

Г7. ПУБЛИКАЦИИ И ДОКЛАДИ, ПУБЛИКУВАНИ В НАУЧНИ ИЗДАНИЯ, РЕФЕРИРАНИ И ИНДЕКСИРАНИ В СВЕТОВНОИЗВЕСТНИ БАЗИ ДАННИ С НАУЧНА ИНФОРМАЦИЯ

POTENTIAL ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW METRONIDAZOLE DERIVATIVES AGAINST PATHOGENIC CLINICAL ISOLATES

Sylvia Stamova¹, Neli Ermenlieva², Emilia Georgieva³, Svetlana Georgieva¹

1) Department of Pharmaceutical chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University “Prof. Paraskev Stoyanov” - Varna, Bulgaria

2) Department of microbiology and virusology, Faculty of Medicine, Medical University “Prof. Paraskev Stoyanov” - Varna, Bulgaria

3) Training sector "Medical Laboratory Assistant", Medical college, Medical University “Prof. Paraskev Stoyanov” - Varna, Bulgaria

Abstract

The present study aims to investigate potential antimicrobial activity of new metronidazole derivatives against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* and *Candida albicans*. A total of six different concentrations (6.25-200 µg/ml) of two newly synthesized metronidazole derivatives (MTD1 and MTD2) were tested by disc diffusion method of Kirby-Bauer on Mueller-Hinton agar. The selection of solvents was very precisely according to solubility of new compounds. Therefore, we have used the following solvents: NaCl 0.9%, Phosphate buffer pH 7.2, methanol and ethanol.

The methanol and ethanol solutions of metronidazole derivatives showed antimicrobial activity against *S. aureus* and *C. albicans*. Derivatives MTD1 and MTD2 (concentrations 100 µg/ml and more) demonstrated inhibition zones of 12-14 mm, both against *S. aur* derivatives-Ethyl 4-(2-(2-methyl-5- nitro-1H-imidazol-1-yl) acetamide) benzoate (MTD1) and Butyl 4-(2-(2-methyl-5-nitro-1H- imidazol-1-yl) acetamide) benzoate (MTD2)eus and against *Candida*. For each sample in NaCl 0,9% and Phosphate buffer there was not detected antimicrobial activity more than the controls. The tested derivatives did not show antibacterial activity against *E.coli* and *B. subtilis* strains.

Keywords: new amide derivatives, metronidazole, antimicrobial activity, clinical isolates

ПОТЕНЦИАЛНА АНТИМИКРОБНА АКТИВНОСТ НА НОВИ ПРОИЗВОДНИ НА МЕТРОНИДАЗОЛ СРЕЩУ ПАТОГЕННИ КЛИНИЧНИ ИЗОЛАТИ

Силвия Стамова¹, Нели Ерменлиева², Емилия Георгиева³, Светлана Георгиева¹

1) Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна, България

2) Катедра по микробиология и вирусология, Медицински факултет, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна, България

3) Сектор за обучение „Медицински лаборант”, Медицински колеж, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна, България

Резюме

Настоящото проучване има за цел да изследва потенциалната антимикробна активност на нови производни на метронидазол срещу клинични изолати на *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Общо шест различни концентрации (6,25-200 µg/ml) на две новосинтезирани метронидазолови производни (MTD1 и MTD2) бяха тествани чрез метода на дисковата дифузия на Kirby-Bauer върху агар Mueller-Hinton. Изборът на разтворители е много прецизен според разтворимостта на новите съединения. Затова сме използвали следните разтворители: NaCl 0,9%, фосфатен буфер pH 7,2, метанол и етанол.

Разтворите на метанол и етанол на метронидазолови производни показват антимикробна активност срещу *S. aureus* и *C. albicans*. Производни MTD1 и MTD2 (концентрации 100 µg/ml и повече) демонстрират зони на инхибиране от 12-14 mm, и двете срещу *S. aureus* производни-Етил 4-(2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил) ацетамид) бензоат (MTD1) и бутил 4-(2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил) ацетамид) бензоат (MTD2) и срещу *Candida*. За всяка проба в NaCl 0,9% и фосфатен буфер не е открита антимикробна активност повече от контролите. Тестваните производни не показват антибактериална активност срещу щамове *E. coli* и *B. subtilis*.

Ключови думи: нови амидни производни, метронидазол, антимикробна активност, клинични изолати

TWO ALTERNATIVE METHODS FOR ANAEROBIC CULTIVATION OF BACTEROIDES FRAGILIS ATCC 25285 COMPARED TO THE EFFICIENCY OF CULTIVATION IN A GAS PACK SYSTEM

Neli M. Ermenlieva¹, Emilia P. Georgieva², Sylvia Y. Stamova³, Svetlana F. Georgieva³, Silvia G. Mihaylova¹

1) Department of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Medical University - Varna, Bulgaria

2) TRS Medical laboratory assistant, Medical College, Medical University- Varna, Bulgaria

3) Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University - Varna, Bulgaria

4) TRS Assistant Pharmacist, Medical College, Medical University of Varna, Bulgaria.

Abstract

Cultivation of anaerobes is not a routine procedure. In most cases, it is carried out in reference laboratories with the help of special equipment, including an anaerobic chamber or anaerobic jar with Gas pack system. There are some older methods so-called the Candle jar system and the Fortner principle.

The aim of the study is to compare two alternative methods for anaerobic cultivation of *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 with cultivation by Gas Pack system, which is a widely used and well studied method.

We made anaerobic cultivation using the Gas Pack system, Candle jar and Fortner principle. The bacteria were seed in two different types of agar media - suitable for anaerobic cultivation Wilkins-Chalgren agar and Mueller- Hinton agar, useful for antibiotic sensitivity testing.

The results of our study showed that in all bacterial cultures, *B. fragilis* ATCC 25285 demonstrated heavy growth. The Candle jar system and Fortner principle were found to be a sensitive and cost-effective alternative that might be used in resource-limited settings.

Keywords: *B. fragilis*, cultivation, Fortner principle, Candle jar, alternative methods

ДВА АЛТЕРНАТИВНИ МЕТОДА ЗА АНАЕРОБНО КУЛТИВИРАНЕ НА BACTEROIDES FRAGILIS ATCC 25285 В СРАВНЕНИЕ С ЕФЕКТИВНОСТТА НА КУЛТИВИРАНЕ В GAS PACK СИСТЕМА

Нели М. Ерменлиева¹, Емилия П. Георгиева², Силвия Й. Стамова³, Светлана Ф. Георгиева³,
Силвия Г. Михайлова¹

1) Катедра по микробиология и вирусология, Медицински факултет, Медицински университет – Варна, България

2) УС Медицински лаборант, Медицински колеж, Медицински университет – Варна, България

3) Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна, България

4) УС помощник-фармацевт, Медицински колеж, Медицински университет Варна, България.

Резюме

Култивирането на анаероби не е рутинна процедура. В повечето случаи се извършва в референтни лаборатории с помощта на специално оборудване, включително анаеробна камера или анаеробен буркан с Gas pack система. Има някои по-стари методи, така наречената система от буркани със свещи и принципът на Fortner.

Целта на изследването е да се сравнят два алтернативни метода за анаеробно култивиране на *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 с култивиране чрез система Gas Pack, който е широко използван и добре проучен метод.

Направихме анаеробно култивиране с помощта на системата Gas Pack, Candle jar и принципа Fortner. Бактериите се посяват в два различни вида агарови среди - подходящи за анаеробно култивиране на Wilkins-Chalgren агар и Mueller-Hinton агар, подходящи за тестване за чувствителност към антибиотици.

Резултатите от изследването показаха, че във всички бактериални култури *B. fragilis* ATCC 25285 се наблюдава силен растеж. Установено е, че системата Candle jar и принципът на Fortner са чувствителна и рентабилна алтернатива, която може да се използва в настройки с ограничени ресурси.

Ключови думи: *B. fragilis*, култивиране, принцип на Fortner, Candle jar, алтернативни методи

STUDY OF THE REACTIVITY OF THE GENERATED LIVER METABOLITES OF A NEWLY SYNTHESIZED DERIVATIVE OF BEXAROTENE AND PARACETAMOL

I. R. Iliev^{2*}, Y. K. Koleva¹, S. F. Georgieva²

1) University "Prof. Assen Zlatarov", Faculty of Natural Science, Department of Chemistry, Burgas, Bulgaria

2) "Medical university "Prof. Paraskev Stoyanov", Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Varna, Bulgaria

Abstract

The present work is focused to predict probable hepatic metabolites (*in vivo* and *in vitro* rat) and to study their reactivity mechanism (DNA and protein binding). The parent structure of the newly synthesized compound of bexarotene and paracetamol can bind to DNA but it cannot bind to protein and experimental metabolic pathways of action were not observed for rat *in vivo* and *in vitro*. The reactivity of predicted hepatic metabolites for both conditions (*in vivo* and *in vitro* rat) have different mechanisms of action (AN2, non-covalent interaction, non-specific, radical mechanism, SN1 and S2) by DNA binding. The protein reactivity of the bexarotene derivative has the following mechanisms of action (Michael addition, nucleophilic addition, Schiff base formation, S2).

Keywords: bexarotene derivative, predict, metabolic activation, hepatic, QSAR Toolbox

ИЗСЛЕДВАНЕ НА РЕАКТИВНОСТТА НА ГЕНЕРИРАНИТЕ ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАБОЛИТИ НА НОВОСИНТЕЗИРАНО ПРОИЗВОДНО НА БЕКСАРОТЕН И ПАРАЦЕТАМОЛ

И. Р. Илиев^{2*}, Я. К. Колева¹, С. Ф. Георгиева²

1) Университет "Проф. Асен Златаров", Факултет по природни науки, Катедра "Химия", Бургас, България

2) „Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Факултет по фармация, Катедра „Фармацевтична химия“, Варна, България

Резюме

Настоящата работа е фокусирана върху прогнозиране на вероятни чернодробни метаболити (*in vivo* и *in vitro* плъхове) и изследване на техния механизъм на реактивност (свързване с ДНК и протеини). Изходната структура на новосинтезираното съединение на бексаротен и парацетамол може да се свърже с ДНК, но не може да се свърже с протеини и експериментални метаболитни пътища на действие не са наблюдавани при плъхове *in vivo* и *in vitro*. Реактивността на прогнозираните чернодробни метаболити за двете състояния (*in vivo* и *in vitro* плъхове) имат различни механизми на действие (AN2, нековалентно взаимодействие, неспецифичен, радикален механизъм, SN1 и S2) чрез свързване с ДНК. Протеиновата реактивност на производното на бексаротена има следните механизми на действие (присъединяване на Майкъл, нуклеофилно присъединяване, образуване на Шифови бази, S2).

Ключови думи: производно на бексаротен, прогнозиране, метаболитно активиране, черен дроб, QSAR Toolbox

INFLUENCE OF SKIN METABOLITES OF THE NEWLY SYNTHESIZED DERIVATIVE OF BEXAROTENE AND PARACETAMOL ON THE POTENTIAL ANTITUMOR EFFECT

I. R. Iliev^{2*}, Y. K. Koleva¹, S. F. Georgieva²

1) University "Prof. Assen Zlatarov", Faculty of Natural Science, Department of Chemistry, Burgas, Bulgaria

2) Medical university "Prof. Paraskev Stoyanov", Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Varna, Bulgaria

Abstract

The present work is structured to predict probable skin metabolites, their DNA and protein binding of the newly synthesized compound of bexarotene and paracetamol. Predicted skin metabolites of the newly synthesized derivative of bexarotene and paracetamol are three in the following mechanistic domains - AN2, non-covalent interaction, non-specific, radical mechanism, SN1 and S2 by DNA binding and two reactive metabolites in the mechanistic domain (Michael addition) by protein binding. Metabolites containing structural alerts with a potential toxic effect may complement the possible antitumor effect.

Keywords: bexarotene derivative, predict, metabolic activation, skin, QSAR Toolbox

ВЛИЯНИЕ НА КОЖНИТЕ МЕТАБОЛИТИ НА НОВОСИНТЕЗИРАНОТО ПРОИЗВОДНО НА БЕКСАРОТЕН И ПАРАЦЕТАМОЛ ВЪРХУ ПОТЕНЦИАЛНИЯ ПРОТИВОТУМОРЕН ЕФЕКТ

И. Р. Илиев^{2*}, Я. К. Колева¹, С. Ф. Георгиева²

1) Университет "Проф. Асен Златаров", Факултет по природни науки, Катедра "Химия", Бургас, България

2) Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов", Факултет по фармация, Катедра "Фармацевтична химия", Варна, България

Резюме

Настоящата работа е структурирана да предскаже вероятни кожни метаболити, тяхното ДНК и протеиново свързване на новосинтезираното съединение на бексаротен и парацетамол. Предвидените кожни метаболити на новосинтезираното производно на бексаротен и парацетамол са три в следните механизми - AN2, нековалентно взаимодействие, неспецифичен, радикален механизъм, SN1 и S2 чрез ДНК свързване и два реактивни метаболита в механизмичната област (присъединяване по Майкъл) чрез свързване с протеини. Метаболитите, съдържащи структурни сигнали с потенциален токсичен ефект, могат да допълнят възможния антитуморен ефект.

Ключови думи: производно на бексаротен, прогнозиране, метаболитно активиране, кожа, QSAR Toolbox

PROBABLE SKIN METABOLIC ACTIVITY OF THIRD-GENERATION RETINOIDS AND NEWLY SYNTHESIZED DERIVATIVES OF BEXAROTENE

Y. K. Koleva^{1*}, S. F. Georgieva², N. V. Agova²

1) Department of Chemistry, University Prof. Assen Zlatarov', 1 Prof. Yakimov Street, 8010 Burgas, Bulgaria;

2) Department of Pharmaceutical Chemistry, Medical University of Varna, 55 Marin Drinov Street, 9002 Varna, Bulgaria

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.

Keywords: synthetic retinoids, bexarotene derivatives, metabolism, OECD (Q)SAR Application Toolbox.

ВЪЗМОЖНА КОЖНА МЕТАБОЛИТНА АКТИВНОСТ НА РЕТИНОИДИ ОТ ТРЕТО ПОКОЛЕНИЕ И НОВОСИНТЕЗИРАНИ ПРОИЗВОДНИ НА БЕКСАРОТЕН

Я. К. Колева^{1*}, С. Ф. Георгиева², Н. В. Агова²

1) Катедра по химия, Университет Проф. Асен Златаров, ул. Проф. Якимов 1, 8010 Бургас, България;

2) Катедра „Фармацевтична химия“, Медицински университет – Варна, ул. „Марин Дринов“ 55, 9002 Варна, България

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 двете структури на ретиноидите от трето поколение и техните метаболити все още не е напълно изяснен. Целта на тази 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 чрез OECD (Q)SAR Application Toolbox. Анализът на данните за прогнозиране на кожния метаболизъм на някои ретиноиди от трето поколение показва, че само адапален и тазаротен имат метаболитно активиране в кожата (адапален – 2 метаболита и тазаротен – 4 метаболита). Те нямат ДНК свързване, но два от тях имат способността да се свързват с протеини чрез нуклеофилно присъединяване по Майкъл. Петте новосинтезирани производни на бексаротен нямат метаболитно активиране в кожата.

Ключови думи: синтетични ретиноиди, производни на бексаротен, метаболизъм, OECD (Q)SAR Application Toolbox.

IN SILICO STUDY OF THE TOXICITY OF HYPERFORIN AND ITS METABOLITES

Ivelin Iliev¹, Svetlana Georgieva¹, Yoana Sotirova², Velichka Andonova²

1) Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna, Varna, Bulgaria

2) Department of Pharmaceutical Technologies, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna, Varna, Bulgaria

Abstract

St. John's wort is a medicinal herb well-known for its antidepressant, anti-inflammatory, antimycotic, and wound-healing properties. Hyperforin, the major phloroglucinol derivative, has been implicated as one of the main contributors to these therapeutic effects. Because of its high reactivity, this phytochemical can cause various adverse effects, such as allergic reactions, dizziness, dry mouth, and fatigue. To predict critical parameters of hyperforin's possible behavior after oral administration, *in silico* methods were applied. The pharmacokinetic profile, bioactivity, and toxicity of the phytochemical were analyzed by applying Molinspiration cheminformatics, SwissADME, PreADME/Tox, and OECD QSAR Toolbox software. The results showed adequate absorption, a high affinity for plasma proteins, and a prolonged renal excretion of the acylphloroglucinol. The high metabolic activity, a reason for potential cyto- and genotoxicity, and the predicted carcinogenicity and mutagenicity of hyperforin, necessitate further *in vitro* and *in vivo* tests.

Keywords: bioactivity, *Hypericum perforatum*, QSAR, metabolism, pharmacokinetics

IN SILICO ИЗСЛЕДВАНЕ НА ТОКСИЧНОСТТА НА ХИПЕРФОРИН И НЕГОВИТЕ МЕТАБОЛИТИ

Ивелин Илиев¹, Светлана Георгиева¹, Йоана Сотирова², Величка Андонова²

1) Катедра по фармацевтична химия, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна, Варна, България

2) Катедра „Фармацевтични технологии“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна, Варна, България

Резюме

Жълтият кантарион е лечебна билка, известна със своите антидепресантни, противовъзпалителни, антимикотични и заздравяващи рани свойства. Хиперфоринът, основното производно на флороглуцинол, и е един от основните фактори, допринасящи за тези терапевтични ефекти. Поради високата си реактивност, този фитохимикал може да причини различни неблагоприятни ефекти, като алергични реакции, световъртеж, сухота в устата и умора. За да се предвидят критичните параметри на възможното поведение на хиперфорин след перорално приложение, бяха приложени методи *in silico*. Фармакокинетичният профил, биоактивността и токсичността на фитохимикала бяха анализирани чрез прилагане на Molinspiration cheminformatics, SwissADME, PreADME/Tox и OECD QSAR Toolbox софтуер. Резултатите показват адекватна абсорбция, висок афинитет към плазмените протеини и продължителна бъбречна екскреция на ацилфлороглуцинол. Високата метаболитна активност, причина за потенциална цито- и генотоксичност, както и

прогнозираната канцерогенност и мутагенност на хиперфорин, налагат допълнителни *in vitro* и *in vivo* тестове.

Ключови думи: биоактивност, Hypericum perforatum, QSAR, метаболизъм, фармакокинетика

Г8. ПУБЛИКАЦИИ И ДОКЛАДИ, ПУБЛИКУВАНИ В НЕРЕФЕРИРАНИ СПИСАНИЯ С НАУЧНО РЕЦЕНИРАНЕ ИЛИ ПУБЛИКУВАНИ В РЕДАКТИРАНИ КОЛЕКТИВНИ ТОМОВЕ

FOOD SUPPLEMENTS. EUROPEAN AND NATIONAL LEGISLATION

Ivo Kumanov, Stole Zafiroski, Svetlana Georgieva

Abstract

Analysis of health claims on marketed dietary supplements is very important and relevant topic and aims risk assessment, rational use and improving public health. Due to the observed increase in consumption of dietary supplements have identifying possible risks and adverse events associated with their use. For this reason, WHO recommends modifying the existing system to track food supplements in order to meet the specific characteristics of the user. In this literature review we will present European and National legislation, as well as opportunities to align the criteria for the safety of food supplements.

Keywords: food supplements, public health, risk assessment

ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ. ЕВРОПЕЙСКА И НАЦИОНАЛНА НОРМАТИВНА БАЗА

Иво Куманов, Столе Зафировски, Светлана Георгиева

Резюме

Анализът на здравните претенции на предлаганите на пазара хранителни добавки е много важна и актуална тема и цели оценка на риска, рационална употреба и подобряване на общественото здраве. Поради наблюдаваното увеличение на потреблението на хранителни добавки има идентифициране на възможните рискове и неблагоприятни събития, свързани с тяхната употреба. Поради тази причина СЗО препоръчва модифициране на съществуващата система за проследяване на хранителните добавки, за да отговарят на специфичните характеристики на потребителя. В този преглед на литературата ще представим европейското и националното законодателство, както и възможностите за уеднаквяване на критериите за безопасност на хранителните добавки.

Ключови думи: хранителни добавки, обществено здраве, оценка на риска

FOOD SUPPLEMENTS. HEALTH RISKS IN THE USE OF HERBAL SUPPLEMENTS

Ivo Kumanov, Stole Zafiroski, Svetlana Georgieva

Abstract

Under normal conditions, the appropriate and varied diet can provide all the necessary nutrients for normal development and maintenance of a healthy lifestyle. The amount of these nutrients have

been identified and recommended by the nutrition science. Studies show that this ideal situation is not achieved by consuming all food groups from all population groups.

Depending on your lifestyle or other reasons most often from healthy character patients/consumers choose to supplement their intake of some nutrients through food supplements. But are you sure that food supplements are safe and desirable it is to announce that they prevent or treat a particular disease? In this literature review we will present a brief characterization of food supplements in general and possible health risks that may arise from the use of herbal supplements.

Keywords: food supplements, public health, risk assessment

ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ. ЗДРАВНИ РИСКОВЕ ПРИ УПОТРЕБА НА РАСТИТЕЛНИ ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ

Иво Куманов, Столе Зафировски, Светлана Георгиева

Резюме

При нормални условия подходящата и разнообразна диета може да осигури всички необходими хранителни вещества за нормално развитие и поддържане на здравословен начин на живот. Количеството на тези хранителни вещества е идентифицирано и препоръчано от науката за храненето. Проучванията показват, че тази идеална ситуация не се постига чрез консумация на всички групи храни от всички групи от населението.

В зависимост от начина на живот или други причини най-често от здравен характер пациентите/потребителите избират да допълнят приема на някои хранителни вещества чрез хранителни добавки. Но сигурни ли сме, че хранителните добавки са безопасни и дали е желателно да се обяви, че предотвратяват или лекуват определено заболяване? В този преглед на литературата ще представим кратка характеристика на хранителните добавки като цяло и възможните рискове за здравето, които могат да възникнат от употребата на билкови добавки.

Ключови думи: хранителни добавки, обществено здраве, оценка на риска

MECHANISM OF ACTION OF RETINOIDS AND POSSIBILITIES FOR DRUG DESIGN

Nadya Agova, Svetlana Georgieva, Yana Koleva, Maya Georgieva, Alexander Zlatkov

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.

Keywords: Retinoids, retinoid receptors, nuclear receptors, Bexarotene

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ НА РЕТИНОИДИТЕ И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ЛЕКАРСТВЕН ДИЗАЙН

Надя Агова, Светлана Георгиева, Яна Колева, Мая Георгиева, Александър Златков

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 (all-trans и 9-cis изоформи), тиреоидни хормони, мастни киселини, левкотриени и простагландини. Тъй като ядрените рецептори свързват малки молекули, които лесно могат да бъдат модифицирани чрез дизайн на лекарства, и контролират функциите, свързани с основни заболявания (напр. рак, остеопороза и диабет), те са обещаващи фармакологични цели. Бексаротенът е рексинаид - синтетичен ретиноид, който селективно активира подсемејството на рецептора RXR. Въпреки че механизмите на действие на рексинаидите в терапията и химиопрофилактиката са слабо разбрани, клиничното изследване на тези съединения е в ход.

Ключови думи: Ретиноиди, ретиноидни рецептори, ядрени рецептори, Бексаротен

USING OF NEW GENERATION RETINOIDS IN ADVANCED THERAPY OF CANCER DISEASE

Nadya Agova, Svetlana Georgieva, Yana Koleva, Maya Georgieva, Alexander Zlatkov

Abstract

Retinoids comprise a family of polyisoprenoid lipids which include vitamin A (retinol) and its natural and synthetic analogs. Vitamin A (retinol) and its natural and synthetic derivatives (retinoids) are involved in several important physiological processes in human body. Retinoic acid is a metabolite of vitamin A (retinol) that mediates the functions of vitamin A required for growth and development. Retinoids are effective therapy for some precancerous lesions, the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL), T-cell lymphoma, and the prevention of malignancies in high-risk cancer groups. Breast cancer still remains a major problem in its incidence, morbidity and mortality. Retinoids, natural and synthetic derivatives of vitamin A, possess antiproliferative and proapoptotic properties, making them a promising class of chemopreventive agents against breast cancer. Studies have shown that new generation retinoids can inhibit the growth of normal and malignant breast cells.

Keywords: Retinoids, mammary carcinoma, T-cell lymphoma

ПРИЛОЖЕНИЕ НА НОВА ГЕНЕРАЦИЯ РЕТИНОИДИ В СЪВРЕМЕННАТА ТЕРАПИЯ НА ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Надя Агова, Светлана Георгиева, Яна Колева, Мая Георгиева, Александър Златков

Резюме

Ретиноидите включват семейство полиизопреноидни липиди, които включват витамин А (ретинол) и неговите природни и синтетични аналози. Витамин А (ретинол) и неговите природни и синтетични производни (ретиноиди) участват в няколко важни физиологични процеси в човешкото тяло. Ретиноевата киселина е метаболит на витамин А (ретинол), който медира функциите на витамин А, необходим за растежа и развитието. Ретиноидите са ефективна терапия за някои предракови лезии, лечение на остра промиелоцитна левкемия (APL), Т-клетъчен лимфом и превенция на злокачествени заболявания при групи с висок риск от рак. Ракът на гърдата все още остава основен проблем по своята честота, заболяемост и смъртност. Ретиноидите, природните и синтетични производни на витамин А, притежават антипролиферативни и проапоптотични свойства, което ги прави обещаващ клас при химиопрофилактиката срещу рак на гърдата. Проучванията показват, че ретиноидите от ново поколение могат да инхибират растежа на нормалните и злокачествени клетки на гърдата.

Ключови думи: ретиноиди, карцином на млечната жлеза, Т-клетъчен лимфом

INNOVATIONS IN THE USE OF OPUNTIA FICUS

Malina Vasileva, Nadya Agova, Svetlana Georgieva

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.

Keywords: Opuntia Ficus, prickly pear, application in pharmacy

НОВИ АСПЕКТИ В ПРИЛОЖЕНИЕТО НА OPUNTIA FICUS

Малина Василева, Надя Агова, Светлана Георгиева

Резюме

Opuntia Ficus, наричана още опунция, е растение от семейство Кактусови. Растението е непретенциозно и расте там, където получава дори едно семе, дори и да е скала. Родината на Опунцията е Южна Америка, но тя е разпространена и в Централна Америка и Индия. Населението по тези земи я използва по много начини: от листата на кактуса се приготвят различни ястия, а от вкусните плодове се правят сокове, конфитюри, желета и дори бира. От векове тя 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 бодливата круша разнообразният химичен състав 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 опунцията във фармацевтичната практика.

Ключови думи: Opuntia Ficus, бодлива круша, приложение във фармацията

REACTION STRATEGIES FOR SYNTHESIS OF IMIDAZOLE DERIVATIVES: A REVIEW

Sylvia Atanasova-Stamova¹, Svetlana Georgieva¹, Maya Georgieva²

1) Department of Pharmaceutical Sciences and Pharmaceutical Management, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

2) Department of Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University - Sofia

Abstract

The development of a methodical directional synthesis of complex organic molecules with the aim of obtaining the physiologically active substance with selective action takes a central position in modern synthetic organic chemistry. Imidazole derivatives are a key component in great many bioactive compounds of both natural and synthetic origin. Many scientists in the field of pharmaceutical chemistry and pharmacology have been attracted to them in recent years. This is because of the exceptional chemical properties and biological activities that they demonstrate. It is a big challenge for the scientists to modify and synthesize new imidazole derivatives.

Keywords: imidazole, synthesis, formamide, microwave

СТРАТЕГИИ ЗА РЕАКЦИЯ ЗА СИНТЕЗ НА ИМИДАЗОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ: ПРЕГЛЕД

Силвия Атанасова-Стамова¹, Светлана Георгиева¹, Мая Георгиева²

1) Катедра „Фармацевтични науки и фармацевтичен мениджмънт“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

2) Катедра по химия, Факултет по фармация, Медицински университет – София

Резюме

Разработването на методичен насочен синтез на сложни органични молекули с цел получаване на физиологично активно вещество със селективно действие заема централно място в съвременната синтетична органична химия. Имидазоловите производни са ключов компонент в много биоактивни съединения от естествен и синтетичен произход. Много учени в областта на фармацевтичната химия и фармакология са привлечени от тях през последните години. Това се дължи на изключителните химични свойства и биологични активности, които демонстрират. За учените е голямо предизвикателство да модифицират и синтезират нови имидазолови производни.

Ключови думи: имидазол, синтез, формамид, микровълни

ALTERNATIVE THERAPY FOR THE TREATMENT OF ACNE VULGARIS

Svetlana Georgieva, Nadya Agova, Pavlina Koseva, Silvia Stamova, Iliyan Kolev

Abstract

Acne is one of the most common skin condition in the world. Acne is most prevalent during puberty, and it is often mild, tending not to last far beyond adolescence. In some cases, acne can last years beyond puberty; while untreated acne lasts around five years before dissipating, some deal with acne well into adulthood. Acne most often affects the face, but it may spread to involve the neck, chest and back, and sometimes even more extensively over the body. Treatment of acne vulgaris should be directed toward the known pathogenic factors, including follicular hyperproliferation, excess sebum, bacteria *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes*, and inflammation. The most appropriate treatment is based on the grade and severity of the acne. More and more patients, however, are seeking alternative approaches to the treatment of acne. This is provoked both by the numerous side effects and prolonged intake of medications accompanying systemic acne therapy, as well as by the increasing resistance of *P. acnes*.

Keywords: Acne vulgaris, conventional therapy, alternative therapy

АЛТЕРНАТИВНИ ПОДХОДИ В ТЕРАПИЯТА НА ACNE VULGARIS

Светлана Георгиева, Надя Агова, Павлина Косева, Силвия Стамова, Илиян Колев

Резюме

Акнето е едно от най-често срещаните кожни заболявания в света. Акнето е най-разпространено по време на пубертета и често е леко, като има тенденция да не продължава много след юношеството. В някои случаи акнето може да продължи години след пубертета; докато нелекуваното акне продължава около пет години, преди да изчезне, някои се справят с акнето и в зряла възраст. Акнето най-често засяга лицето, но може да се разпространи и по врата, гърдите и гърба, а понякога дори по-широко по тялото. Лечението на акне вулгарис трябва да бъде насочено към известните патогенни фактори, включително фоликуларна хиперпролиферация, излишък на себум, бактерии като *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes* и възпаление. Най-подходящото лечение се основава на степента и тежестта на акнето. Все повече пациенти обаче търсят алтернативни подходи за лечение на акне. Това се провокира както от многобройните странични ефекти и продължителния прием на медикаменти, съпътстващи системната терапия на акне, така и от нарастващата резистентност на *P. acnes*.

Ключови думи: Акне вулгарис, конвенционална терапия, алтернативна терапия

BIOLOGICAL ACTIVITY OF NITROIMIDAZOLES: PAST AND FUTURE

Svetlana Georgieva, Iliyan Kolev, Sylvia Stamova, Nadya Agova, Pavlina Koseva

Abstract

Nitroimidazoles are class of the therapeutic drugs used mainly in the treatment of infections caused by susceptible organisms, particularly an aerobic bacteria and protozoa. Nitroimidazole are therefore important in the treatment of intra-abdominal and gynecologic sepsis, abscesses and tetanus. They are also an important component of prophylactic regimens for surgical procedures where contamination with anaerobic flora is likely. Nitroimidazoles are used to treat bacterial vaginosis (frequently associated with *G. vaginalis*) and dental infections, including acute necrotizing ulcerative gingivitis (Vincent's angina). Nitroimidazoles are also a component of modern triple eradication regimens for *H. pylori*. The large number nitroimidazole drugs are in use today. Some 5-nitroimidazole derivatives such as metronidazole, tinidazole, secnidazole and azomycin have been used long time for severe cases of infections. 2-nitroimidazoles play an important role as bioreductive markers for tumor hypoxia, as radiosensitizers and some are also known to demonstrate antiprotozoan activity. In this literature review, we will present new perspective of nitroimidazole derivatives in the future.

Keywords: Nitroimidazole, Metronidazole, antiprotozoal, antibacterial

БИОЛОГИЧНО ДЕЙСТВИЕ НА НИТРОИМИДАЗОЛИТЕ. МИНАЛО И БЪДЕЩЕ

Светлана Георгиева, Илиян Колев, Силвия Стамова, Надя Агова, Павлина Косева

Резюме

Нитроимидазолите са клас терапевтични лекарства, използвани главно за лечение на инфекции, причинени от чувствителни организми, особено аеробни бактерии и протозои. Ето защо нитроимидазолът е важен при лечението на интраабдоминален и гинекологичен сепсис, абсцеси и тетанус. Те също така са важен компонент на профилактичните схеми за хирургични процедури, при които е вероятно замърсяване с анаеробна флора. Нитроимидазолите се използват за лечение на бактериална вагиноза (често свързана с *G. vaginalis*) и зъбни инфекции, включително остър некротизиращ улцерозен гингивит (ангина на Винсент). Нитроимидазолите също са компонент на съвременните схеми за тройна ерадикация на *H. pylori*. Голям брой нитроимидазолови лекарства се използват днес. Някои производни на 5-нитроимидазол като метронидазол, тинидазол, секнидазол и азомицин са били използвани дълго време при тежки случаи на инфекции. 2-нитроимидазолите играят важна роля като биоредуктивни маркери за туморна хипоксия, като радиосенсибилизатори и за някои също е известно, че демонстрират антипротозойна активност. В този преглед на литературата ще представим нова перспектива на производните на нитроимидазол в бъдеще.

Ключови думи: нитроимидазол, метронидазол, антипротозоен, антибактериален

GRAVES' DISEASE - SYMPTOMS, DYAGNOSIS, TREATMENT AND PROGNOSIS

Pavlina Koseva, Svetlana Georgieva, Nadya Agova, Silvia Stamova, Iliyan Kolev

Abstract

Graves' disease is an immune system disorder that results in the overproduction of thyroid hormones (hyperthyroidism). Because thyroid hormones affect a number of different body systems, signs and symptoms associated with Graves' disease can be wide ranging and significantly influence overall well-being. Common signs and symptoms of Graves' disease include anxiety and irritability; a fine tremor of hands or fingers; heat sensitivity and an increase in perspiration or warm, moist skin; weight loss, despite normal eating habits; enlargement of thyroid gland (goiter); change in menstrual cycles; erectile dysfunction or reduced libido; bulging eyes (Graves' ophthalmopathy); thick, red skin usually on the shins or tops of the feet (Graves' dermopathy) and rapid or irregular heartbeat (palpitations). Although Graves' disease may affect anyone, it's more common among women and before the age of 40. The health care provider may suspect Graves' disease based on symptoms and findings during a physical exam. One or more blood tests can confirm hyperthyroidism and may point to Graves' disease as the cause. Other clues that hyperthyroidism is caused by Graves' disease are an enlarged thyroid; signs of Graves' eye disease, present in about one out of three people with Graves' disease and a history of other family members with thyroid or autoimmune problems. If the diagnosis is uncertain, the doctor may order further blood or imaging tests to confirm Graves' disease as the cause. To determine whether the thyroid is functioning properly, testing may begin with Thyroid-stimulating hormone (TSH) — typically low in Graves' disease; Free T4 — usually elevated and Free and Total T3 — often elevated. The above tests may also be ordered periodically to monitor thyroid function and hormone production. Laboratory tests used to help diagnose Graves' disease and distinguish it from other autoimmune conditions may include the presence of thyroid antibodies: Thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) — presence of this antibody is diagnostic for Graves' disease; Thyroid stimulating hormone receptor antibody (TRAb) — less specific than TSI and Anti-thyroid peroxidase antibody (anti-TPO). There are three treatment options: medicine, radioiodine therapy, and thyroid surgery. Early diagnosis and treatment of Graves' Disease is essential, as it can have adverse effects on heart function, bone structure and the eyes.

Keywords: graves' disease, ophthalmopathy, thyroid hormones

БАЗЕДОВА БОЛЕСТ – СИМПТОМИ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗА

Павлина Косева, Светлана Георгиева, Надя Агова, Силвия Стамова, Илиян Колев

Резюме

Базедовата болест е нарушение на имунната система, което води до свръхпроизводство на хормони на щитовидната жлеза (хипертиреоидизъм). Тъй като хормоните на щитовидната жлеза засягат редица различни телесни системи, признаците и симптомите, свързани с Базедовата болест, могат да бъдат широки и да повлияят значително на цялостното

благосъстояние. Честите признаци и симптоми на Базедовата болест включват тревожност и раздразнителност; фин тремор на ръцете или пръстите; чувствителност към топлина и повишено изпотяване или топла, влажна кожа; загуба на тегло, въпреки нормалните хранителни навици; уголемяване на щитовидната жлеза (гуша); промяна в менструалния цикъл; еректилна дисфункция или намалено либидо; изпъкнали очи (офталмопатия на Грейвс); плътна, зачервена кожа, обикновено на лицето или горната част на стъпалата (дермопатия на Грейвс) и ускорен или неправилен сърдечен ритъм (палпитации). Въпреки че Базедовата болест може да засегне всеки, тя е по-често срещана сред жените и преди 40-годишна възраст. Медицинският специалист може да диагностицира Базедовата болест въз основа на симптоми и открития по време на физически преглед. Един или повече кръвни тестове могат да потвърдят хипертиреозидизма и може да сочат Базедовата болест като причина. Други улики при хипертиреозидизъм причинен от Базедовата болест, са увеличена щитовидна жлеза; признаци на очно заболяване на Грейвс, присъстващи при около един на всеки трима души с Базедова болест и анамнеза за други членове на семейството с проблеми с щитовидната жлеза или автоимунни проблеми. Ако диагнозата е несигурна, лекарят може да назначи допълнителни кръвни или образни изследвания, за да потвърди Базедовата болест като причина. За да се определи дали щитовидната жлеза функционира правилно, изследването може да започне с тироид-стимулиращ хормон (TSH) — обикновено нисък при Базедова болест; Свободен T4 — обикновено повишен и свободен и общ T3 — често повишени. Горепосочените тестове също могат да бъдат назначавани периодично за проследяване на функцията на щитовидната жлеза и производството на хормони. Лабораторните тестове, използвани за диагностициране на Базедовата болест и разграничаването ѝ от други автоимунни състояния, могат да включват наличието на тироидни антитела: Тироиден стимулиращ имуноглобулин (TSI) — наличието на това антитяло е диагностично за Базедова болест; Тироидно стимулиращо хормон рецепторно антитяло (TRAb) — по-малко специфично от TSI и анти tiroидно пероксидазно антитяло (анти-TPO). Има три възможности за лечение: лекарства, радиойодна терапия и операция на щитовидната жлеза. Ранната диагностика и лечение на Базедовата болест е от съществено значение, тъй като може да има неблагоприятни ефекти върху сърдечната функция, структурата на костите и очите.

Ключови думи: Базедовата болест, офталмопатия, тироидни хормони

POSTOPERATIVE TREATMENT WITH METRONIDAZOLE IN SEVERE INTRAABDOMINAL INFECTIONS IN CHILDREN

Silvia Stamova¹, Petar Stamov², Svetlana Georgieva¹, Nadya Agova¹, Ivo Kumanov¹, Galina Petrova¹

1) Department of Pharmaceutical Sciences and Pharmaceutical Management, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

2) Multi Purpose Hospital for Active Treatment St. Anna – Varna

Abstract

Metronidazole is chemotherapeutic drug that is used to treat a wide variety of infections. Especially it is used to parasitic and anaerobic bacterial infections on abdominal cavity with high risk of morbidity. Metronidazole treatment was performed in pediatric patients after surgery intervention. The results after metronidazole treatment indicate positive influence of the infection process.

Keywords: Metronidazole, Peritonitis, Anaerobic bacteria, Children

СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ С МЕТРОНИДАЗОЛ ПРИ ТЕЖКИ ИНТРААБДОМИНАЛНИ ИНФЕКЦИИ ПРИ ДЕЦА

Силвия Стамова¹, Петър Стамов², Светлана Георгиева¹, Надя Агова¹, Иво Куманов¹,
Галина Петрова¹

1) Катедра „Фармацевтични науки и фармацевтичен мениджмънт“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

2) Многопрофилна болница за активно лечение Св. Анна – Варна

Резюме

Метронидазолът е химиотерапевтично лекарство, което се използва за лечение на голямо разнообразие от инфекции. Особено се използва при паразитни и анаеробни бактериални инфекции на коремната кухина с висок риск от заболяемост. Лечението с метронидазол е проведено при педиатрични пациенти след хирургична интервенция. Резултатите след лечение с метронидазол показват положително повлияване на инфекциозния процес.

Ключови думи: метронидазол, перитонит, анаеробни бактерии, деца

RESEARCH AND ANALYSIS OF THERAPEUTIC RESPONSE IN THE TREATMENT OF ACNE WITH ROACCUTANE

N. Agova¹, S. Georgieva¹, S. Stamova¹, I. Kumanov¹, I. Bakardzhiev²

1) Faculty of Pharmacy - Medical University "Prof. dr. Paraskev Stoyanov" - Varna - Department of "Pharmaceutical Sciences and Pharmaceutical Management"

2) Varna Medical College - "Medical Cosmetics" Department

Abstract

Acne is a chronic, inflammatory skin condition that can affect the face, shoulders, back, neck, chest and upper arms. A number of factors contribute to the formation of acne. Among them, the most important is *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), as well as excess production of sebum, the abnormal desquamation of epithelial cells in sebaceous follicles, some medications, hormonal changes, stress and other.

Acne treatment involves different products depending on the affected area of the skin, extent, severity, and duration of the disease as well as the type of lesions and the psychological effects of the disease. Mild acne can be treated with over-the-counter (OTC) medications but the more serious forms of the disease require the inclusion in therapy of corticosteroid preparations, topical and oral antibiotics and isotretinoin. Isotretinoin (13- cis-retinoic acid) is natural metabolite of vitamin A reduces sebum production and results in prolonged remissions of even the most severe forms of acne.

We analyzed, and summarized the results of a survey conducted in patients using isotretinoin tablets in the medication Roaccutane in treatment of acne.

Keywords: Acne, therapeutic response, isotretinoin, Roaccutane

ИЗСЛЕДВАНЕ И АНАЛИЗ НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ОТГОВОР ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА АКНЕ С ROACCUTANE

Н. Агова¹, С. Георгиева¹, С. Стамова¹, И. Куманов¹, И. Бакърджиев²

1) Факултет Фармация - Медицински университет „Проф. д-р. Параскев Стоянов” - Варна - Катедра „Фармацевтични науки и фармацевтичен мениджмънт”

2) Медицински колеж Варна - УС „Медицински Козметик”

Резюме

Акнето е хронично възпалително състояние на кожата, което може да засегне лицето, раменете, гърба, шията, гърдите и горната част на ръцете. Редица фактори допринасят за образуването на акне. Сред тях най-важен е *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), както и прекомерното производство на себум, необичайната десквамация на епителните клетки в мастните фоликули, някои лекарства, хормонални промени, стрес и други.

Лечението на акне включва различни продукти в зависимост от засегнатата област на кожата, степента, тежестта и продължителността на заболяването, както и вида на лезиите и психологическите ефекти на заболяването. Лекото акне може да се лекува с лекарства без рецепта (ОТС), но по-сериозните форми на заболяването изискват включване в терапията на кортикостероидни препарати, локални и перорални антибиотици и изотретиноин. Изотретиноин (13-cis-ретиноева киселина) е естествен метаболит на витамин А, намалява

производството на себум и води до продължителна ремисия дори на най-тежките форми на акне.

Анализирахме и обобщихме резултатите от проучване, проведено при пациенти, използващи таблетки изотретиноин в състава на лекарството Roaccutane за лечение на акне.

Ключови думи: акне, терапевтичен отговор, изотретиноин, роакутан

COMPARISON OF THE CHARACTERISTICS OF MOST USED DRUGS FOR GRAVES' DISEASE

Pavlina Koseva, Radka Tomova Georgieva - Nikolova, Svetlana Fotkova, Pavlina Gateva, Radka Hadjiolova, Mariana Nikolova, Svetla Asenova

Abstract

Graves' disease (GD) is the most common cause of hyperthyroidism worldwide. Current therapeutic options for GD include antithyroid drugs (ATD), radioactive iodine and thyroidectomy. ATD treatment is generally well accepted by patients due to normalizing thyroid function in a short time and avoiding immune disorder while avoiding radiation exposure and invasive procedures. ATD treatment has some major side effects, including agranulocytosis and severe hepatotoxicity, which are life threatening but rare (<0.5%). The titration regimen for 12-18 months is the optimal treatment strategy. Commonly used ATD are methimazole and propylthiouracil. Studies shows that methimazole has a better efficacy and restores the euthyroid state much faster than propylthiouracil, but the recurrence rate after withdrawal is comparable between the two drugs. The side effects of ATD is common, but generally mild, including rash, pruritus, metallic taste, arthralgia, and liver damage; rash is more common with methimazole treatment, whereas the predominant side effect of propylthiouracil is hepatic involvement. Methimazole has longer half-life and duration of action and fewer major side effects as compared to propylthiouracil. ATD are widely used for treatment on a long-term basis. There is a difference of opinion as to which of them is best, but to a large degree guidelines governing choice of therapy can be drawn.

Keywords: Based's disease, antithyroid drugs, comparative characteristics

СРАВНИТЕЛНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА НАЙ-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИТЕ АНТИТИРОИДНИ ПРЕПАРАТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БАЗЕДОВА БОЛЕСТ

Павлина Косева, Радка Томова Георгиева-Николова, Светлана Фоткова, Павлина Гатева, Радка Хаджиолова, Мариана Николова, Светла Асенова

Резюме

Болезтта на Грейвс (GD) е най-честата причина за хипертиреозидизъм в световен мащаб. Настоящите терапевтични възможности за GD включват антитиреоидни лекарства (ATD), радиоактивен йод и тиреоидектомия. Лечението с ATD обикновено се приема добре от

пациентите поради нормализиране на функцията на щитовидната жлеза за кратко време и избягване на имунно разстройство, като същевременно се избягва излагане на радиация и инвазивни процедури. Лечението с АТД има някои големи странични ефекти, включително агранулоцитоза и тежка хепатотоксичност, които са редки (<0,5%) но животозастрашаващи. Режимът на титриране за 12-18 месеца е оптималната стратегия за лечение. Често използвани АТД са метимазол и пропилтиоурацил. Проучванията показват, че метимазол има по-добра ефикасност и възстановява еутироидното състояние много по-бързо от пропилтиоурацил, но честотата на рецидивите след спиране е сравнима между двете лекарства. Страничните ефекти на АТД са чести, но обикновено леки, включително обрив, пруритус, метален вкус, артралгия и увреждане на черния дроб; обривът е по-чест при лечение с метимазол, докато преобладаващият страничен ефект на пропилтиоурацил е чернодробно засягане. Метимазолът има по-дълъг полуживот и продължителност на действие и по-малко сериозни странични ефекти в сравнение с пропилтиоурацил. АТД се използват широко за дългосрочно лечение. Има разлика в мненията кой от тях е най-добър, но до голяма степен могат да се направят насоки за избор на терапия.

Ключови думи: Базедова болест, анти tireoidни лекарства, сравнителна характеристика

MODERN APPROACHES OF HELICOBACTER PYLORI TREATMENT

Sylvia Stamova, Svetlana Georgieva, Nadya Agova, Petar Stamov

Abstract

Helicobacter pylori infection is one of the most common chronic bacterial infections affecting humans. More than 70% of the world's population carries *Helicobacter pylori*. This Gram-negative organism colonizes specifically the human stomach and unfortunately may be persisting for the entire life of the host. Concomitance of *H. pylori* and its host has resulted in reaction of *H. pylori* with the host's pathogen defense mechanisms and the immune system. Here we presented old and new regimens to manage of *Helicobacter pylori* infection.

Keywords: *Helicobacter pylori*, treatment, protocols

СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА HELICOBACTER PYLORI

Силвия Стамова, Светлана Георгиева, Надя Агова, Петър Стамов

Резюме

Инфекцията с *Helicobacter pylori* е една от най-честите хронични бактериални инфекции, засягащи хората. Повече от 70% от световното население е носител на *Helicobacter pylori*. Този грам-отрицателен организъм колонизира специално човешкия стомах и за съжаление може да се запази през целия живот на гостоприемника. Едновременното взаимодействие на *H. pylori* и неговия гостоприемник е довело до реакция на *H. pylori* със защитните

механизми на патогена на гостоприемника и имунната система. Тук представихме стари и нови схеми за лечение на инфекция с *Helicobacter pylori*.

Ключови думи: *Helicobacter pylori*, лечение, протоколи

HISTORY AND DEVELOPMENT OF RETINOID THERAPY IN ONCOLOGY

Nadya Agova, Svetlana Georgieva, Silvia Stamova, Yana Koleva

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.

Keywords: oncology, retinoids, cancer treatment, bexarotene

ИСТОРИЯ И РАЗВИТИЕ НА РЕТИНОИДНАТА ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИЯТА

Надя Агова, Светлана Георгиева, Силвия Стамова, Яна Колева

Резюме

През последното десетилетие се наблюдава значително увеличение 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 се разшири и за лечение на други онкологични заболявания. Разглеждаме възможностите за лечение на рак и как те се развиха напоследък, както и възможността за използване на ретиноева киселина, природни и синтетични производни (ретиноиди) като обещаващи антинеопластични средства, притежаващи както терапевтичен, така и с хемопревантивен потенциал.

Ключови думи: онкология, ретиноиди, лечение на рак, бексаротен

PREDICTION OF HEPATIC METABOLIC ACTIVITY OF TAZAROTENE

Yana Koleva, Nadya Agova, Svetlana Georgieva

Abstract

Tazarotene is a third-generation prescription topical retinoid and is a member of the acetylenic class of retinoids. The metabolism of Tazarotene and the safety profile of both the Tazarotene structure itself and its metabolites are not yet fully understood. The aim of this work is to predict the probable hepatic metabolic activity of Tazarotene and to predict the protein and DNA binding of its metabolites by OECD (Q) SAR Application Toolbox.

Keywords: tazarotene, retinoid, metabolism, liver activation, OECD (Q) SAR Application Toolbox

ПРЕДСКАЗВАНЕ НА ЧЕРНОДРОБНАТА МЕТАБОЛИТНА АКТИВНОСТ НА ТАЗАРОТЕН

Яна Колева, Надя Агова, Светлана Георгиева

Резюме

Тазаротенът е трето поколение локален ретиноид по лекарско предписание и е член на ацетиленовия клас ретиноиди. Метаболизмът на тазаротен и профилът на безопасност както на самата структура на тазаротен, така и на неговите метаболити все още не са напълно изяснени. Целта на тази работа е да се предскаже вероятната чернодробна метаболитна активност на тазаротен и да се предскаже протеиновото и ДНК свързване на неговите метаболити чрез OECD (Q) SAR Application Toolbox.

Ключови думи: тазаротен, ретиноид, метаболизъм, чернодробна активация, OECD (Q) SAR Application Toolbox

MULTIPLE SCLEROSIS - SYMPTOMS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Nadya Agova, Svetlana Georgieva, Silvia Stamova

Abstract

The development of medicine and pharmacy led to a constant search for new approaches to treat diseases for which there is no currently approved therapy. The main reason for the lack of unified therapy is the poor knowledge for mechanisms of progress of disease. As well as complex pathogenesis and the impact of a number of factors. Multiple sclerosis is one of the most common immune-mediated disorder affecting the central nervous system. A number of new treatments and diagnostic methods are under development for treatment of multiple sclerosis. The newer therapies provide greater choice for the physician and patient, offering drugs of greater efficacy or greater tolerability than the treatments used so far but also greater toxicity. Different strategies are

emerging for the sequencing and timing of treatments, with little evidence to support one approach or other approaches. This requires an in-depth knowledge of the treatment options and the choice of the most appropriate drug for the individual patient.

Keywords: Multiple sclerosis, retinoids, interferon (IFN) - β 1a, different strategies of treatments

МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – СИМПТОМИ, ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДИ ЗА ТЕРАПИЯ

Надя Агова, Светлана Георгиева, Силвия Стамова

Резюме

Развитието на медицината и фармацията доведе до постоянно търсене на нови подходи за лечение на заболявания, за които към момента няма одобрена терапия. Основната причина за липсата на унифицирана терапия е слабото познаване на механизмите на развитие на заболяването, както и сложната патогенеза и влиянието на редица фактори. Множествената склероза е едно от най-честите имуномедиирани заболявания, засягащи централната нервна система. В процес на разработване са редица нови подходи за терапия и диагностични методи за лечение на множествена склероза. По-новите терапии предоставят по-голям избор за лекаря и пациента, като предлагат лекарства с по-голяма ефикасност или по-голяма поносимост от лечението, използвани досега, но също така и с по-голяма токсичност. Появяват се различни стратегии за последователността и графика на лечението, с малко доказателства в подкрепа на едни или други подходи. Това изисква задълбочено познаване на възможностите за лечение и избор на най-подходящото лекарство за конкретния пациент.

Ключови думи: множествена склероза, ретиноиди, интерферон (IFN) - β 1a, различни стратегии за лечение

PROBABLE SKIN METABOLISM OF METRONIDAZOLE AND ITS ACID METABOLITE

Assist. Prof. Sylvia Stamova

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

Assoc. Prof. Dr. Yana Koleva

Department of Chemistry, Faculty of Natural Science, University 'Prof. Assen Zlatarov', Burgas, Bulgaria

Assist. Prof. Dr. Nadya Agova

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

Assoc. Prof. Dr. Svetlana Georgieva

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 SN1nucleophilic 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.

Keywords: Metronidazole, Predict, Skin metabolism, QSAR Toolbox

ВЪЗМОЖЕН КОЖЕН МЕТАБОЛИЗЪМ НА МЕТРОНИДАЗОЛ И НЕГОВИЯ КИСЕЛИНЕН МЕТАБОЛИТ

Ас. Силвия Стамова

Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

Доц. Яна Колева, д.х.

Катедра по химия, Факултет по природни науки, Университет „Проф. Асен Златаров, Бургас, България

Ас. Надя Агова, д.ф.

Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

Доц. Светлана Георгиева, д.ф.

Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

Резюме

Метронидазол е антимикубно 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 в 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 (индиректно) и SN1 нуклеофилна атака след редукция и образуване на нитрениеви йони, но те нямат способност да се свързват с протеини. Впоследствие получените резултати бяха сравнени с експериментални наблюдения, за да се оцени полезността на OECDQSAR Toolbox при проучвания за идентифициране на метаболити за откриване на лекарства.

Ключови думи: Metronidazole, Predict, Skin metabolism, QSAR Toolbox

FT-IR SPECTRAL ANALYSIS FOR A NEWLY OBTAINED STRUCTURE ANALOG OF BEXAROTENE

Nadya Agova¹, Svetlana Georgieva¹, Sylvia Stamova¹, Boryana Mihaylova²

1) Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

2) Student, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

Abstract

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.

Keywords: retinoids, modification, hydrazone analogs, FTIR spectral analysis

FT-IR СПЕКТРАЛЕН АНАЛИЗ ЗА НОВОПЛУЧЕН СТРУКТУРЕН АНАЛОГ НА БЕКСАРОТЕНА

Надя Агова¹, Светлана Георгиева¹, Силвия Стамова¹, Боряна Михайлова²

1) Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

2) Студент, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

Резюме

Ретиноидите са природни и синтетични съединения, част от семейството на полиизопреноидните липиди. Тези съединения участват в няколко важни физиологични процеса в човешкото тяло поради способността им да се свързват с различни ядрени рецептори. Ретиноидите се използват в терапията на някои предракови лезии, лечението на остра промиелоцитна левкемия (APL), Т-клетъчен лимфом и превенцията на злокачествени заболявания при групи с висок риск от рак. В тази работа 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: Инфрачервените спектри в областта $500\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ са заснети на Bruker FTIR спектрометър с помощта на ATR - приставка със Smart ITR адаптер.

РЕЗУЛТАТИ: Инфрачервените спектри на новосинтезираното съединение бяха поразително сходни в относителните позиции и интензитети на получените пикове, потвърждавайки тясната му структурна връзка с бексаротен. Въпреки структурното сходство, имаше значителни разлики, 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.

Ключови думи: ретиноиди, модификация, хидразонови аналози, FTIR спектрален анализ

EVALUATION OF THE HEPATIC METABOLIC ACTIVATION OF BENZOCAINE BY IN SILICO METHODS

Assist. Prof. Sylvia Stamova

Medical University of Varna, Faculty of Pharmacy

Assoc. Prof. Dr. Yana Koleva

University 'Prof. Assen Zlatarov', Burgas, Faculty of Natural Science

Assoc. Prof. Dr. Svetlana Georgieva

Medical University of Varna, Faculty of Pharmacy

Assoc. Prof. Dr. Neli Ermenlieva

Medical University of Varna, Faculty of Medicine

Assoc. Prof. Dr. Emiliya Georgieva

Medical University of Varna, Training sector Medical Laboratory Assistant"

Abstract

Benzocaine is a slightly soluble local anesthetic, an ester of para-aminobenzoic acid. It is hydrolyzed by esterase enzymes mainly in plasma and a lesser extent in the liver. The purpose of this work is to predict probable hepatic metabolites (*in vivo* and *in vitro* rat) and their mechanism of action (DNA and protein binding) of benzocaine by *in silico* methods (QSARToolbox software). The probable hepatic metabolites of benzocaine that have been predicted by QSAR Toolbox (*in vivo* and *in vitro* rat metabolism simulator) are four metabolites. Three of them are not reactive metabolites and one is reactive, i.e. alert is found by DNA binding. The metabolite is with radical mechanism via ROS formation (indirect) (single-ring substituted primary aromatic amines and SN1 (nucleophilic attack after nitrenium ion formation (single-ringsubstituted primary aromatic amines)). Three metabolites of four are not reactive and one metabolite was found alert by protein binding. The reactive metabolite is with Schiff base formation with carbonyl compounds (aldehydes) mechanism.

Keywords: benzocaine, liver, metabolism, predict, QSAR toolbox.

ОЦЕНКА НА ЧЕРНОДРОБНОТО МЕТАБОЛИТНО АКТИВИРАНЕ НА БЕНЗОКАИН ЧРЕЗ IN SILICO МЕТОДИ

Ас. Силвия Стамова

Медицински университет Варна, Факултет по фармация

Доц. Яна Колева, д.х.

Университет „Проф. Асен Златаров“, Бургас, Факултет по природни науки

Доц. Светлана Георгиева, д.ф.

Медицински университет Варна, Факултет по фармация

Доц. Нели Ерменлиева, д.б.

Медицински университет Варна, Медицински факултет

Доц. Емилия Георгиева, д.оз.

Медицински университет Варна, Учебен сектор Медицински лаборант"

Резюме

Бензокаинът е слабо разтворим локален анестетик, естер на пара-аминобензоената киселина. Той се хидролизира от естеразни ензими главно в плазмата и в по-малка степен в черния дроб. Целта на тази работа е да се предвидят вероятни чернодробни метаболити (*in vivo* и *in vitro* плъхове) и техният механизъм на действие (свързване с ДНК и протеини) на бензокаин чрез *in silico* методи (софтуер QSARToolbox). Вероятните чернодробни метаболити на бензокаин, които са предвидени от QSAR Toolbox (*in vivo* и *in vitro* симулатор на метаболизма на плъхове), са четири метаболита. Три от тях не са реактивни метаболити и един е реактивен, т.е. наблюдава се свързване с ДНК. Метаболитът се образува по радикалов механизъм чрез образуване на ROS (индиректно) (заместени с един пръстен първични ароматни амини и SN1 (нуклеофилна атака след образуване на нитрениеви йони (заместени с един пръстен първични ароматни амини)). Три метаболита от четири не са реактивни и един метаболит е бил установен, че може да се свърже с протеини. Реактивният метаболит формира шифови бази с карбонилни съединения (алдехиди).

Ключови думи: бензокаин, черен дроб, метаболизъм, прогнозиране, QSAR инструментариум

PROBABLE METABOLIC ACTIVATION OF BENZOCAINE IN THE SKIN

Assist. Prof. Sylvia Stamova

Medical University of Varna, Faculty of Pharmacy

Assoc. Prof. Dr. Yana Koleva

University 'Prof. Assen Zlatarov'- Burgas, Faculty of Natural Science

Assoc. Prof. Dr. Svetlana Georgieva

Medical University of Varna, Faculty of Pharmacy

Assoc. Prof. Dr. Neli Ermenlieva

Medical University of Varna, Faculty of Medicine

Assoc. Prof. Dr. Emiliya Georgieva

Medical University of Varna, Training sector Medical Laboratory Assistant"

Abstract

Benzocaine is a local anesthetic that is used to reduce pain and discomfort caused by different sources of pain on a surface of the body. It is also used to numb the skin or surfaces inside the mouth, nose, etc. The present work is aimed to predict possible metabolites and their mechanism of action (DNA and protein binding) of benzocaine in the skin by *in silico* methods as QSAR Toolbox software. The probable skin metabolites (not reactive - one metabolite and reactive - one metabolite) of benzocaine that have been predicted by QSAR Toolbox are with mechanism of action (radical mechanism via ROS formation (indirect): single-ring substituted primary aromatic amines and SN1: nucleophilic attack after nitrenium ion formation (single-ring substituted primary aromatic amines)) by DNA binding. For metabolites of benzocaine were not found alerts by protein binding, i.e. metabolites are not reactive.

Keywords: benzocaine, metabolism, skin, OECD QSAR Toolbox

ВЕРОЯТНО МЕТАБОЛИТНО АКТИВИРАНЕ НА БЕНЗОКАИН В КОЖАТА

Ас. Силвия Стамова

Медицински университет Варна, Факултет по фармация

Доц. Яна Колева, д.х.

Университет „Проф. Асен Златаров“, Бургас, Факултет по природни науки

Доц. Светлана Георгиева, д.ф.

Медицински университет Варна, Факултет по фармация

Доц. Нели Ерменлиева, д.б.

Медицински университет Варна, Медицински факултет

Доц. Емилия Георгиева, д.оз.

Медицински университет Варна, Учебен сектор Медицински лаборант"

Резюме

Бензокаинът е локален анестетик, който се използва за намаляване на болката и дискомфорта, причинени от различни източници на болка по повърхността на тялото. Използва се и за анестезия на кожата или повърхностите в устата, носа и т.н. Настоящата работа е насочена към прогнозиране на възможни метаболити и техния механизъм на действие (свързване с ДНК и протеин) на бензокаин в кожата чрез *in silico* методи като QSAR Toolbox софтуер. Вероятните кожни метаболити (не реактивни - един метаболит и реактивни - един метаболит) на бензокаин, които са предсказани от QSAR Toolbox, са с механизъм на действие (радикален механизъм чрез образуване на ROS (непряко): първични

ароматни амини, заместени с един пръстен и SN1: нуклеофилна атака след образуване на нитрениеви йони (единичен пръстен заместени първични ароматни амини)) чрез ДНК свързване. За метаболитите на бензокаин не са открити предупреждения чрез свързване с протеини, т.е. метаболитите не са реактивни.

Ключови думи: бензокаин, метаболизъм, кожа, OECD QSAR Toolbox

PROBABLE MICROBIAL EVALUATION OF THE BENZOCAINE AS AN ANTIMICROBIAL AGENT

Sylvia STAMOVA^{1*}, Yana KOLEVA^{2*}, Svetlana GEORGIEVA^{1*}, Neli ERMENLIEVA^{3*},
Emilia GEORGIEVA^{4*}

1* Medical university "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov", Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical chemistry, Varna, Bulgaria.

2* University "Prof. Assen Zlatarov", Faculty of Natural Science, Department of Chemistry, Burgas, Bulgaria.

3* Medical university "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov", Faculty of Medicine, Department of Microbiology and Virology, Varna, Bulgaria.

4* Medical university "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov", Medical College, Training sector "Medical Laboratory Assistant", Varna, Bulgaria.

Abstract

Benzocaine is well known as an anesthetic agent and its supplemental role as antimicrobial agent. The purpose of present work is to predict the probable microbial metabolites of benzocaine and their mechanism of action by the OECD QSAR Toolbox. Thirty six microbial metabolites of benzocaine were predicted by the software. Twenty five of them are not reactive metabolites and eleven are reactive, i.e. alerts are found by DNA binding. The reactive metabolites of microbial transformation simulator of benzocaine are with, AN2 (Michael-type addition, quinoid structures, Michael-type conjugate addition to activated alkene derivatives, nucleophilic addition to alpha,beta-unsaturated carbonyl compounds), Schiff base formation, non-covalent interaction (DNA intercalation), radical mechanism via ROS formation and SN1 nucleophilic attack after nitrenium ion formation mechanisms. Twenty four microbial metabolites of thirty six are not reactive and for twelve microbial metabolites were found alerts by protein binding. The reactive microbial are with Schiff base formation with carbonyl compounds, direct acting Schiff base formers, Michael addition on alpha,beta-unsaturated carbonyl compounds, nucleophilic addition (addition to carbon-hetero double bonds) mechanisms.

Keywords: benzocaine, microbial transformation, predict, QSAR Toolbox

ВЕРОЯТНА МИКРОБНА ОЦЕНКА НА БЕНЗОКАИНА КАТО АНТИМИКРОБЕН АГЕНТ

Силвия СТАМОВА^{1*}, Яна КОЛЕВА^{2*}, Светлана ГЕОРГИЕВА^{1*}, Нели ЕРМЕНЛИЕВА^{3*},
Емилия ГЕОРГИЕВА^{4*}

1* Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов", Факултет по фармация, Катедра "Фармацевтична химия", Варна, България.

2* Университет „Проф. Асен Златаров”, Факултет по природни науки, Катедра по химия, Бургас, България.

3* Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Факултет по медицина, Катедра по микробиология и вирусология, Варна, България.

4* Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Медицински колеж, сектор за обучение „Медицински лаборант”, Варна, България.

Резюме

Бензокаинът е добре известен като анестетик и неговата допълнителна роля като антимикробен агент. Целта на настоящата работа е да се предскажат вероятните микробни метаболити на бензокаин и техния механизъм на действие от OECD QSAR Toolbox. Тридесет и шест микробни метаболита на бензокаин бяха предвидени от софтуера. Двадесет и пет от тях не са реактивни метаболити и единадесет са реактивни, т.е. предупрежденията се откриват чрез свързване с ДНК. Реактивните метаболити на симулатора на микробна трансформация на бензокаин са с, AN2 (присъединяване тип Michael, хиноидни структури, присъединяване тип Michael към активирани алкенови производни, нуклеофилно присъединяване към алфа, бета-ненаситени карбонилни съединения), образуване на основа на Шиф, не- ковалентно взаимодействие (интеркалиране на ДНК), радикален механизъм чрез образуване на ROS и SN1 нуклеофилна атака след механизми за образуване на нитрениеви йони. Двадесет и четири микробни метаболита от тридесет и шест не са реактивни, а за дванадесет микробни метаболита бяха открити сигнали чрез свързване с протеини. Реактивните микроорганизми са с образуване на основа на Шиф с карбонилни съединения, директно действащи образуващи Шифови бази, присъединяване тип Михаел към алфа, бета-ненаситени карбонилни съединения, механизми на нуклеофилно присъединяване (добавяне към въглерод-хетеро двойни връзки).

Ключови думи: бензокаин, микробна трансформация, прогнозиране, QSAR Toolbox

TOXICOLOGICAL CLASSIFICATION AND PROBABLE ACUTE ORAL TOXICITY OF GENERATED TRIFAROTENE METABOLITES USING IN SILICO METHODS

Ivelin ILIEV

Assistant Professor, Medical university 'Prof. dr. Paraskev Stoyanov', Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Varna, Bulgaria

Nadya AGOVA

Senior Assistant Professor, Medical university Prof. dr. Paraskev Stoyanov, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Varna, Bulgaria

Sylvia STAMOVA

Senior Assistant Professor, Medical university Prof. dr. Paraskev Stoyanov', Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Varna, Bulgaria

Svetlana GEORGIEVA

Associate Professor, Medical university Prof. dr. Paraskev Stoyanov', Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Varna, Bulgaria

Abstract

In silico methods are experiments performed on computer or via computer simulation. It has the potential to speed the rate of drug development while reducing the need for expensive lab work, animal testing and clinical trials. The present work is focused in predicting probable in vivo rat metabolites of Trifarotene and their toxic hazard classification by Cramer along with acute oral toxicity using (Quantitative) Structure-Activity Relationships (QSAR). The parent structure (Trifarotene) is a fourth generation retinoid (selective retinoic acid receptor (RAR)- γ agonist), used in dermatology as topical treatment of acne vulgaris. The Cramer classification scheme (decision tree) is the best known approach to estimate the Threshold of Toxicological Concern (TTC) for a chemical substance based on its chemical structure. Most of the predicted metabolites have shown high (Class III) toxicity levels and four have shown low (Class I) toxicity levels. None were classified as Class II. Only phenyl-substituted saturated and unsaturated aliphatic aldehydes show acute oral toxicity.

Keywords: Trifarotene, QSAR, acute oral toxicity, toxic classification, *in silico*

ТОКСИКОЛОГИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ И ВЕРОЯТНА ОСТРА ОРАЛНА ТОКСИЧНОСТ НА ГЕНЕРИРАНИТЕ МЕТАБОЛИТИ НА ТРИФАРОТЕН С ИЗПОЛЗВАНЕ НА IN SILICO МЕТОДИ

Ивелин ИЛИЕВ

асистент, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Факултет по фармация, Катедра „Фармацевтична химия“, Варна, България

Надя АГОВА

гл. асистент, Медицински университет проф. д-р. Параскев Стоянов, Факултет по фармация, Катедра „Фармацевтична химия“, Варна, България

СИЛВИЯ СТАМОВА

гл. асистент, Медицински университет проф. д-р. Параскев Стоянов“, Факултет по фармация, Катедра „Фармацевтична химия“, Варна, България

Светлана ГЕОРГИЕВА

Доцент, Медицински университет Проф. д-р. Параскев Стоянов“, Факултет по фармация, Катедра „Фармацевтична химия“, Варна, България

Резюме

In silico методите са експерименти, извършвани на компютър или чрез компютърна симулация. Те имат потенциала да ускорят скоростта на разработване на лекарства, като същевременно намалят необходимостта от скъпа лабораторна работа, тестове върху животни и клинични изпитвания. Настоящата работа е фокусирана върху прогнозирането на вероятни *in vivo* метаболити на трифаротен при плъхове и тяхната класификация на токсични опасности по Cramer заедно с остра орална токсичност, използвайки (количествени) връзки структура-активност (QSAR). Изходната структура (трифаротен) е ретиноид от четвърто поколение (селективен рецепторен (RAR)-у агонист на ретиноевата киселина), използван в дерматологията за локално лечение на акне вулгарис. Класификационната схема на Cramer (дърво от решения) е най-известният подход за оценка на прага на токсикологично безпокойство (TTC) за химическо вещество въз основа на неговата химическа структура. Повечето от предвидените метаболити са показали високи (клас III) нива на токсичност, а четири са показали ниски (клас I) нива на токсичност. Никой не е класифициран като клас II. Само фенил-заместените наситени и ненаситени алифатни алдехиди показват остра орална токсичност.

Ключови думи: трифаротен, QSAR, остра орална токсичност, токсична класификация, *in silico*

OIL FROM ROSA DAMASCENA - EXTERNAL APPLICATION AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY

Nadya Agova

Department of Pharmaceutical chemistry - Faculty of Pharmacy - Medical University

Svetlana Georgieva

Department of Pharmaceutical chemistry - Faculty of Pharmacy - Medical University

Ivelin Iliev

Department of Pharmaceutical chemistry - Faculty of Pharmacy - Medical University

Cvetelina Kostadinova

Medical college of Varna, Medical University

Emilia Georgieva

Medical college of Varna, Medical University

Gergana Nedelcheva

Medical college of Varna, Medical University

Abstract

Rosa damascena mill L. is one of the most important and common types of flowers in the world. In Bulgaria, the oil-bearing rose is grown in certain areas called the rose valley. The production of rose oil is known all over the world and rose oil is one of the symbols of Bulgaria. In addition, rose oil is one of the most expensive essential oils. The reason for this is the low percentage of oil in *R. Damascena*, as well as the lack of substitutes - either natural or artificial.

The application of rose oil is diverse due to the many effects it has. Its antiseptic and antibacterial effects are known, as well as its possibility of inclusion in anti-acne products. In recent years, studies have been conducted to study its antibacterial properties.

The aim of this study was to experiment the potential antibacterial effects of rose oil.

Keywords: rose oil, antibacterial effect, rose oil extraction

МАСЛО ОТ ROSA DAMASCENA - ВЪНШНО ПРИЛОЖЕНИЕ И АНТИБАКТЕРИАЛНО ДЕЙСТВИЕ

Надя Агова

Катедра "Фармацевтична химия" - Факултет по фармация - Медицински университет

Светлана Георгиева

Катедра "Фармацевтична химия" - Факултет по фармация - Медицински университет

Ивелин Илиев

Катедра "Фармацевтична химия" - Факултет по фармация - Медицински университет

Цветелина Костадинова

Медицински колеж – Варна, Медицински университет

Емилия Георгиева

Медицински колеж – Варна, Медицински университет

Гергана Неделчева

Медицински колеж – Варна, Медицински университет

Резюме

Rosa damascena mill L. е един от най-важните и разпространени видове цветя в света. У нас маслодайната роза се отглежда в определени райони, наречени Розова долина. Производството на розово масло е познато в цял свят, а розовото масло е един от символите на България. Освен това розовото масло е едно от най-скъпите етерични масла. Причината за това е ниският процент масло в *R. Damascena*, както и липсата на заместители – природни и синтетични.

Приложението на розовото масло е разнообразно поради множеството ефекти, които оказва. Известно е неговото антисептично и антибактериално действие, както и възможността за включване в продукти против акне. През последните години са проведени изследвания за изследване на неговите антибактериални свойства.

Целта на това проучване беше да се експериментират потенциалните антибактериални ефекти на розовото масло.

Ключови думи: розово масло, антибактериален ефект, екстракция на розово масло

POTENTIAL RISK OF 2-(4-TERT-BUTYLBENZYL) PROPIONALDEHYDE (LISMERAL) USE AND PREDICTION OF SKIN TOXICITY USING QSAR TOOLBOX

Nadya Agova

Medical university 'Prof. Dr. Paraskev Stoyanov' Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical chemistry

Ivelin Iliev

Medical university 'Prof. Dr. Paraskev Stoyanov' Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical chemistry

Svetlana Georgieva

Medical university 'Prof. Dr. Paraskev Stoyanov' Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical chemistry

Abstract

Lysmeral - 2-(4-tert-butylbenzyl) propionaldehyde is a synthetic fragrance (with the scent of lily of the valley), used in cosmetics, personal care products, detergents, and air fresheners. EU Commission Regulation 2021/1902 of 29 October 2021 banned the use of the substance in Europe entered into force on 01.03.2022. This necessitated the immediate cessation of the sale and distribution of commercial products containing this substance. The change in the regulation affects a number of substances, including other fragrances and dyes widely used in cosmetics. Lilial (trade name for lily aldehyde, also known as lysmeral) is a chemical compound commonly used as a perfume in cosmetics and washing powders, often under the name butylphenyl methylpropional.

Butylphenyl methylpropional can cause harm to the fetus during pregnancy and may affect fertility. This article discusses the dangers of using 2- (4-tert-butylbenzyl) propionaldehyde. We also conducted research on potential toxic and skin metabolites, as well as the potential for the development of carcinogenic effects of the substance by QSAR prediction.

Keywords: QSAR prediction, Lysmeral, synthetic fragrance, carcinogenic effects

ПОТЕНЦИАЛЕН РИСК ОТ УПОТРЕБА НА 2-(4-ТЕРТ-БУТИЛБЕНЗИЛ) ПРОПИОНАЛДЕХИД (LISMERAL) И ПРОГНОЗИРАНЕ НА КОЖНАТА ТОКСИЧНОСТ С ИЗПОЛЗВАНЕТО НА QSAR TOOLBOX

Надя Агова

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Факултет по фармация, Катедра Фармацевтична химия

Ивелин Илиев

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Факултет по фармация, Катедра Фармацевтична химия

Светлана Георгиева

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Факултет по фармация, Катедра
Фармацевтична химия

Резюме

Lysmeral - 2-(4-tert-butylbenzyl) propionaldehyde е синтетичен аромат (с аромат на момина сълза), използван в козметиката, продукти за лична хигиена, перилни препарати и освежители за въздух. Регламент 2021/1902 на Европейската комисия от 29 октомври 2021 г., забраняващ употребата на веществото в Европа, влезе в сила на 01.03.2022 г. Това наложи незабавно спиране на продажбата и разпространението на търговски продукти, съдържащи това вещество. Промяната в регламента засяга редица вещества, включително други аромати и оцветители, широко използвани в козметиката. Лилиал (търговско наименование на лилиев алдехид, известен още като лизмерал) е химично съединение, което обикновено се използва като парфюм в козметиката и праховете за пране, често под името бутилфенил метилпропионал.

Бутилфенил метилпропионал може да причини увреждане на плода по време на бременност и може да повлияе на плодовитостта. Тази статия обсъжда опасностите от използването на 2-(4-трет-бутилбензил) пропионалдеhid. Ние също така проведохме изследване на потенциални токсични и кожни метаболити, както и потенциала за развитие на канцерогенни ефекти на веществото чрез прогнозиране на QSAR.

Ключови думи: QSAR прогноза, Lysmeral, синтетичен аромат, канцерогенни ефекти

SOFTWARE BASED APPROACH FOR PREDICTION OF MICROBIAL ACTIVITY OF ETHACRIDINE LACTATE

Sylvia STAMOVA

Asst. Prof. Dr., Medical University of Varna, Bulgaria ORCID NO: 0000-0003-2135-066X

Ivelin Iliev

Asst. Prof., Medical University of Varna, Bulgaria

ORCID NO: 0000-0001-9388-9838

Svetlana GEORGIEVA

Assoc. Prof. Dr., Medical University of Varna, Bulgaria ORCID NO: 0000-0003-4483-0674

Abstract

Acridine derivatives are one of the oldest classes of bioactive, widely used as antibacterial and antiprotozoal agents. Ethacridine lactate (7-ethoxyacridine-3,9-diamine, 2-hydroxypropanoic acid), an acridine derivative also known as rivanol has been used as an antimicrobial agent from

the penicillin era. In addition, it is a drug commonly used for second trimester termination of pregnancy with proven low rate of complication.

The aim of this work is to predict the probable microbial metabolites and their DNA and protein binding of ethacridine lactate using a software-based approach - QSAR Toolbox.

The reactivity of the predicted Microbial transformation simulator metabolites of ethacridine lactate has different mechanisms of action (non-covalent interaction, radical mechanism via ROS formation, SN1, SN2, AN2 and Schiff-base formation) of DNA binding. The protein reactivity of ethacridine metabolites has the following mechanism of action: SN2, Michael addition, Schiff-base formation, nucleophilic addition. Some of the generated metabolites were found to lack DNA or protein binding.

Keywords: Ethacridine, Antimicrobial, Microbial transformation, QSAR

СОФТУЕРНО БАЗИРАН ПОДХОД ЗА ПРОГНОЗИРАНЕ НА МИКРОБНАТА АКТИВНОСТ НА ЕТАКРИДИН ЛАКТАТ

СИЛВИЯ СТАМОВА

асистент, Медицински университет Варна, България ORCID NO: 0000-0003-2135-066X

Ивелин ИЛИЕВ

асистент, Медицински университет Варна, България ORCID NO: 0000-0001-9388-9838

Светлана ГЕОРГИЕВА

доцент, Медицински университет Варна, България ORCID NO: 0000-0003-4483-0674

Резюме

Акридиновите производни са един от най-старите класове биоактивни вещества, широко използвани като антибактериални и антипротозойни средства. Етакридин лактат (7-етоксиакридин-3,9-диамин, 2-хидроксипропанова киселина), акридиново производно, известно още като риванол, се използва като антимикробен агент от ерата на пеницилина. В допълнение, това е лекарство, което обикновено се използва за прекъсване на бременността през втория триместър с доказана ниска степен на усложнения.

Целта на тази работа е да се предвидят вероятните микробни метаболити и тяхното ДНК и протеиново свързване на етакридинов лактат, като се използва софтуерно базиран подход - QSAR Toolbox.

Реактивността на предсказаните метаболити на симулатора на микробна трансформация на етакридин лактат има различни механизми на действие (нековалентно взаимодействие, радикален механизъм чрез образуване на ROS, образуване на SN1, SN2, AN2 и шифови бази) на свързване на ДНК. Протеиновата реактивност на метаболитите на етакридин имат следния механизъм на действие: SN2, присъединяване по Michael, образуване на Шифови

базис, нуклеофилно свързване. Установено е, че някои от генерираните метаболити не се свързват с ДНК или протеини.

Ключови думи: етакридин, антимикробен агент, микробна трансформация, QSAR

DEVELOPMENT OF A RAPID AND REPRODUCIBLE TLC METHOD FOR PURITY ELUCIDATION AND RELATED SUBSTANCE IDENTIFICATION OF METRONIDAZOLE IN METRONIDAZOLE DOSAGE FORMS

Sylvia Atanasova-Stamova¹, Svetlana Georgieva¹, Maya Georgieva²

1) Department of Pharmaceutical chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

2) Department of Pharmaceutical chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

Abstract

INTRODUCTION: Thin-layer chromatography (TLC) is a quick, inexpensive microscale technique applicable for determination of the number of components in a mixture, monitoring the progress of an organic reaction, verification of substance identity and analysis of the fraction obtained from column chromatography.

AIM: The aim of our work is to develop a rapid TLC method for related substance identification, purity elucidation, and control of synthesis of metronidazole in dosage forms and during synthesis of derivatives. **MATERIALS AND METHODS:** A rapid and reproducible TLC method for quality determination of metronidazole derivatives is described. The samples and standard were separated on silica gel 60 with fluorescent indicator UV254 plates with three different mobile phases: A) acetic acid-ammonia-acetone-methylene chloride-cyclohexane (1:2:3:3:1), B) toluene-chloroform-methanol (2:7:1), C) toluene-chloroform-ethanol-acetic acid-ammonia (9:8:1:1:1). The visualization of spots was done at 254 nm.

RESULTS: As most appropriate was established to be the mobile phase consisting of toluene-chloroform-ethanol-acetic acid-ammonia (9:8:1:1:1). The identification and determination of metronidazole in analyzed drug formulations were proved by the correspondence between the R_f of drug samples and reference standard R_f-0.58.

CONCLUSION: The TLC method for related substance determination of metronidazole in drug formulations is an informative, rapid, and reproducible method. The method may be applied for further analysis and monitoring of synthesis of new metronidazole derivatives.

Keywords: TLC method, quality, metronidazole, tablet dosage forms

РАЗРАБОТВАНЕ НА БЪРЗ И ВЪЗПРОИЗВОДИМ ТСХ МЕТОД ЗА ИЗЯСНЯВАНЕ НА ЧИСТОТАТА И ИДЕНТИФИКАЦИЯ НА СВЪРЗАНОТО ВЕЩЕСТВО НА МЕТРОНИДАЗОЛ В ДОЗИРОВАННИТЕ ФОРМИ НА МЕТРОНИДАЗОЛ

Силвия Атанасова-Стамова¹, Светлана Георгиева¹, Мая Георгиева²

1) Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

2) Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация, Медицински университет – София

Резюме

ВЪВЕДЕНИЕ: Тънкослойната хроматография (TLC) е бърза, евтина микромасштабна техника, приложима за определяне на броя на компонентите в смес, наблюдение на хода на органична реакция, проверка на идентичността на веществото и анализ на фракцията, получена от колона хроматография.

ЦЕЛ: Целта на нашата работа е да разработим бърз TLC метод за идентифициране на свързано вещество, изясняване на чистотата и контрол на синтеза на метронидазол в дозирани форми и по време на синтез на производни.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: Описан е бърз и възпроизводим TLC метод за определяне на качеството на производни на метронидазол. Пробите и стандартът бяха разделени чрез прилагането на силикагелни плаки с флуоресцентен индикатор UV254 с три различни подвижни фази: А) оцетна киселина-амоняк-ацетон-метиленхлорид циклохексан (1:2:3:3:1), В) толуен -хлороформ-метанол (2:7:1), С) толуен-хлороформ-етанол-оцетна киселина-амоняк (9:8:1:1:1). Визуализацията на петна се извършва при 254 nm.

РЕЗУЛТАТИ: Като най-подходяща се установи подвижната фаза, състояща се от толуен-хлороформ-етанол-оцетна киселина-амоняк (9:8:1:1:1). Идентифицирането и определянето на метронидазол в анализираниите лекарствени форми беше доказано чрез съответствието между R_f на лекарствени проби и референтен стандарт R_f -0,58.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: TLC методът за определяне на сродни субстанции на метронидазол в лекарствени форми е информативен, бърз и възпроизводим метод. Методът може да се приложи за по-нататъшен анализ и мониторинг на синтеза на нови производни на метронидазол.

Ключови думи: ТСХ метод, качество, метронидазол, таблетни лекарствени форми

QSAR MODELING OF DERMAL METABOLITES OF BEXAROTENE ANALOGS

Nadya Agova¹, Svetlana Georgieva¹, Sylvia Stamova¹, Yana Koleva²

1) Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

2) Department of Physical Chemistry and Organic Chemistry, University "Prof. Assen Zlatarov", Burgas

Abstract

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.

Keywords: bexarotene analogs, metabolism, QSAR modeling, toxicity

QSAR МОДЕЛИРАНЕ НА ДЕРМАЛНИ МЕТАБОЛИТИ НА БЕКСАРОТЕНОВИ АНАЛОЗИ

Надя Агова¹, Светлана Георгиева¹, Силвия Стамова¹, Яна Колева²

1) Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

2) Катедра по физикохимия и органична химия, Университет "Проф. Асен Златаров", гр. Бургас

ВЪВЕДЕНИЕ: През последното десетилетие се наблюдава значително увеличение на научните познания за рака, което съответно доведе до разработването и увеличаването на

интереса към нови лекарства и терапевтични подходи с потенциални приложения в онкологията. Изследванията на активността и идентифицирането на потенциални терапевтични и токсични ефекти на бексаротеноподобни структури са в основата на разработването на нови подходи към лечението на редица нелекувани 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, трябва да се изследва 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 кожно прогнозиране на нови хидразони на трето поколение ретиноид бексаротен показва, че нито един от тях не предвижда свързване с ДНК или протеини.

Ключови думи: аналози на бексаротен, метаболизъм, QSAR моделиране, токсичност

ПЪЛНОТЕКСТОВИ ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ И СБОРНИЦИ, ИЗВЪН МИНИМАЛНИТЕ НАУКОМЕТРИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЗАЕМАНЕ НА АКАДЕМИЧНА ДЛЪЖНОСТ „ПРОФЕСОР“

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 4-ISOPROPYL-PHENYLMETHYLIDENE- 4- [1-(3,5,5,8,8-PENTAMETHYL-6,7- DIHYDRONAPHTHAL-2-YL) ETHENYL] BENZOHYDRAZYDE

Nadya Agova¹, Svetlana Georgieva¹, Ivelin Iliev¹, Emilia Georgieva², Neli Ermenlieva³

1) Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

2) TRS Medical Laboratory Assistant, Medical College, Medical University of Varna

3) Department of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

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*.

Keywords: antibacterial activity, bexarotene, hydrazide, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*

АНТИБАКТЕРИАЛНА АКТИВНОСТ НА 4-ИЗОПРОПИЛ- ФЕНИЛ-МЕТИЛИДЕН- 4-[1-(3,5,5,8,8-ПЕНТАМЕТИЛ-6,7- ДИХИДРОНАФТАЛЕН-2-ИЛ) ЕТЕНИЛ] БЕНЗОХИДРАЗИД

Надя Агова¹, Светлана Георгиева¹, Ивелин Илиев¹, Емилия Георгиева², Нели Ерменлиева³

1) Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

2) УС „Медицински лаборант“, Медицински Колеж – Варна

3) Катедра „Микробиология и вирусология“, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

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-дихидронаф- тален-2-ил) етенил] бензохидразид, аналог на антинеопластичния препарат бексаротен. Анализът е извършен спрямо клинични изолати на *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*.

Ключови думи: антибактериална активност, бексаротен, хидразид, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*

SUICIDAL EVENTS IN ACNE TREATMENT WITH RETINOIDS

Nadya Agova, Sylvia Stamova, Svetlana Georgieva

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.

Keywords: dietary supplement, liver injury, vitamins, minerals

СУИЦИДАЛНИ ПРОЯВИ ПРИ РЕТИНОИДНА ТЕРАПИЯ НА АКНЕ

Надя Агова, Силвия Стамова, Светлана Георгиева

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.

Ключови думи: хранителна добавка, чернодробно увреждане, витамини, минерали

TOPICAL APPLICATION OF METRONIDAZOLE TO ACNE ROSACEA

Sylvia Stamova, Nadya Agova, Svetlana Georgieva

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 met- ronidazole 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.

Keywords: Acne rosacea, Metronidazole, topical treatmen

ПРИЛОЖЕНИЕ НА МЕТРОНИДАЗОЛ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ACNE ROSACEA

Силвия Стамова, Надя Агова, Светлана Георгиева

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 прилагат метронидазол локално 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.

Ключови думи: акне розацея, метронидазол, локално лечение

CHALLENGES IN THE TREATMENT OF CANDIDIASIS WITH AZOLE DRUGS

Sylvia Stamova, Nadya Agova, Svetlana Georgieva

Abstract

Candida 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.

Keywords: *Candida albicans*, Metronidazole, antiprotozoal, antibacterial

ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА В ЛЕЧЕНИЕТО НА КАНДИДОЗИ С АЗОЛОВИ ЛЕКАРСТВА

Силвия Стамова, Надя Агова, Светлана Георгиева

Резюме

Candida albicans и други не-*albicans* видове като *C. Krusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, са причинителите 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.

Ключови думи: *Candida albicans*, метронидазол, антипротозоен, антибактериален

CONSUMERS' ATTITUDES TOWARDS THE USE OF HERBAL MEDICINES AND HERBAL SUPPLEMENTS IN NORTHEASTERN BULGARIA

Nadya Agova¹, Galina Petrova², Svetlana Georgieva¹, Ivo Kumanov²

1) Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University Varna, Bulgaria.

2) Department of Organization and Economics of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University Varna, Bulgaria.

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.

Keywords: consumers' attitudes, use, herbal medicines, herbal supplements

НАГЛАСА НА ПОТРЕБИТЕЛИТЕ КЪМ ИЗПОЛЗВАНЕТО НА БИЛКОВИ ЛЕКАРСТВА И БИЛКОВИ ДОБАВКИ В СЕВЕРОИЗТОЧНА БЪЛГАРИЯ

Надя Агова¹, Галина Петрова², Светлана Георгиева¹, Иво Куманов²

1) Катедра по фармацевтична химия, Факултет по фармация, Медицински университет Варна, България.

2) Катедра Организация и икономика на фармацията, Факултет по фармация, Медицински университет Варна, България.

Резюме

Глобалната употреба на билкови лекарствени продукти през последното десетилетие доведе до пускането на пазара на голям брой билкови лекарства и билкови добавки. Въпреки че някои билкови лекарства имат обещаващ потенциал и се използват широко, много от тях остават непроверени и употребата им също не се наблюдава. Целта на нашето изследване е да проучим нагласите на потребителите в Североизточна България към употребата на билкови лекарства и билкови добавки. В статията е използван 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 др. Препоръките на лекаря и фармацевта оказват съществено влияние върху избора на билкови лекарства и хранителни добавки. 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.

Ключови думи: потребителски нагласи, употреба, билкови лекарства, билкови добавки

EVALUATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF HYDRAZONE

Assist. Prof. Nadya Agova - PhD

Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Medical University-Varna "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov", E-mail: Nadya.Agova@mu-varna.bg

Assist. Prof. Miglena Todorova, PhD

Department of Biochemistry, Molecular Medicine and Nutrigenomics Faculty of Pharmacy, Medical University-Varna "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov", E-mail: miglena.todorova@mu-varna.bg

Assoc. Prof. Svetlana Georgieva, PhD

Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Medical University-Varna "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov", E-mail: fotkova@abv.bg

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.

Keywords: Antioxidant activity, hydrazine, antineoplastic drug, bexarotene

ОЦЕНКА НА АНТИОКСИДАНТНАТА АКТИВНОСТ НА ХИДРАЗОН

ас. Надя Агова, д.ф.

Катедра „Фармацевтични науки“, Факултет по фармация, Медицински университет-Варна
"Проф. д-р Параскев Стоянов", E-mail: Nadya.Agova@mu-varna.bg

ас. Миглена Тодорова, д.б.

Катедра „Биохимия, молекулярна медицина и нутригеномика“, Факултет по фармация,
Медицински университет-Варна "Проф. д-р Параскев Стоянов", E-mail:
miglena.todorova@mu-varna.bg

доц. Светлана Георгиева, д.ф.

Катедра "Фармацевтични науки", Факултет по фармация, Медицински университет-Варна
"Проф. д-р Параскев Стоянов", E-mail: fotkova@abv.bg

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 използвани методи за оценка на антиоксидантния капацитет на природни продукти. И двата подхода са 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.

Ключови думи: антиоксидантна активност, хидразин, антинеопластично лекарство, бексаротен

APPROACHES FOR HYDRAZONE SYNTHESIS WITH POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY

Nadya Agova, Ivelin Iliev, Silvia Stamova, Svetlana Georgieva

Abstract

Hydrazones are widely studied molecules. They can be easily synthesized, and the newly obtained compounds have a diverse pharmacological profile, including: antimicrobial, anti-inflammatory, anti-cancer, antimalarial, cardioprotective, antioxidant, analgesic, anthelmintic, antituberculous, etc. The review highlights the use of hydrazones as a basis for the development of newer structurally similar molecules, the mechanisms for their production, and their potential as biologically active substances.

Keywords: Hydrazones, synthesis, pharmacological activities

ПОДХОДИ ЗА СИНТЕЗ НА ХИДРАЗОНИ С ПОТЕНЦИАЛНА БИОЛОГИЧНА АКТИВНОСТ

Надя Агова, Ивелин Илиев, Силвия Стамова, Светлана Георгиева

Резюме

Хидразоните са широко изследвани молекули. Те могат лесно да бъдат синтезирани, а новополучените съединения имат разнообразен фармакологичен профил, включително: антимикробно, противовъзпалително, противораково, антималярийно, кардиопротективно, антиоксидантно, аналгетично, антихелминтно, противотуберкулозно и др. Прегледът подчертава употребата на хидразони като основа за разработването на по-нови структурно подобни молекули, механизмите за тяхното производство и потенциала им като биологично активни вещества.

Ключови думи: Хидразони, синтез, фармакологична активност

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SOME LOCAL ANESTHETICS

Mariya Dangova, Silvia Stamova, Nadya Agova, Ivelin Iliev, Svetlana Georgieva

Abstract

Local anesthetics are drugs used for their anesthetic and analgesic effects in different sites of the human body by blocking sodium channels and inhibiting excitation of nerve ends and conduction of peripheral nerves. Despite their main function, there are numerous studies aimed to clarify their role as antimicrobial agents. A lot of them prove that local anesthetics observe bacteriostatic, bactericidal, fungistatic and fungicidal effects against a wide range of microorganisms. The aim of the present work is to summarize data from different sources that demonstrates the antimicrobial effects of some drugs used as local anesthetics. Local anesthetics may be used successfully not only as pain control agents, but also as an additional therapy in various infectious diseases. That's why their antimicrobial potential has to be taken into account when different microbiological test are done.

Keywords: Local anesthetic, antimicrobial effect, Lidocaine

АНТИМИКРОБНА АКТИВНОСТ НА НЯКОИ ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ

Мария Дангова, Силвия Стамова, Надя Агова, Ивелин Илиев, Светлана Георгиева

Резюме

Локалните анестетици са лекарства, използвани поради техните анестетични и аналгетични ефекти в различни части на човешкото тяло чрез блокиране на натриевите канали и инхибиране на възбуждането на нервните окончания и проводимостта на периферните нерви. Въпреки основната им функция, има множество изследвания, целящи да изяснят ролята им като антимикробни средства. Много от тях доказват, че локалните анестетици наблюдават бактериостатичен, бактерициден, фунгистатичен и фунгициден ефект срещу широк спектър от микроорганизми. Целта на настоящата работа е да обобщи данни от различни източници, които демонстрират антимикробните ефекти на някои лекарства, използвани като локални анестетици. Локалните анестетици могат успешно да се използват не само като обезболяващи средства, но и като допълнителна терапия при различни инфекциозни заболявания. Ето защо техният антимикробен потенциал трябва да се има предвид при различни микробиологични изследвания.

Ключови думи: Локална анестезия, антимикробен ефект, Лидокаин

IN SILICO PREDICTING METABOLIC ACTIVATION OF METRONIDAZOLE

Assoc. Prof. Sylvia Stamova, PhD

Department of Pharmaceutical chemistry, Medical university of Varna, Varna E-mail: sylvia.stamova@yahoo.com

Prof. Yana Koleva, PhD

Department of Chemistry, University 'Prof. D-r Assen Zlatarov', Burgas, E-mail: yanuariana@abv.bg

Prof. Svetlana Georgieva, PhD

Department of Pharmaceutical chemistry, Medical university of Varna, Varna, E-mail: fotkova@abv.bg

Abstract

Metronidazole is an antimicrobial drug with wide spectrum of activity. The aim of this work is to predict the probable metabolic activation of metronidazole in the liver (*in vivo* and *in vitro* rat) and to determine the protein and DNA binding of its metabolites by OECD QSAR Toolbox. The parent structure of metronidazole can bind to DNA (Radical mechanism via ROS formation and SN1 mechanism of action) but it cannot bind to protein and experimental metabolic pathways of action were not observed for rat *in vivo* and *in vitro*. The generated metabolites after hepatic metabolic activation simulator for both conditions (*in vivo* and *in vitro* rat) are nine and seven, respectively. The reactive metabolites for both (*in vivo* and *in vitro*) have different mechanisms of action (Radical mechanism via ROS formation, SN1, AN2 and SN2) by DNA binding. Some reactive metabolites are with the following mechanism of action (Schiff base formation) by protein binding.

Keywords: metronidazole, prediction, metabolism, liver, OECD QSAR Toolbox

IN SILICO ПРОГНОЗИРАНЕ НА МЕТАБОЛИТНОТО АКТИВИРАНЕ НА МЕТРОНИДАЗОЛ

Ас. Силвия Стамова, д.ф.

Катедра по фармацевтична химия, Медицински университет Варна, Варна E-mail: sylvia.stamova@yahoo.com

Доц. Яна Колева, д.х.

Катедра по химия, Университет „Проф. Д-р Асен Златаров“, Бургас, E-mail: yanuariana@abv.bg

Доц. Светлана Георгиева, д.ф.

Катедра по фармацевтична химия, Медицински университет Варна, Варна, E-mail: fotkova@abv.bg

Резюме

Метронидазол е антимикробно лекарство с широк спектър на действие. Целта на тази работа е да се предвиди вероятното метаболитно активиране на метронидазол в черния дроб (*in vivo* и *in vitro* плъх) и да се определи протеиновото и ДНК свързване на неговите метаболити чрез OECD QSAR Toolbox. Изходната структура на метронидазол може да се свърже с ДНК (радикален механизъм чрез образуване на ROS и SN1 механизъм на действие), но не може да се свърже с протеин и експериментални метаболитни пътища на действие не са наблюдавани при плъхове *in vivo* и *in vitro*. Генерираните метаболити след симулатора на чернодробно метаболитно активиране и за двете състояния (*in vivo* и *in vitro* плъх) са съответно девет и седем. Реактивните метаболити и за двата (*in vivo* и *in vitro*) имат различни механизми на действие (радикален механизъм чрез образуване на ROS, SN1, AN2 и SN2) чрез свързване с ДНК. Някои реактивни метаболити са със следния механизъм на действие (образуване на база на Шиф) чрез свързване с протеини.

Ключови думи: метронидазол, прогнозиране, метаболизъм, черен дроб, OECD QSAR Toolbox

SEARCHING AND ESTIMATING SIMILAR COMPOUNDS OF MOFAROTENE

Yana Koleva, Ivelin Iliev, Svetlana Georgieva

Abstract

Tumour cell motility, which is dependent on the organization of the cytoskeleton, is considered to play an important role in the spread of malignant melanoma. Therefore, retinoids, which are modulators of cytoskeletal organization, may affect the motile activity of melanoma cells. The goal of the present study was to find similar structures (compounds) of mofarotene by the CompTox Chemistry Dashboard and to calculate their molecular properties by the Molinspiration.

Keywords: retinoid, mofarotene, similar compounds, CompTox Chemistry Dashboard

ТЪРСЕНЕ И ОЦЕНЯВАНЕ НА СХОДНИ СЪЕДИНЕНИЯ НА МОФАРОТЕНА

Яна Колева, Ивелин Илиев, Светлана Георгиева

Резюме

Счита се, че подвижността на туморните клетки, която зависи от организацията на цитоскелета, играе важна роля в разпространението на злокачествения меланом. Следователно ретиноидите, които са модулатори на цитоскелетната организация, могат да повлияят на подвижната активност на меланомните клетки. Целта на настоящото изследване беше да се намерят подобни структури (съединения) на мофаротен от CompTox Chemistry Dashboard и да се изчислят техните молекулярни свойства чрез Molinspiration.

Ключови думи: ретиноид, мофаротен, подобни съединения, CompTox Chemistry Dashboard

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

Nadya Agova, Ivelin Iliev, Svetlana Georgieva

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

Abstract

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.

Keywords: retinoids, hydrazones, acetaminophen, FTIR spectra, UV-VIS spectroscopic analysis

ИЧ И УВ-ВИС СПЕКТРОСКОПИЧЕН АНАЛИЗ НА НОВО СЪЕДИНЕНИЕ: N-[1-(4-ХИДРОКСИФЕНИЛ) АМИНОЕТИЛИДЕН]-4-[1-(3,5,5,8,8-ПЕНТАМЕТИЛ-6,7-ДИХИДРОНАФТАЛЕН-2) -ИЛ)-ЕТЕНИЛ] ФЕНИЛКАРБОХИДРАЗИД

Надя Агова, Ивелин Илиев, Светлана Георгиева

Катедра „Фармацевтична химия“, Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

Резюме

ВЪВЕДЕНИЕ: Хидразоните са съединения, които могат да се разглеждат като хидрогенирани азосъединения 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 тази работа ние обсъждаме възможностите за анализ на новосинтезиран хидразон на ретиноид бексаротен с ацетаминофен с помощта на инфрачервена (IR) и ултравиолетова видима (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: Новосинтезирано хидразоново производно е получено съгласно основната схема на синтез на аналози на бексаротен. Инфрачервени спектри $500\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ бяха отснети на Bruker FTIR спектрометър, използвайки ATR приставка със Smart ITR адаптер. Спектрите в диапазона $190\text{--}325\text{ nm}$ бяха записани с помощта на UV-VIS спектрофотометър T60 UV с UV Win софтуер 6.0.

РЕЗУЛТАТИ: След подробно сравнение на данните, получени при IR анализа на стандартите и новополучения хидразон, се отчита сходна позиция и интензитет на спектралните линии. Съществуват обаче измествания в спектралните линии 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 обрната фаза с високоефективна течна хроматография с ултравиолетова детекция (HPLC-UV) на новото хидразоново производно.

Ключови думи: ретиноиди, хидразони, ацетаминофен, FTIR спектри, UV-VIS спектроскопски анализ

OPPORTUNITIES FOR COMBINED THERAPY WITH ADAPALEN

Nadya Agova, Ivelin Iliev, Svetlana Georgieva

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.

Keywords: retinoids, adapalene, treatment of acne, combination therapy

ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ С АДАПАЛЕН

Надя Агова, Ивелин Илиев, Светлана Георгиева

Резюме

Локалните ретиноиди играят решаваща роля при лечението на акне. Адапален, сравнително нов ретиноид от трето поколение, беше одобрен от Американската агенция по храните и лекарствата през 1996 г. за превенция и лечение на леко до умерено акне вулгарис при пациенти на 12 и повече години. Отпуска се както като лекарство с рецепта, така и като лекарство без рецепта като 0,1% гел (Differin). Адапален има бързо начало на действие и особено благоприятен профил на поносимост в сравнение с другите ретиноиди. Може да се използва самостоятелно или в комбинация с антимикробни средства, антиоксиданти, ексфолиращи агенти и т.н. Комбинираната терапия е терапия, която използва повече от едно лекарство или начин за лечение на едно заболяване. Въз основа на комбинираната 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 дозиращи форми или не се препоръчват поради засилване на неблагоприятните ефекти.

Ключови думи: ретиноиди, адапален, лечение на акне, комбинирана терапия

PROBABLE LIVER AND SKIN METABOLISM ACTIVATION OF HYPERICIN

Svetlana Georgieva, Ivelin Iliev, Nadya Agova, Marieta Georgieva, Petko Marinov

Abstract

Hypericum perforatum L. is a spontaneous perennial herbaceous plant, widely distributed in Europe, Asia, Northern Africa, and North America. The dried flowers or dried aerial parts are used to prepare the drug *Hyperici Herba* or St. John's Wort. Nowadays this drug is largely used as a natural antidepressant; hypericin and hypericin-like substances are considered the main active ingredients. In this work we were examined the probable metabolic activity of hypericin in the liver and skin and prediction of protein and DNA binding of its metabolites.

Keywords: liver metabolism, skin metabolism, hypericin

ВЕРОЯТНА ЧЕРНОДРОБНА И КОЖНА АКТИВАЦИЯ НА ХИПЕРИЦИН

Светлана Георгиева, Ивелин Илиев, Надя Агова, Мариета Георгиева, Петко Маринов

Резюме

Hypericum perforatum L. е природно многогодишно тревисто растение, широко разпространено в Европа, Азия, Северна Африка и Северна Америка. Сухите цветове или изсушените надземни части се използват за приготвяне на дрогата *Hyperici Herba* или жълтия кантарион. Днес това лекарство се използва до голяма степен като естествен антидепресант; хиперицин и хиперицин-подобни вещества се считат за основни активни съставки. В тази работа ние изследвахме вероятната метаболитна активност на хиперицин в черния дроб и кожата и прогнозиране на протеиново и ДНК свързване на неговите метаболити.

Ключови думи: чернодробен метаболизъм, кожен метаболизъм, хиперицин