

Справка за приносния характер на трудовете

Приносният характер на трудовете, представени за участие в конкурса, могат да се обобщат в следните основни насоки:

1. Изследване на антиоксидантния капацитет на вещества с натурален и синтетичен произход, както и техни новосинтезирани деривати във физиологични условия и в *in vitro* системи

Изследван е про/антиоксидантния потенциал на субстанции с натурален (самардала, хидрозоли и масла от *Rosa alba* и *Rosa damascena*, хемолимфа и фракция от хемолимфа от градински охлюв *Helix lucorum*) и синтетичен (амтолметин и целекоксиб, ноцицептин и негови аналози, имуно-бета, амантадин и негови производни, мемантин и негови производни) произход и техни деривати, както и на техни новосинтезирани аналози в норма и в *in vitro* системи.

Установена е способността на изследваните природни и синтетични вещества да повлияват индексите за оксидативен стрес, приложени в различни концентрации, както и да модулират антиоксидантната ензимна активност чрез изменение на нивата на оксидативен стрес. Промяната в про/антиоксидантния баланс е важен регулатор за отговора при стресови условия и адаптацията на организма. Установен е добър антиоксидантен ефект на хидрозолите от *Rosa alba* и *Rosa damascena*, както и фракциите от градински охлюв *Helix lucorum* при изследвания в *in vivo* условия при състояния, свързани с оксидативен стрес. Използването на определена доза имунобета в диетата на кокошките повишава яйцеснасянето, големината и твърдостта на яйцата, теглото на кокошките; по-нататъшни изследвания на някои от амантадиновите и мемантинови деривати биха били необходими в търсенето на нови невропротективни лекарства; целекоксиб и амтолметин гуацил може да имат значително преимущество над други нестероидни провъзпалителни лекарства при гастро-интестинални заболявания; флуоксетин може да бъде от полза при профилактика и лечение на ракови заболявания) и тяхното евентуално приложение за подобряване здравето на човека, както и включването им в мулти-компонентни субстанции с обещаваща фармакологична активност.

Публикации:

- Alexandrova A., Kessiova M., Tsvetanova E., Kirkova M. (2006) „Alloxan: Effects on O₂⁻ provoked inhibition of nitro-blue tetrazolium reduction in the presense of

different metal ions". Comptes rendue de l'Academie bulgare des Sciences. 59(1): 201-206

- Kirkova M., Alexandova A., Kesiova M., **Tsvetanova E.**, Georgieva A., Todorov S. (2007) „**Potential antioxidant activity of celecoxib and amlolmetin guacyl: *In vitro* studies**” Autonomic and Autacoid Pharmacology. 27(1):13-18.
- Georgieva A., **Tzvetanova E.**, Alexandrova A., Nenkova N., Mileva M. (2015) „**Lipid peroxidation in liposomes. In: Proceedings of the sixth workshop on experimental models and methods in biomedical research**”. IEMPAM, Sofia, p. 152-158.
- Alexandrova A., **Tzvetanova E.**, Naydenova E., Vezekov L., Pajpanova T. (2016) „**Comparative study of the antioxidant activity of some nociceptin analogues**”. Bulgarian Chemical Communications, 48(1): 33 – 37.
- Ivanova, T., Chervenkov, M , Stoeva, T., Chervenkov, S., Bosseva, Y., Georgieva, A., **Tsvetanova, E.**Alexandrova, A., Dimitrova, D. (2018). „**Samardala: specificities and changes in the ethnobotanical knowledge about *Allium siculum* subsp. *dioscoridis* (Sm.) K. Richt. in Bulgaria**”. Genetic Resources and Crop Evolution., 65(5): 1349-1357.
- Gerzilov V, Boncheva V, Alexandrova A, **Tzvetanova E**, Georgieva A, Nenkova G, Bozakova N. (2019) „**Influence of Immunobeta® dietary supplementation on egg production and some parameters of oxidative stress in laying hens reared under free range system during cold, termoneutral and hot periods**”. Journal of Agricultural Science and Technology 21(5): 1117-1130.
- Stankova I, Chayrov R, **Tzvetanova E**, Georgieva A, Alexandrova A. (2019) „**Comparative study of the antioxidant capacity of some Amantadine derivatives**”. Current Topics in Peptide & Protein Research. 20: 67-72.
- **Georgieva, A., Dobрева, A., Tzvetanova, E., Alexandrova, A., Mileva, M.** (2019) „**Comparative Study of Phytochemical Profiles and Antioxidant Properties of Hydrosols from Bulgarian *Rosa Alba* L. and *Rosa Damascena* Mill**”. Journal of Essential Oil Bearing Plants, 22(5):1362-1371.
- Petrov L, Makaveev R, Alexandrova A, **Tsvetanova E**, Georgieva A. Kolimechkov S. „**Erythrocyte oxidative status after maximal oxygen uptake test in wrestlers**”. (2019). Human. Sport. Medicine, 19 (1), 15–21.
- I. G. Stankova, A. I. Stoilkova, R. L. Chayrov, **E. R. Tsvetanova**, A. P. Georgieva & A.

V. Alexandrova (2020) „***In Vitro* Antioxidant Activity of Memantine Derivatives Containing Amino Acids**”.Pharmaceutical Chemistry Journal 54, 268-272

- Alexandrova A., Petrov L., Velkova L., Dolashki A.,Tsvetanova E., Georgieva A., Dolashka P. (2021). **Antioxidant activity of fractions isolated from hemolymph of garden snail *Helix lucorum*. Actividad antioxidante de fracciones aisladas de hemolinfa del caracol común de jardín *Helix lucorum*** Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research. 9(2): 143–152 7.

2. Изследване на оксидативния стрес и про/антиоксидантна активност на вещества с натурален и синтетичен произход при различни патологични състояния

Установено е влиянието на различни класове съединения (CB1 рецепторни лиганди, алоксан, амтолметин гуацил, протеазомни инхибитори, флуоксетин) върху антиоксидантната защитна система в различни тъкани и органи (кръв, мозък, черен дроб, стомах, дебело черво, далак) при условия на оксидативен стрес, свързани с различни патологични състояния. Изследвани са *in vivo* ефектите на приложените съединения върху маркерите за оксидативен стрес и техните механизми на действие при алкохол-индуцирани увреждания, исхемия реперфузия, диабет, обременяване с желязо и мед, меланома, възпаление, гастро-интестинални заболявания (язва, колит). Установено е, че съединенията флуоксетин, целекоксиб и амтолметин гуацил, MG132 оказват модулиращ ефект върху про/антиоксидантния статус и използването им представлява алтернативен и надежден терапевтичен подход при лечение на изброените заболявания.

Публикации:

- Tsvetanova E., Kessiova M., Alexandrova A., Petrov L., Kirkova M., Todorov S. (2006) „***In vivo* effects of CB 1 receptor ligands on lipid peroxidation and antioxidant defense systems in the brain of healthy and ethanol-treated rats**”.Pharmacological Reports. 58(6): 876-883
- Alexandrova A., Georgieva A., Petrov L., Tsvetanova E., Kirkova M. (2006) „**Comparative study of alloxan effects in copper-loaded and iron-loaded rats: Lipid peroxidation, protein oxidation, proteasome and antioxidant enzyme activitie**” Central European Journal of Biology. 1(2): 235-248
- Kirkova M, Kesiova M, Konstantinova S, Alexandrova A, Petrov L, Tsvetanova E, Todorov S.(2007) „***In vivo* effects of amtolmetin guacyl on lipid peroxidation and**

antioxidant defence systems in different models of gastrointestinal injury". *Auton Autacoid Pharmacol.* 27(1):63-70

- Alexandrova A., Petrov L., Georgieva A., Kessiova M., **Tzvetanova E.**, Kirkova M., Kukan M. (2008) „**Effect of copper intoxication on rat liver proteasome activity: Relationship with oxidative stress**”. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology.* 22(5): 354-362
- Alexandrova A., Petrov L., Georgieva A., Kessiova M., **Tzvetanova E.**, Kirkova M., Kukan M. (2008) „**Effects of MG132, on proteasome activity and prooxidant/antioxidant status of rat liver subjected to ischemia/reperfusion.** *Hepatology research,* 38: 393-401
- Kirkova M., **Tzvetanova E.**, Vircheva S., Zamfirova R., Grygier B., Kubera M. (2010) „**Antioxidant activity of fluoxetine: studies in mice melanoma model**”. *Cell Biochemistry and Function,* 28:497-502

3. Изследване на различни маркери за оксидативен стрес в мекотели като индикатори за екологичен натиск в българската акватория на Черно море

За първи път беше направена цялостна оценка на оксидативния статус на мекотели от българската акватория на Черно море. Създаден е специфичен индекс за оксидативен стрес (SOS), който е базиран на нов алгоритъм за интерпретиране на биомаркерите за оксидативен стрес. Създадена е методология за оценка на състоянието на екосистемите чрез анализиране на биологичния им отговор по отношение на стреса, предизвикан от промени в средата. Обоснована е възможността индексите за оксидативен стрес да бъдат използвани за проверка и оценка на състоянието на морските екосистеми и екологичния натиск, използвайки *Mytilus galloprovincialis* като индикатор. Резултатите представят иновативна оценка на потенциала на оксидативния статус и геномните и епигеномни изменения на морски мекотели за използването им като интегрален индикатор на антропогенния натиск и промени в морската среда и екосистемите, което дава възможност за формиране на нови и перспективни възможности за мониторинг и управление на черноморските екосистеми с цел опазване на морската околна среда, екосистемните услуги и здравето на човека.

Публикации:

- Yakimov L., **Tzvetanova, E.**, Georgieva, A., Petrov L., Alexandrova, A. (2018) „**Assesment of the oxidative status of Black sea mussels (*Mytilus galloprovincialis***

LAMARK, 1819) from Bulgarian coastal areas with introduction of a specific oxidative stress index”. Journal of Environmental Protection and Ecology (JEPE), 19 (4): 1614-1622.

- Yakimov L., **Tsvetanova E.**, Georgieva A., Chipev N., Alexandrova A. (2020) „**Variations in antioxidant defense response of the Black sea mussel *Mytilus galloprovincialis* Lamark, 1819**”. Ecologica Balkanica, Special Issue 2, 71-80.
- Luchezar P. Yakimov, **Elina R. Tsvetanova**, Almira P. Georgieva, Galina T. Nenkova, Nesho H. Chipev & Albena V. Alexandrova (2020) „**Comparative analysis of the oxidative stress in Bulgarian Black sea bivalves and their bioindicator potential**”. Acta Zoologica Balcanica, 15: 147-153
- Yakimov, L., Alexandrova, A., **Tsvetanova, E.**, Georgieva, A., Chipev, N. (2018) „**Accumulated heavy metals and oxidative status in tissues of Black sea mussel (*Mytilus galloprovincialis* Lamark, 1819)**”. 10th Anniversary “Seminar of Ecology – 2017”, Framar, 110-115

4. Изследване на оксидативен стрес при невродегенеративни заболявания и антиоксидантен потенциал на вещества с натурален и синтетичен произход при тези състояния.

Изследвана и оценена е ролята и невропротективния ефект на различни вещества с антиоксидантен капацитет при животински модели на невродегенеративни нарушения (скополаминов модел на деменция и болест на Паркинсон). Използване на нови съединения, установяване на техните механизми на действие и терапевтични възможности в лечението, превенцията и профилактиката на невродегенеративни заболявания, както и по-нататъшно клинично приложение като антиоксидантна терапия. Получени са нови данни за позитивни ефектите на натуралните антиоксидантни съединения: елагова киселина, липоева киселина и миртенал. Установено е, че тези субстанции значително подобряват когнитивните функции и процесите на обучение и памет при гризачи, както и техните предполагаеми комплексни механизми за превенция. Резултатите са предпоставка за по-нататъшни изследвания и последващо приложение заради техния силен антиоксидантен потенциал, оказващ съществено значение за забавяне хода на заболяването и превенция на невродегенеративните процеси в организма, включващи мулти-таргетни стратегии, базирани на тяхната биологична активност.

Публикации:

- Kalfin R., **Tsvetanova E.**, Lazarova M., Leventieva-Necheva E., Petrov L., Raychev P., Mateeva P., Alexandrova A., Belcheva I., Kirkova M. (2010) „**Experimental model of Parkinson’s disease: antioxidant defense system in rat brain**”. Acta Morphologica et antropologica; 15:36-39
- L.P. Tancheva, A.B. Popatanasov, S.T. Dragomanova, **E.R. Tzvetanova**, S.M. Aleksandrova, L.G. Alova, M.O. Stefanova, R.E. Kalfin. (2018) „**New mechanisms in preventive effect of ellagic acid on cognition in mice with Alzheimer’s disease type dementia**”. Bulgarian Chemical Communications, Vol. 50, Special Issue C, p.20-24.
- Lyubka P. Tancheva, Maria I. Lazarova, Albena V. Alexandrova, Stela T. Dragomanova, Ferdinando Nicoletti, **Elina R. Tzvetanova**, Yordan K. Hodzhev, Reni E. Kalfin, Simona A. Miteva, Emanuela Mazzon, Nikolay T. Tzvetkov, Atanas G. Atanasov (2020). **Neuroprotective Mechanisms of Three Natural Antioxidants on a Rat Model of Parkinson’s Disease: A Comparative Study**". Antioxidants, 9(1):49;

5. Монографичен труд

- **Елина Цветанова (2020) „Оксидативен стрес и невродегенеративни заболявания”**

Монографичният труд обобщава съвременните представи за механизмите на невродегенеративните заболявания, включително ролята на оксидативния стрес и значението на антиоксидантите, позовавайки се на над 350 литературни източника, както и собствени резултати от дългогодишни проучвания в тази област. Разкрит е фармакологичния потенциал на мануронат, пирамем, елагова киселина и коптисин, комбинация на елагова+липоева киселина, използвайки за референси галантамин и липоева киселина. Данните за коптисина и елаговата киселина са предпоставка за по-нататъшни изследвания и последващо приложение за превенция и забавяне на невродегенеративните процеси в мозъка при Алцхаймеров тип на деменция. Проучванията за участието на ROS при различни невродегенеративни заболявания са от решаващо значение за откриването на нови и надеждни терапии. Тъй като оксидативният стрес участва в невродегенерацията, подбрани антиоксиданти, метални хелатори или други съединения, подпомагащи ензимния и неензимен защитен механизъм с обещаващ ефект при лечение на невродегенеративни нарушения, свързани с паметов дефицит.