronidazole and its acid metabolite (1-acetic acid-2-methyl-5-nitroimidazole), as well as to predict their ability for protein and DNA binding by OECD QSAR Toolbox. The data analysis of skin metabolic prediction of metronidazole and 1-acetic acid-2-methyl-5-nitroimidazole shows that they have no metabolic activation in the skin. Nevertheless, the parent structures have DNA binding by radical mechanism via ROS formation (indirect) and S_N1 nucleophilic attack after reduction and nitrenium ion formation but they have no ability to bind to proteins. Subsequently, the results obtained were compared to experimental observations in order to evaluate the utility of OECDQSAR Toolbox in drug discovery metabolite identification studies.

Резюме: Метронидазолът е антимикробно лекарство, което се използва за лечение на различни инфекциозни заболявания. Прилага се като локално средство за лечение на акне розацея в продължение на много години. Механизмът му на действие върху кожата обаче все още не е напълно изяснен. Предположенията за неговия антиоксидантен ефект включват два основни пътя: намалено генериране на ROS (реактивни кислородни видове) в кожната тъкан или инактивиране на съществуващи ROS. Целта на тази работа е да се изследва вероятната кожна метаболитна активност на метронидазол и неговия киселинен метаболит (1-оцетна киселина-2-метил-5-нитроимидазол), както и да се предскаже тяхната способност за свързване с протеини и ДНК чрез OECD QSAR Toolbox . Анализът на данните за метаболитно прогнозиране на кожата на метронидазол и 1-оцетна киселина-2-метил-5-нитроимидазол показва, че те нямат метаболитно активиране в кожата. Въпреки това, родителските структури имат ДНК свързване чрез радикален механизъм чрез образуване на ROS (непряко) и S_N1 нуклеофилна атака след редукция и образуване на нитрениеви йони, но те нямат способността да се свързват с протеини. Впоследствие получените резултати бяха сравнени с експериментални наблюдения, за да се оцени полезността на OECDQSAR Toolbox в проучвания за идентифициране на метаболити за откриване на лекарства.

8. Nadya Agova, Stanislava Georgieva, Mariya Koleva – „MONITORING THE USE OF MACROLIDE ANTIBIOTICS IN THE PHARMACY MARKET IN VARNA – BULGARIA“

Congress on Scientific Researches and Recent Trends-7 Baku Euroasian University, Azerbaijan Book of Full Texts / Volume-3

Abstract: Macrolide antibiotics are natural or semi-synthetic compounds consist of a large macrocyclic lactone ring of variable size. They are used to treat a wide variety of mild to moderate bacterial infections caused by Gram-positive bacteria and limited Gram-negative bacteria, also some respiratory tract and soft-tissue infections, and have been also considered against non-bacterial infections. Macrolides have been proposed as options for viral respiratory infections presenting an inflammatory basis, including COVID-19. Macrolides are protein synthesis inhibitors. They stop bacteria from multiplying by inhibiting the formation of bacterial proteins.

In view of the current pandemic of (COVID-19) and the search for new approaches and drugs for therapy in the present study, we followed the growth in the use of macrolide antibiotics in the pharmacy network in Bulgaria. For this purpose, a comparison was made in the sales of azithromycin and clarithromycin for the same period this year and last year.

This study cannot demonstrate global antibiotic consumption but undoubtedly reports an increase in sales in the observed pharmacies. Causes of increased antibiotic consumption may

lie in both bacterial infections and the inclusion of macrolide antibiotics in the treatment of Coronavirus disease.

Резюме: Макролидните антибиотици са естествени или полусинтетични съединения, състоящи се от голям макроцикличен лактонов пръстен с променлив размер. Те се използват за лечение на голямо разнообразие от леки до умерени бактериални инфекции, причинени от Грам-положителни бактерии и ограничени Грам-отрицателни бактерии, също някои инфекции на дихателните пътища и меките тъкани, и също така се прилагат и за лечение на небактериални инфекции. Макролидите са предложени като варианти за вирусни респираторни инфекции, представляващи възпалителна основа, включително COVID-19. Макролидите са инхибитори на протеиновия синтез. Те спират размножаването на бактериите, като инхибират образуването на бактериални протеини.

С оглед на настоящата пандемия от (COVID-19) и търсенето на нови подходи и лекарства за терапия в настоящото проучване проследихме нарастването на употребата на макролидни антибиотици в аптечна мрежа в България. За целта е направено сравнение в продажбите на азитромицин и кларитромицин за период тази и миналата година.

Това проучване не може да генерализира потреблението на антибиотици в световен мащаб, но несъмнено отчита увеличение в продажбите на разглеждане антибиотици в конкретните аптеки. Причините за повишената консумация на антибиотици могат да се крият както в рижоженето му в терапията на бактериални инфекции, така и във включването на макролидни антибиотици в терапевтичната схема за лечението на коронавирусни заболявания.

9. Yana Koleva, Svetlana Georgieva, Nadya Agova, Ivelin Iliev – „**MOLECULAR PROPERTIES AND BIOACTIVITY SCORE OF NEWLY SYNTHESIZED DERIVATIVES OF BEXAROTENE** „
Proceedings Of University Of Ruse - 2019, Volume 58, Book 10.2.

Abstract: Bexarotene is a member of a subclass of third-generation synthetic retinoid. It is used as a treatment for cutaneous T cell lymphoma (CTCL). Bexarotene binds to and selectively activates retinoid X receptors (RXRs) which function as ligand-activated transcription factors that control gene expression, regulate cell differentiation and proliferation. The aim of this work is to calculate the probable molecular physicochemical properties and bioactivity scores of bexarotene and five newly synthesized derivatives of the bexarotene by software Molinspiration as potential drugs. The data analysis for all newly synthesized derivatives of bexarotene were found to haven't drug likeness property in some respects and their bioactivity scores are active for GPCR ligand and Nuclear receptor ligand and are moderately active for Ion channel modulator, Kinase inhibitor, Protease inhibitor and Enzyme inhibitor.

Резюме: Бексаротенът е член на подкласа на ретноидите от трето поколение. Използва се за лечение на кожен Т-клетъчен лимфом (CTCL). Бексаротенът се свързва и селективно активира ретиноидните X рецептори, където служи като лиганд , регулира генната експресия, клетъчната диференциация и пролиферация. Целта на настоящата разработка е да се изчислят вероятните молекулярни физикохимични свойства за биоактивност на бексаротен, както и пет новосинтезирани негови производни. За целта използвахме софтуер Molinspiration. След проведеното изследване се установи, че при нито едно от новосинтезираните производни на бексаротен не се наблюдава

лекарствено подобие. Оценката на биоактивността посочва, че са активни към GPCR лиганда и лиганда на ядрения рецептор и са умерено активни като модулятора на йонния канал, киназния инхибитор, протеазния инхибитор и ензимен инхибитор.

10. Nadya Agova , Miglena Todorova, Svetlana Georgieva – „EVALUATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF HYDRAZONE“

Proceedings Of University Of Ruse - 2020, Volume 59, Book 10.2.

Abstract: Antioxidants are molecules that can prevent or slow damage to cells caused by free radicals. It is therefore important to determine the content and effectiveness of antioxidants in various chemical compounds and foods. This necessitates the development of a rapid method for determining the potential antioxidant effect. In the present study, we investigate the antioxidant potential of newly synthesized hydrazone of the antineoplastic drug bexarotene. The analyzes used (ABTS • + and DPPH) are widely used methods for assessing the antioxidant capacity of natural products. Both approaches are spectrophotometric techniques based on the quenching of stable color radicals. The DPPH method allows to determine the antioxidant activity by using a stable free radical - 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl. The study is based on measuring the suppression capacity of antioxidants to it. The antioxidant activity of the newly synthesized compound was also determined by ABTS [2,2'-azinobis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)] cation radical decolorization method.

Резюме: Антиоксидантите са молекули, които могат да предотвратят или забавят увреждането на клетките, причинено от свободните радикали. Ето защо е важно да се определи съдържанието и ефективността на антиоксидантите в различни химични съединения и храни. Това налага разработването на бърз метод за определяне на потенциалния антиоксидантен ефект. В настоящото изследване ние изследваме антиоксидантния потенциал на новосинтезирания хидразон на антинеопластичното лекарство бексаротен. Използваните анализи (ABTS • + и DPPH) са широко прилагани методи за оценка на антиоксидантния капацитет на природни продукти. И двата подхода представляват спектрофотометрични техники, базирани на гасене на стабилни цветни радикали. Методът DPPH позволява да се определи антиоксидантната активност чрез използване на стабилен свободен радикал - 1,1-дифенил-2-пикрилхидразил. Изследването се основава на измерване на потискащия капацитет на антиоксидантите към него. Антиоксидантната активност на новосинтезираното съединение също беше определена чрез ABTS [2,2'-азинобис (3-етилбензотиазолин-6-сулфонова киселина)] метод за обезцветяване на катионен радикал.

11. Nadya Agova, Svetlana Georgieva, Yana Koleva, Maya Georgieva, Alexander Zlatkov – „MECHANISM OF ACTION OF RETINOIDS AND POSSIBILITIES FOR DRUG DESIGN,,

Management And Education Vol. Xiii (5) 2017

Abstract: Nuclear receptors have the ability to directly bind to DNA and regulate the expression of adjacent genes, hence these receptors are classified as transcription factors. The multiple biological actions of retinoids are mediated by two classes of proteins: retinoid receptors and retinoid-binding proteins. Retinoid receptors are ligand-inducible transcription factors that belong to the superfamily of nuclear hormone receptors, and which are activated by stereoisomers of retinoic acid. The superfamily includes receptors for hydrophobic molecules such as steroid hormones (e.g. estrogens, glucocorticoids, progesterone, mineralocorticoids, androgens, vitamin D3, ecdysone, oxysterols and bile acids), retinoic

acids (all-trans and 9- cis isoforms), thyroid hormones, fatty acids, leukotrienes and prostaglandins. As nuclear receptors bind small molecules that can easily be modified by drug design, and control functions associated with major diseases (e.g. cancer, osteoporosis and diabetes), they are promising pharmacological targets. Bexarotene is a rexinoid – a synthetic retinoid that selectively activates the RXR subfamily of receptor. Although the mechanisms of action of rexinoids in therapy and chemoprevention are poorly understood, clinical examination of these compounds is in progress.

Резюме: Ядрените рецептори имат способността директно да се свързват с ДНК и да регулират експресията на съседни гени, поради което тези рецептори се класифицират като транскрипционни фактори. Многобройните биологични действия на ретиноидите се медиатират от два класа протеини: ретиноидни рецептори и ретиноид-свързващи протеини. Ретиноидните рецептори са лиганд-индуцируеми транскрипционни фактори, които принадлежат към суперсемејството на ядрените хормонални рецептори и които се активират от стереоизомери на ретиноева киселина. Суперсемејството включва рецептори за хидрофобни молекули като стероидни хормони (напр. естрогени, глюкокортикоиди, прогестерон, минералкортикоиди, андрогени, витамин D3, екдизон, оксистероли и жлъчни киселини), ретиноеви киселини (изцяло транс и 9-цис изоформи), тиреоидни хормони, мастни киселини, левкотриени и простагландини. Тъй като ядрените рецептори се свързват с малки молекули, които могат лесно да бъдат модифицирани чрез дизайн на лекарства, и контролни функции, свързани с основни заболявания (напр. рак, остеопороза и диабет), те са обещаващи фармакологични мишени. Бексаротенът е рексиноид – синтетичен ретиноид, който селективно активира RXR подсемејството на рецептора. Въпреки че механизмите на действие на рексиноидите в терапията и химиопрофилактиката са слабо разбрани, клиничното изследване на тези съединения е в ход.

12. Malina Vasileva, Nadya Agova, Svetlana Georgieva – „INNOVATIONS IN THE USE OF OPUNTIA FICUS „
Management And Education Vol. Xiii (5) 2017

Abstract: Opuntia Ficus, also called prickly pear is a plant of the cactus family. Plant is unpretentious and it grows where getting even one seed, even if it will be a rock. Opuntia is the homeland of South America, but is also prevalent in Central America and India. The population in these lands used it in many ways: from the leaves of cactus prepare different dishes and tasty fruits make juices, jams, jellies and even beer. For centuries, it serves as an effective means to treat inflammation, abdominal pain, diarrhea, rheumatism, liver and cardiovascular diseases. The prickly pear has a cylindrical shape with a length of 4-8 cm, the sheath is its yellow-orange, covered with spines. The flesh of the fruit is yellow or orange with a sweet, delicately tangy and refreshing flavor. New studies suggest that due to prickly pear diverse chemical composition can be applied as well in various aspects of daily life, and in the prevention and therapy of various diseases. More and more attention is paid to the application of prickly pear in pharmaceutical practice.

Резюме: *Opuntia Ficus*, наричана още опунция, е растение от семейство Кактусови. Растението е непретенциозно, негова родина е Южна Америка, но е разпространена и в Централна Америка и Индия. Населението по тези земи го е използвало традиционно по множество начини: от листата на кактуса се приготвят различни ястия, а от плодове се правят сокове, конфитюри, желета и дори бира. От векове той служи като ефективно средство за лечение на възпаления, болки в корема, диария, ревматизъм, чернодробни и

сърдечно-съдови заболявания. Бодливата круша има цилиндрична форма с дължина 4-8 см, обвивката е жълто-оранжева, покрита с шипове. Месото на плода е жълто или оранжево със сладък, деликатен пикантен и освежаващ вкус. Нови проучвания показват, че благодарение на разнообразният химичен състав на бодливата круша може да се прилага и в различни аспекти от ежедневието, както и в превенцията и терапията на различни заболявания. Все по-голямо внимание се обръща на приложението на бодливата круша във фармацевтичната практика.

13. Nadya Agova, Svetlana Georgieva, Silvia Stamova, Yana Koleva – „HISTORY AND DEVELOPMENT OF RETINOID THERAPY IN ONCOLOGY“
Management And Education Vol. 15 (5) 2019

Abstract: Over the past decade, there has been a significant increment in scientific knowledge in the field of oncology. This is the result of the increased incidence cancer which lead to magnify interest in the discovery of new drugs and therapeutic approaches with the potential to be used in oncology. Bexarotene is a synthetic retinoid analogue with proven effect in the cutaneous T-cell lymphoma. Its use, however, may be extended to the treatment of other oncological diseases. We look at the possibility of treatment of cancer and how did these evolve latterly. As well as the possibility of using retinoic acid, natural and synthetic derivatives (retinoids) like promising anti-neoplastic agents endowed with both therapeutic and chemopreventive potential.

Резюме: През последното десетилетие се наблюдава значително нарастване на научните познания в областта на онкологията. Това е резултат от повишената заболяемост от рак, което води до увеличаване на интереса към откриването на нови лекарства и терапевтични подходи с потенциал да бъдат използвани в онкологията. Бексаротен е синтетичен ретиноиден аналог с доказан ефект при кожен Т-клетъчен лимфом. Използването му обаче може да бъде разширено до лечение на други онкологични заболявания. Разглеждаме възможностите за лечение на рак и как те се развили напоследък. Както и възможността за използване на ретиноева киселина, естествени и синтетични производни (ретиноиди) като обещаващи антинеопластични средства, притежаващи както с терапевтичен, така и с хемопревантивен потенциал.

14. Nadya Agova, Sylvia Stamova, Svetlana Georgieva - „SUICIDAL EVENTS IN ACNE TREATMENT WITH RETINOIDS“
Management And Education Vol. 16 (6) 2020

Abstract: More and more studies are drawing scientists' attention to the possible link between oral retinoids and suicide. The third-generation retinoid isotretinoin is the main one used in the treatment of severe acne. Many adverse psychiatric effects, including depression, anxiety, and suicide attempts, have been reported since the use of isotretinoin.

Proper recognition and treatment of psychiatric side effects in patients with acne are crucial given the risk of death and injury. The present study examines the relationship between isotretinoin used in the treatment of acne and the occurrence of depression and suicide.

Резюме: Все повече изследвания насочват вниманието на учените към възможната връзка между оралните ретиноиди и самоубийството. Третото поколение ретиноид изотретиноин е основният използван при лечението на тежко акне. След употребата на изотретиноин са докладвани много неблагоприятни психиатрични ефекти, включително депресия, тревожност и опити за самоубийство. Правилното разпознаване

и лечение на психиатричните странични ефекти при пациенти с акне са от решаващо значение предвид риска от смърт и нараняване. Настоящото проучване изследва връзката между изотретиноин, използван при лечението на акне, и появата на депресия и самоубийство.

15. Stanislava Georgieva, Nadya Agova – „RISK OF LIVER INJURY DURING USE OF DIETARY SUPPLEMENTS“

Management And Education Vol. 16 (6) 2020

Abstract: A dietary supplement is a manufactured product intended to supplement the diet. They are marketed as pills, capsules, tablets, or liquids and includes a class of nutrient compounds like vitamins, minerals, fiber, fatty acids, and amino acids. Dietary supplements can also contain substances that have not been confirmed as being essential to life but are marketed as having a beneficial biological effect, such as plant pigments or polyphenols. New studies suggest that many nutritional supplements can harm the liver. The biggest risk seems to be related to the use of bodybuilding and weight loss supplements. The risks of liver damage from the use of various nutritional supplements in the future will be the subject of many studies.

Резюме: Хранителните добавки са продукти, предназначени да допълват диетата. Те се предлагат на пазара под формата на таблетки, капсули или течности и включват витамини, минерали, фибри, мастни киселини и аминокиселини. Хранителните добавки могат също да съдържат вещества, които не са потвърдени като жизненоважни за живота, но се продават като имащи благоприятен биологичен ефект, като растителни пигменти или полифеноли. Нови проучвания показват, че много хранителни добавки могат да увредят черния дроб. Най-големият риск изглежда е свързан с употребата на добавки за бодибилдинг и отслабване. Рисковете от увреждане на черния дроб от употребата на различни хранителни добавки в бъдеще ще бъдат обект на много изследвания.

16. Sylvia Stamova, Nadya Agova, Svetlana Georgieva – „TOPICAL APPLICATION OF METRONIDAZOLE TO ACNE ROSACEA“

Management And Education Vol. 16 (6) 2020

Abstract: Acne rosacea is a chronic inflammatory disease that usually affects age groups over 40 years. Searching of new approaches in the treatment of acne rosacea are constantly. In addition to oral drugs, various topical treatment regimens have been successfully used. In most cases, they are preferred because they avoid the many side effects of systemic drugs. This article describes the experience of various specialists who applied metronidazole topically to patients with Acne rosacea. The actuality of it is that in our country there are no dosage forms with metronidazole for topical application. Medical specialists can rely on a variety of ex tempore drug forms.

Резюме: Акне розацея е хронично възпалително заболяване, което обикновено засяга възрастни групи над 40 години. Търсенето на нови подходи в лечението на акне розацея е непрекъснато. В допълнение към пероралните лекарства успешно се използват различни схеми на локално лечение. В повечето случаи те са предпочитани, тъй като избягват множеството странични ефекти на системните лекарства. Тази статия описва опита на различни специалисти, които са прилагали локално метронидазол при пациенти с акне розацея. Актуалното е, че в нашата страна няма лекарствени форми с

метронидазол за локално приложение. Медицинските специалисти могат да разчитат на различни *ex tempore* лекарствени форми.

**17. Sylvia Stamova, Nadya Agova, Svetlana Georgieva – „CHALLENGES IN THE TREATMENT OF CANDIDIASIS WITH AZOLE DRUGS „
Management And Education Vol. 16 (6) 2020**

Abstract: *Canida albicans* and other non-*albicans* species like *C. Krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, are the causes of systemic infections throughout the whole world. They are perceived as the main infectious microorganisms from this species. Most often, these organisms cause superficial, vaginal or oral infections. The danger is that, under certain conditions, they can invade the bloodstream, leading to invasion of locally located tissues and organs. The efficacy of antifungal treatment against candidiasis has been evaluated and discussed in the context of large epidemiological studies. The present review highlights the uses of azole drugs in prevention and control strategies regarding this widespread pathogen.

Резюме: *Canida albicans*, както и останалите видове като *C. Krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* са причинители на системни инфекции в целия свят. Те се възприемат като основните инфекциозни микроорганизми от този вид. Най-често тези микроорганизми причиняват повърхностни, вагинални или орални инфекции. Опасността е, че при определени условия те могат да нахлуят в кръвния поток, което да доведе до инвазия на локално разположени тъкани и органи. Ефикасността на противогъбичното лечение срещу кандидоза е оценена и обсъдена в контекста на големи епидемиологични проучвания. Настоящият преглед подчертава употребата на азолни лекарства в стратегии за превенция и контрол по отношение на този широко разпространен патоген.