

Абстракти на статиите на български език

на

гл. ас. д-р Катерина Станимирова Димитрова, доктор, секция “Патология“, ИЕМПАМ – БАН,

участник в конкурс за заемане на академична длъжност „доцент“ в професионално направление 6.4. Ветеринарна медицина, научна специалност 04.03.06 “Патология на животните”, обявен в ДВ, брой 107 от 16. 12. 2021г.

1. Dimitrov, P., Simeonov, K., **Todorova, K.**, Ivanova, Z., Toshkova, R., Shikova, E., Russev, R.. Pathological features of experimental bovine leukaemia viral (BLV) infection in rats and rabbits. The Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy, 56, 2, National Veterinary Research Institute, Poland, 2012, 115-120. JCR-IF (Web of Science):0.357 Q3 (Scopus).

Abstract

Зайци и плъхове бяха инокулирани с FLK клетки, произвеждащи постоянно вируса на левкемия по говедата (BLV). Присъствието на вируси в инокулума беше доказано чрез трансмисионна електронна микроскопия, имунофлуоресценция, имуно-златно маркиране, демонстриращо вирусен Tax протеин, и PCR анализ. Около 30% от заразените животни бяха серопозитивни за BLV по време на експеримента и демонстрираха симптоми на лимфоидна левкемия – клинична проява на имunosупресивно състояние, повишен брой лимфоцити и лимфобласти и натрупвания на пренеопластични лимфоидни клетки в черния дроб, белите дробове и бъбреците. BLV ДНК, открита чрез PCR при болни животни, показва ролята на BLV като етиологичен фактор на лимфоидна левкемия, развила се при тези животни след инфекция с BLV. Промените при плъхове са по-изразени от тези при зайци. Резултатите доказват, че тези два вида лабораторни животни, особено плъхове, са подходящи модели за *in vivo* изследвания на левкемогенезата, причинена от BLV/HTLV инфекции.

2. **Todorova, K.**, Dimitrov, P., Toshkova, R., Lazarova, S., Gardeva, E., Yossifova, L., Andonova-Lilova, B., Milcheva, R., Russev, R.. Influence of fumonisin B1 and deoxynivalenol on the immune system of chickens after application in quantities, naturally presented in fodders. Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences, 67, 1, 2014, 139-144. SJR (Scopus):0.21, JCR-IF (Web of Science):0.29 Q3 (Scopus).

Abstract

Фумонизин B1(FB1) и деоксиниваленол (DON) са микотоксини, чиято консумация може да доведе до тежки интоксикации, промени в структурата и функцията на различни органи, имunosупресия или рак. Целта на това изследване беше влиянието на FB1 и DON върху имунната система на пилетата в концентрации, които обикновено съществуват в природата. FB1 и DON се прилагат поотделно или в комбинация в диетата на пилета за период от две седмици. Изследвания за жизнеспособността и функционалната активност на лимфоцитите и макрофагите бяха проведени *in vitro*. Морфоструктурните промени бяха определени чрез рутинни хистопатологични и ултраструктурни изследвания на тимус, далак и бурса Fabricii. Нашите резултати показват, че броят на жизнеспособните кръвни лимфоцити от групата, консумираща FB1/DON, е значително намален, както и тяхната пролиферативна активност и митогенен отговор. Лимфоцитите на далака показват намалена пролиферация, но запазен митогенен отговор. Функциите на макрофагите – разпространение и фагоцитоза също са значително намалени. Хистологичните и ултраструктурните находки разкриват промени в лимфоидните органи, разграничени главно в групите FB1 и FB1/DON. Заключение, че приложените концентрации на FB1 и DON, и особено тяхната комбинация, могат да повлияят на здравето и имунния статус на домашните птици.

3. Arnaudova-Matey, A., Yankovska, T., Kirilova, T., **Todorova, K.**, Mehmedov, T., Ivanova, S., Dilov P, Angelov, G.. Utilisation of iron methionate in broiler chickens compared to iron sulphate. Bulgarian Journal of Agricultural Sciences, 19, 4, Agricultural Academy, 2013, 854-859. SJR:0.262, ISI IF:0.214 Q3 (Web of Science).

Abstract

Проведени бяха 35-дневни тестове с пилета бройлери, третирани с български железен метионат, приложен чрез храната, в сравнение с железен сулфат (хептахидрат) в дози от 60 ppm и 300 ppm. Тестът включва 55 бройлери пилета на възраст 10 дни, разделени в 5 групи от по 11 пилета. Тестовите започнаха на 21 май 2012 г. и продължиха 35 дни. Основният смесен фураж е приготвен по рецепта за отглеждане на пилета бройлери и средно съдържание $85,6 \pm 2,4$ mg Fe/kg. Контролирани са апетитът, здравословното състояние (клинично) и индивидуалното тегло на пилетата. На 15-ия ден бяха взети проби от черния дроб от три евтаназирани пилета от всяка група за хистологични и химични изследвания. На 35-ия ден още четири пилета от всяка група бяха подложени на същите изследвания. Чернодробните проби, предназначени за химичен анализ, бяха замразени при -18° C и след 22 дни бяха размразени и тествани за съдържание на желязо чрез оптичен емисионен спектрофотометър ICP-OES 715-S. Взети бяха проби от съдържанието на клоака от евтаназирани пилета на 15-ия и 35-ия ден. Те също бяха замразени и след това размразени, изсушени и анализирани за съдържание на желязо с помощта на атомно-абсорбционен спектрофотометър, оборудван с графична кювета, модел Spectra AA 800. Статистическите резултати бяха обработени по три различни метода - параметричен (Анова еднопосочен), не- параметричен (U-тест на Ман-Уитни) и чрез използване на таблиците на Студент-Фишер. По време на тестовия период не са открити клинични симптоми и признаци на заболяване или смъртност при всички третирани пилета; няма патоморфологични промени в черния дроб на пилетата. Като цяло, утилизацията е по-благоприятна за железния метионат в сравнение с железния сулфат. По-добре се отразява в ниската концентрация (60 ppm) - стабилен растеж, тенденция за по-добро отлагане в черния дроб и значително по-малко (до два пъти) количество желязо в съдържанието на клоака (полезно за околната среда). Отложеното желязо в черния дроб на третираните пилета е с 40 до 60% повече от това при контролните.

4. **Todorova, K.**, Ivanov, I., Georgieva, A., Lazarova, S., Milcheva, R., Dimitrov, P., Dimitrov, R., Russev, R.. Fumonisin B1 cytotoxicity and subcellular localization in duck embryo cell line DEC 99. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, 68, 5, „Проф. Марин Дринов”, 2015, 617-622. SJR (Scopus):0.21, JCR-IF (Web of Science):0.233 Q3 (Scopus).

Abstract

Сравнително изследване на цитотоксичния ефект на фумонизин B1 (FB1) е проведено върху BALB/c 3T3 и DEC 99 клетъчни линии. Новотестваната клетъчна линия DEC 99 се оказва по-чувствителна от линията BALB/c 3T3 според извършения анализ за поглъщане на багрилото Неутрално червено. Светлинни микроскопски изследвания на култури DEC 99, третирани с FB1, показват променен монослой, свободни от клетки пространства и изобилие от мъртви клетки. Имунцитохимичните техники (имунофлуоресцентно и имуно-златно маркиране) доказаха преминаването на токсина през клетъчните мембрани. Токсинът се визуализира в цитоплазмата и в ядрото на третираните клетки.

5. Bratslavska, O., Kozireva, S., Baryshev, M., Russev, R., Alexandrov, M., Uzameckis, D., **Todorova, K.**, Dimitrov, P., Murovska, M.. Parvovirus B19 infection increases proliferative activity of non-permissive cells. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, 68, 1, 2015, 49-58. SJR (Scopus):0.21, JCR-IF (Web of Science):0.284 Q3 (Web of Science).

Abstract

Парвовирус B19 (B19) се свързва с широк спектър от заболявания при хората, включително автоимунни заболявания и вероятно участва в патогенезата на някои карциноми. Появата на

B19 инфекция в невъзприемчиви клетки е слабо проучена. Нашето проучване показва, че вирусът B19 е в състояние да инфектира HOS TE85 клетки. Въпреки че вирусните частици не са открити, вирусната геномна ДНК е открита в HOS клетки по време на 3-11 пасажа. Освен това, експресията на B19 VP1 и NS1 mRNAs и наличието на VP1/VP2 протеини бяха разкрити в инфектирани клетки. Проявата на инфекция с B19 зависи от дозата на вируса. При висока доза (5000–8000 вирусни генома/клетка) се развива масивна апоптоза на 6-ия ден след инфекцията и клетките са загубени. Морфологични и електронни микроскопски изследвания показват, че цитопатичният ефект е свързан с апоптотична промяна в HOS клетките. При по-ниска вирусна доза (100–1000 вирусни генома/клетка) инфекцията с B19 в HOS клетките е придружена от 1,5–1,8 пъти повишено ниво на IL-6 и от 1,5–1,9 пъти повишена пролиферативна активност на заразените клетки. Интактен VP1 уникален регион и VP1u с точкова мутация в sPLA2 каталитичния сайт бяха експресирани в E. coli. Интактният протеин VP1u повишава пролиферативната активност на клетките до 2-3,5 пъти по дозозависим начин, докато мутиралият sPLA2 дефицитен VP1u няма ефект върху клетъчната пролиферация. Предполагаме, че стимулирането на клетъчната пролиферация е свързано с активността на фосфолипаза A2 на B19 капсидния протеин VP1.

6. Sultanova, A., Cistjakovs, M., Cunksis, E., **Todorova, K.**, Russev, R., Murovska, M.. Thyrocytes as the target cells for HHV-6 infection in patients with autoimmune thyroiditis. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences., 70, 4, Latvian Academy of Sciences, 2016, 160- 166. SJR (Scopus):0.14 Q4 (Scopus).

Abstract

Човешкият херпесвирус-6 (HHV-6) е повсеместен бетакерпесвирус с имуномодулиращи свойства, за който се предполага, че играят важна роля в развитието на няколко автоимунни заболявания. Въпреки че основните мишени за репликация на HHV-6, както *in vitro*, така и *in vivo* са CD4+ и CD8+ Т лимфоцити, някои проучвания съобщават за наличието на HHV-6 последователности в различни органи, включително в щитовидната жлеза, което показва възможно участие на този херпесвирус в развитието на автоимунно заболяване на щитовидната жлеза. Целта на това проучване е да се определят натоварванията на HHV-6 в тъканта на щитовидната жлеза в сравнение с тези в периферната кръв на пациенти с автоимунен тиреоидит. В това проучване са включени седем пациенти [средна възраст жени 45 (28–65)] с хистологично потвърден автоимунен тиреоидит. Флуоресцентно активирано клетъчно сортиране беше използвано за разграничаване и сортиране на лимфоцитни популации от мононуклеарни клетки на периферната кръв на пациенти. Натоварването на HHV-6 беше определено чрез PCR в реално време за проби от периферна кръв и тъкан на щитовидната жлеза. Освен това, всички резултати от молекулярни анализи бяха сравнени с хистологични резултати, получени чрез светлинна микроскопия. Вирусният товар беше открит само в една (46 вирусни копия/1×10⁶ клетки) кръвна проба; други са били под границата на откриване на използвания комплект. Въпреки това, във всички HHV-6 положителни тъканни проби вирусният товар е открит в диапазона от 132–1620 вирусни копия/10⁶ клетки. Значително натоварване на HHV-6 в субпопулациите на лимфоцитите е открито при двама от седем пациенти. HHV-6 натоварване беше открито в NK и CD95+ клетки на двама пациенти. Получените резултати показват, че клетките на щитовидната жлеза (тироцити) действат като целеви клетки за HHV-6.

7. Ivanov D., Alexandrova R., Milcheva R., **Todorova K.**.. Inhibitory effect of some nucleotides and nucleotide sugar derivatives on the microsomal salyltransferase activity of MCF-7 cells. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, 70, 8, 2017, 1107-1114. SJR:0.207, ISI IF:0.253 Q4 (Web of Science).

Abstract

Сиалилирането на гликопротеини и гликолипиди играе важна роля в много процеси на като клетъчна комуникация, взаимодействие на клетъчната повърхност, адхезия и регулиране на

имунния отговор. Следователно, инхибиторите на сиалилтрансферазите за регулиране на сиалилирането могат да бъдат от медицински интерес, особено при терапията на ракови заболявания. В настоящото проучване ние изследвахме инхибирането на общата активност на сиалилтрансферазата на цитидин 50-монофосфат N-ацетилнеураминната киселина в микрозомната фракция MCF-7, използвайки различни нуклеотидни инхибитори и новосинтезирани производни на невраминната киселина. Цитидиновите нуклеотиди показват най-висок инхибиторен ефект върху съединенията, тествани в това проучване. Силата на инхибиране за всички нуклеотиди нараства с броя на фосфатните групи. Открихме, че 4 mM AMP не инхибира ензима в MCF-7 клетки, докато 2 mM ATP инхибира ензимната активност с 50,9%.

8. Kalkanov, I., Dinev, I., **Todorova, K.**, Alexandrov, M., Ananiev, Y., Galabova, M.. Ultrastructural and Immunohistochemical Investigations in Calves with Coronavirus Pneumoenteritis Syndrome. Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi, 24, 6, Faculty of Veterinary Medicine, Kafkas University, 2018, 791-797. SJR (Scopus):0.231, JCR-IF (Web of Science):0.411 Q3 (Scopus).

Abstract

Целта на настоящите изследвания е структурно и морфогенетично изследване на синдрома на спонтанен пневмоентерит при новородени и растящи телета с оглед потвърждаване на някои структурни особености на морфогенезата на заболяването. Изследването е направено с 370 телета от 6 говедовъдни ферми в 4 региона на страната, на възраст 24 часа - 25 дни. За бързо антигенно и вирусно откриване на патогени, Multiscreen Ag ELISA, Bovine respiratory, Pulmotest респираторен тетра ELISA комплект за антигенна диагностика на BoHV-1, BVDV, BRSV и BPI-3 сандвич тест за тъканни лизати (BIOX Diagnostics, Белгия) и Rainbow 5 BIO K 306 кит за откриване на говежди ротавирус, коронавирус, Escherichia coli F5, Cryptosporidium parvum и Clostridium perfringens в изпражненията на говеда (BIOX Diagnostics, Белгия). В 5% от случаите лабораторните антигенни тестове на лизати от белодробна тъкан от пневмонични телета установяват коинфекции с BoHV-1, BVDV, BRSV и BPI-3. Използваните антигенни, ултраструктурни и вирусологични методи за диагностика позволиха да се заключи, че те могат успешно да се използват в диагностиката на белодробни и стомашно-чревни вирусни инфекции при млади телета. Електронната микроскопия и имунохистохимичните методи на белодробна и чревна тъкан също са важни и приложими за диагностика и при диференциално диагностично разпознаване на състоянието от други често срещани заболявания като IBR, BVD, BRSV, Mannheimia haemolytica, Cryptosporidium parvum, BRV и E. coli K99 (F5).

9. Ruseva, K., Ivanova, K., **Todorova, K.**, Gabrashanska, M., Hinojosa-Caballero, D., Tzanov, Tz., Vassileva, E.. Poly(sulfobetaine methacrylate)/poly(ethylene glycole) hydrogels for chronic wounds management. European Polymer Journal, Elsevier Ltd., 2019, 391-401. SJR (Scopus):0.967, JCR-IF (Web of Science):3.621 Q1 (Web of Science).

Abstract

Полицвитерйоните (PZI) наскоро се появиха като биоматериали с отлична био- и хемо-съвместимост, демонстрирайки по-ниска адсорбция на протеини върху техните повърхности дори в сравнение със златния стандарт в областта – поли (етилен гликол) (PEG). Въпреки че PZI комбинира много полезни свойства за лечение на хронични рани, като способност за незамърсяване и висок капацитет за абсорбиране на ексудат от раната, техният потенциал за такова възискателно приложение все още е неразкрит. В този контекст полисулфобетайновите (PSB) мрежи бяха синтезирани с помощта на PEG-базиран омрежващ агент, като по този начин се комбинират в един материал два полимера с присъщи свойства. Получените PSB хидрогелове показват линейна температурна зависимост на капацитета им на набъбване във вода между 20 и 70 °C. Освен това, всички те проявяват силно антиполиелектролитно поведение, увеличавайки съотношението им на набъбване между 10 и 22 пъти в зависимост от степента им на омрежване с увеличаване на концентрацията на NaCl. Проучването също така демонстрира високата

способност на PSB да свързва вода - ~40% свързана вода е определена за почти всички PSB хидрогелове, което се счита за основна причина за тяхната ултра ниска неспецифична способност за свързване на протеини. Освен това, PZI мрежите ефективно абсорбират и задържат основните ензими, причиняващи хронизиране на раните, тъй като 30-40% миелопероксидаза (MPO) се задържа в PSB хидрогелове в зависимост от тяхната степен на омрежване. В същото време PZI хидрогелове не инхибират нито MPO, нито активността на колагеназата, като по този начин осигуряват намаляване на прекомерното им количество в хроничните рани, но в същото време не възпрепятстват ензимната активност, необходима за правилното заздравяване на рани. Всички PSB хидрогелове демонстрират антибиофилмна активност срещу *S. aureus*, често срещан бактериален представител при хронични рани. Нецитотоксичността и биосъвместимостта на хидрогелове бяха доказани *in vitro* и *in vivo*. По този начин, проучването демонстрира предимствата на PSB хидрогелове като превързочни материали за хронично заздравяване на рани, а именно: (i) висока способност за абсорбиране на ексудат от раната; (ii) висока способност за свързване на водата; (iii) добър контрол върху концентрацията на ензимите в хроничните рани чрез абсорбция (iv), без да се инхибира тяхната активност; (v) антибиофилмна активност срещу обичайните за хроничните рани бактерии; (vi) нецитотоксичност и (vii) *in vivo* се оказаха много добра поносимост от околните тъкани.

10. Panayotova-Pencheva, M., **Todorova, K.**, Dakova, V.. Pathomorphological studies on wild boars infected with *Metastrongylus* spp., *Ascarops strongylina* and *Macracanthorhynchus hirudinaceus*. *Journal of Veterinary Research*, 63, De Gruyter Open Ltd., 2019, 191-195. SJR (Scopus):0.291, JCR-IF (Web of Science):0.829 Q2 (Scopus).

Abstract

Въведение: Изследвани са патоморфологични промени в белите дробове, стомаха и тънките черва на диви свине, заразени с *Metastrongylus* spp., *Ascarops strongylina* и *Macracanthorhynchus hirudinaceus*. Материали и методи: Извършена е дисекция на 11 диви свине и опаразитните органи са хистологично изследвани по общи техники. Резултати: Макроскопски лезии в белите дробове, инфектирани с *Metastrongylus* spp. се наблюдават в апикалните части на големите лобове, с неправилна форма, бледосивкав цвят и компактна консистенция. Основните патохистологични находки са: наличие на паразитни форми и лимфоцити и неутрофили в лумена на бронхите и бронхиолите, десквамация на бронхиалния и бронхиоларния епител, емфизем, удебеляване на алвеоларни прегради, хиперемия, алвеолит с инфилтрация на интерстициалната тъкан. Различни инфламаторни клетки - моноцити и еозинофили и перибронхиална и дисеминирана лимфоидна хиперплазия се наблюдават. Основните наблюдения, придружаващи инфекцията с *A. strongylina*, са възпаление и фокално увреждане на лигавицата в стомаха, като последното е ясно разграничено от околните тъкани. Наблюдавани са тежки наранявания в мястото на закрепване на *M. hirudinaceus* към стената на тънките черва. Чревните въси, подлежащата лигавица и субмукозата са унищожени и е налице интензивна възпалителна реакция. Заключение: Хистопатологичните лезии показват голямо разнообразие, вариращо от леки до тежки; но нито един от тях не беше смъртоносен.

11. Dimitrov, P., **Todorova, K.**, Petrichev, M., Russev, R.. Bovine leukemia virus – pathogenicity in animals and potential impacts in humans. *The Cyprus Journal of Sciences*, 10, American College, Cyprus, 2012, 101-109.

Abstract

Представени са данни за разпространението на ензоотичната левкоза по говедата (BLV) и патогенността на вируса на левкемия по говедата (BLV) за различни животински видове и хора. Говедата са естествените гостоприемници на вируса, биволи и капибари са силно чувствителни, овцете и козите също са податливи. Инфекцията при други видове, включително човешки клетки *in vitro*, не е изключение. Някои автори приписват повишения процент на левкемични заболявания при мъже от региони с висока серопревалентност на вируса и висок процент на

консумация на млечни продукти и продукти от едър рогат добитък. BLV последователности са открити в материали от рак на гърдата.

12. Dimitrov, P., **Todorova, K.**, Milcheva, R., Gabev, E., Rusev, R.. BLV infected rats and rabbits as a model of human lymphocytic 10/n leukaemia. Proceedings of the IV workshop of experimental models and methods in biomedical research, 2013, 24-33.

Abstract

Известно е, че човешката Т левкемия е напълно идентична с ензоотичната левкемия по говедата поради общата организация на генома на техните етиологични агенти - човешки Т левкемичен вирус (HTLV) и вирус на левкемия по говедата (BLV). Поради много дългия период на латентност и патогенезата на заболяването при кравите се опитахме да заразим зайци и плъхове с BLV. Инокулираният материал е получен от FLK клетки, постоянно произвеждащи BLV. Присъствието на вируса в използвания инокулум беше доказано чрез PCR, трансмисионна електронна микроскопия и светлинна и електронна имуноцитохимия. Около 1/3 от заразените животни са поддържали серопозитивност на BLV по време на експеримента и развиват симптоми на лимфолевкемия – имunosупресивно клинично състояние, изразена левкоцитоза (лимфоцити и лимфобласти) и натрупвания на лимфоидни клетки в повечето вътрешни органи. BLV ДНК, открита при болни животни чрез PCR, показва ролята на BLV като етиологичен фактор на лимфолевкемия. Патологичните промени при плъхове са по-изразени от тези при зайци, доказано от статистическите анализи на резултатите от хематологични изследвания и преживяемост. Резултатите доказаха, че тези два вида лабораторни животни и особено плъховете са подходящ модел за изследване на левкемогенезата, дължаща се на BLV/HTLV инфекции.

13. **Todorova, K.**, Dimitrov, P., Toshkova, R., Lazarova, S., Gardeva, E., Yossifova, L., Andonova-Lilova, B., Milcheva, R., Russev, R.. Morphological and immunological assessment of the individual and combined effects of two mycotoxins-fumonisin b1 and deoxynivalenol in vivo. Proceedings of the eighth workshop biological activity of metals, synthetic compounds and natural products, 2013, 93-100.

Abstract

Микотоксините са здравословен проблем, тъй като са естествени замърсители на царевича, пшеница, овес, ечемик, ориз и др. и техните странични продукти, използвани в хранителната и фуражната промишленост. Два от тях – фумонизин В1 (FB1) и дезоксиниваленол (ДОН) са преобладаващи представители, открити в проби от зърнени култури от различни региони на България. Те водят до остри и хронични интоксикации и различни патологични изменения при хора и животни. Пилетата са потенциална мишена, тъй като храната им се основава на пшеница и царевича. Необходими са повече изследвания, за да се оцени влиянието на токсичността на FB1 и DON върху рентабилността на птицевъдната индустрия. Целта на нашето изследване беше да се изследват морфологичните и имунологичните ефекти на фумонизин В1 и дезоксиниваленол и тяхната комбинация при пилета, използвани в концентрации, открити в зърно от България. Материали и методи: FB1-10 mg/kg и DON-1,15 mg/kg фураж се прилагат поотделно или в комбинация в диетата на 30-дневни женски пилета Lohmann за период от две седмици. Извършени са хистологични и ултраструктурни изследвания. Проведени са МТТ тест, трипаново синьо тест, тестове за пролиферация и митогенен отговор на лимфоцити в кръвта и далака и изследвания за разстилане и фагоцитоза на макрофагите. Резултатите показват намалена жизнеспособност, пролиферативна активност и митогенен отговор на кръвните лимфоцити. Пролиферацията на лимфоцитите в далака също е намалена. Функциите на перитонеалните макрофаги са намалени значително. Хистологичните и ултраструктурните находки разкриват промени в лимфоидните органи, хранопровода и дванадесетопръстника, които са силно изразени в групата, консумираща FB1 и DON. Ние заключихме, че приложените

концентрации на FB1 и DON и особено тяхната комбинация могат да компрометират здравето на пилетата.

14. Арнаудова Мейти, А., Тодоров, Т., **Тодорова, К.**, Димитрова, Д., Мехмедов, Т., Шиндарска, З., Иванова, С., Ангелов, Г., Дилов, П.. Поносимост и субхронична токсичност на железен метионат при пилета бройлери сравнено с железен сулфат. Животновъдни науки, LI, 3, 2014, 31-40.

Abstract

Not available

15. Пеев, И., Тодоров, Т., **Тодорова, К.** Изследване за субхронична токсичност на птаквилозид, изолиран от орлова папрат (*Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn) при морски свинчета., Tradition and Modernity in Veterinary Medicine, 2013, 91-100.

Abstract

Целта на проведеното изследване бе да се сравни ефектът на пробиотиците Laktiferm Basic 300® и Laktina® с антибиотиците Colivet Oral powder® и Pharmastim 8 %® за профилактика и лечение на *E. coli* инфекциите при фазанчета на възраст от 1 до 30 дни. Опитната постановка включва 5 групи заразени с *E. coli* 108 CFU/ml (положителна контрола с Colivet Oral powder®, отрицателна контрола и три опитни с: Laktiferm Basic 300®, Laktina® и Pharmastim®). По време на експеримента проследихме смъртността, преживяемостта и патологоанатомичните изменения на заразените с *E. coli* фазанчета.

16. **Todorova, K.**, Georgieva, A., Dimitrov, P., Ivanov, I., Russev, R.. Cytotoxicity and immunolocalization of the mycotoxin fumonisin B1 in permanent cell lines. Trakia Journal of Sciences, 2, 13, 2015, 74-80.

Abstract

Фумонизините са широко разпространени микотоксини, произвеждани от няколко вида плесени, които замърсяват предимно храни и фуражи на базата на зърнени култури. Тези метаболити представляват значителен проблем за здравето на хората и животните поради техните токсични и канцерогенни ефекти. Настоящото проучване има за цел да установи цитотоксичните ефекти на FB1 върху постоянните линии и неговата субклетъчна локализация. В настоящото проучване, цитотоксичният ефект на фумонизин B1 (FB1) върху клетъчни линии DEC99 (клетки на патешки ембриони) и BALB/c 3T3 (миши ембрионални фибробласти) беше оценен чрез тест за неутрално червено поемане (NRU), Рарпенхайм и флуоресцентно АО/ PI двойно оцветяване. Вътреклетъчното разпределение на FB1 в клетките DEC99 беше изследвано чрез имунофлуоресцентни и имуноелектронни микроскопски методи. Резултатите от NRU теста показват, че клетките DEC99 са по-чувствителни към токсичния ефект на FB1, отколкото клетките BALB/c 3T3. Двойното оцветяване с АО/PI разкрива морфологични характеристики на апоптоза на клетки, третирани с 300 µg FB1/ml. Имунофлуоресцентното и имуно-златно маркиране на FB1 разкрива локализацията на микотоксина в цитоплазмата и ядрото на клетките. Представените резултати ясно показват, че клетъчната линия DEC99 е полезна моделна система за изследвания на цитотоксичните ефекти на фумонизините.

17. **Todorova, K.**, Dimitrov, P., Milcheva, R., Roga, S., Russev, R.. Comparative study of several cases of human breast cancer and mammary cancer in domestic dogs and cats. Acta Morphol. Anthropol., 23, 2016, 66-70.

Abstract

Полезен модел за изследване на туморни системи, който е близък до човешкия аналог, е много необходим за разработването на съвременни подходи и методи в изследването на рака. Тъй като ракът на гърдата е втората водеща причина за смърт от рак при жените, спонтанните тумори на млечната жлеза при домашни животни са осъществимо решение за валиден модел

на туморни системи. В това проучване ние представяме хистологична диагноза и степенуване на тумори на млечната жлеза при хора, кучета и котки и оценяваме тяхното хистологично и биологично поведение. Хистологичната диагностика на проби от животински тъкани установи пет случая на дуктален карцином (n=5, 62,5%), един лобуларен карцином, един плоскоклетъчен карцином и един случай на метапластичен карцином с остеосаркоматозна диференциация, степенувани от I до III: I (n=1, 12,5%), II (n=4, 50%) и III (n=3, 37,5%). Четири от случаите при хора са диагностицирани като инвазивен дуктален (n=2, 40%) и лобуларен (n=2, 40%) карцином, един случай - метапластичен карцином, всички класирани като степен III.

18. Иванова, С., Димитрова, Д., **Тодорова, К.**, Мехмедов, Т., Калинова, Г.. Сравнително проучване на субхронична токсичност на цинков метионат и цинков сулфат при пилета бройлери. Ветеринарна сбирка, 1-2, 2016, 42-50.

Abstract

Целта на настоящите изследвания беше да се оценят токсикологичните рискове от прилагането във фуражната дажба на цинков метионат (Zn-Met) при пилета-бройлери в продължение на 35 дни (субхронична токсичност), сравнено с цинков сулфат хептахидрат (ZnSO₄.7H₂O). За провеждане на изследването бяха използвани цинков метионат съдържащ 14,6% цинк, 16,6% H₂O и 68,8% метионин в сравнение с цинков сулфат хептахидрат (ZnSO₄.7H₂O), съдържащ 22,7% Zn. Бяха използвани 56 пилета бройлери на 15-дневна възраст. Базисният фураж съдържаше средно 41,54 ± 1,84 ppm Zn, както и всички необходими витамини и минерали, но без наличието на допълнително количество цинк. Пилетата бяха разделени по 8 броя в група и получаваха цинков метионат и цинков сулфат в следните концентрации: 60 ppm, 300 ppm и 600 ppm. Най-високо тегло в края на опита беше наблюдавано при пилетата от I група (Zn-Met 60 ppm – 2,013 kg ± 0,057), спрямо всички останали групи. Установявана беше, макар и незначителна разлика в броя на левкоцитите на 35-ия ден, между I и IV група (Zn-Met 60 ppm и Zn SO₄ 60 ppm) и II и V група (Zn-Met 300 ppm и Zn SO₄ 300 ppm), в полза на ZnSO₄ (p<0,01). На 35-ия ден най-висока стойност на хемоглобина (100,125 g/L) беше наблюдавана при групата, получавала средна дозировка Zn-Met в (300 ppm), а най-ниска (92,0 g/l) при групата, получавала най-високата дозировка Zn-Met (600 ppm). Установена беше статистически значима разлика в количеството на албумина.

19. Nanev, V., Vladov, I., Dimitrov, P., **Todorova, K.**, Tsocheva Gaytandzhieva, N., Ilieva, R., Gergulova, R., Gabrashanska, M.. Biochemical and histological studies in rat models with experimental implants based on modified beta – TCP. Proceedings of the eight workshop experimental models and methods in biomedical research, 2017, 42-48.

Abstract

Калциево-фосфатните (Ca-P) цименти се използват широко като заместители на костите в ортопедичната, реконструктивната и лицево-челюстната хирургия, тъй като имат добра биосъвместимост и широка костна проводимост. Много бивалентни метални йони са демонстрирали своите благоприятни ефекти в инженерните приложения на костната тъкан. Свързаният с костите ензим алкална фосфатаза (ALP) заедно със свързани с костите минерали (Ca, P, Mg и Zn) действат активно при образуването на кости. Целта на това изследване е да се оценят някои параметри на костния обмен (алкална фосфатаза, Ca, P, Mg и Zn) и хистологичния отговор при модели на плъхове с експериментални подкожни бета - TCP импланти, модифицирани с микроелементи (Zn и Mg). Новосинтезираните три вида цименти - β-трикалциев фосфат с Zn/Mg, са изследвани в експериментален модел на плъх в продължение на 12 седмици. Наблюдавани са леки отклонения в изследваните маркери на костния обмен. Налице е липса на възпаление и некроза, което предполага, че няма токсични ефекти в околните тъкани и не се наблюдават нарушения по време на разграждането на материалите. Получените резултати показват, че TCP с двойни добавки на Mg и Zn има потенциал да се използва в ортопедията и стоматологията.

20. Nanev, V., Vladov, I., Dimitrov, P., **Todorova, K.**, Tsocheva Gaytandzhieva, N., Ruseva, K., Nikolova, D., Simeonov, M., Vassileva, E., Gabrashanska, M.. Biochemical studies in rats with polymeric hydrogel implants. Proceedings of the twelfth workshop with International Electronic Participation on biological activity of metals, synthetic compounds and natural products, 2017, 61-67.

Abstract

Хидрогелите са полимерни материали, отличаващи се с високо съдържание на вода и разнообразни физични и химични свойства. Полимерните хидрогелове се използват широко като скелета и б1 материали имат биомедицинско приложение поради близкото механично поведение до телесните тъкани, което притежават. Целта на нашето проучване беше да се изследва биосъвместимостта на цвитерйонни хидрогелни системи като костни импланти. За тази цел бяха изследвани три групи полимерни мрежи. 1-ви тип беше поли (сулфобетан метакрилат) мрежа, получена чрез омрежване с 4 тегл.% N, N'-метилен-бис-акриламид чист (PSB4) и хибрид, получен след *in situ* образуване на калциеви фосфати (PSB4-CaP). Вторият тип е поли (сулфобетан метакрилат) мрежа, получена чрез омрежване с полиетилен гликол диакрилат (PEGDA) с различна концентрация на омрежващия агент PEGDA. Третата група е поли (карбоксибетан метакрилат) мрежа, получена чрез омрежване с PEGDA с различни концентрации (6p CBMA и 7p CBMA). 4-та група са контролни без импланти. Материалите са имплантирани в меките тъкани на мъжки плъхове албиноси Wistar (подкожно и интрамускулно). Имаше контролна група животни с хирургически направени кожни джобове, но без поставяне на хидрогелове в тях. Плъховете са евтаназирани 3 месеца след имплантирането. Бяха взети кръвни проби за изследване на серумната активност на алкална фосфатаза и серумното съдържание на Ca и P. Съдържанието на Ca и P се определя биохимично в меките тъкани около имплантите. Резултатите показват, че изследваните биохимични показатели са в нормални физиологични стойности с незначителни отклонения. Нямахме признаци на възпаление или вредни ефекти в меките животински тъкани в местата на имплантиране. Проведените *in vivo* проучвания показват, че изследваните полимерни хидрогелове са добре поносими, нетоксични и биосъвместими.

21. Milcheva, R., **Todorova, K.**, Petkova, S., Vladov, I., Dilcheva, V., Georgieva, A., Ivanov, D., Iliev, I., Kirazov, L.. The muscle phase of trichinellosis in mice is associated with increased ST6GalNAc1 sialyltransferase activity in skeletal muscle fibers. Acta Morphologica et Anthropologica, 25, 3-4, 2018, 76-79.

Abstract

По-рано показахме, че дедиференцирането на заетата част от мускулните влакна „Помощна“ клетката след инвазия от *Trichinella spiralis* е свързано с повишено вътреклетъчно натрупване на α -2,6-сиалилирани гликопротеини и ново генно активиране на ST6GalNAc1. С тази работа ние демонстрираме експресия на ST6GalNAc1 в скелетните мускули на мишка, нападнати от *T. spiralis*. Мускулните проби бяха събрани в определени времеви точки след инвазията. Имунохистохимията беше извършена с използване на заешко поликлонално антитяло срещу ST6GalNAc1 сиалилтрансфераза. Открихме кратко повишено регулиране на ензима ST6GalNAc1, което избледнява в рамките на трансформацията на заетата област в т.н. „Помощна“ клетка. Ензимът ST6GalNAc1 не се синтезира в здрава мускулна тъкан на мишка и рядко се експресира в нормални тъкани. Той е отговорен за образуването на свързания с рак сиалил-Tn антиген в различни карциноми, блокирайки редовното удължаване на въглехидратната верига. Функционалната роля на този ензим за образуването на поддържащи *T. spiralis* в мускулите клетки трябва да бъде изяснена.

22. **Todorova, K.**, Georgieva, A., Dikovska, A., Toshkova, R., Milcheva, R., Nikolov, B., Kozlov, V., Murovska, M., Russev, R.. Surface interactions and cellular uptake of metal nanoparticles in

primary lymphocyte cultures Brief report. The Cyprus Journal of Sciences, 16, American College, Cyprus, 2018, 51-58.

Abstract

Златни и сребърни наночастици с диаметър 20, 40 и 100 nm бяха въведени в хранителната среда на краткотрайни лимфоцитни култури за изследване на възможността да се използват като носители за терапевтични и имуномодулиращи средства. Използвани са лимфоцитни култури от човешки доброволци и лабораторни плъхове Wistar. Ултраструктурният анализ разкри, че наночастиците се събират предимно в извънклетъчното пространство около клетъчната мембрана, без да се наблюдават промени в клетъчната морфология. Описани са някои методологични подробности, свързани с използването на суспензионни култури. Резултатите се обсъждат на фона на подобни проучвания, все още малко в литературата.

23. **Todorova, K.**, Milcheva, R., Nikolov, B., Sultanova, A., Cistjakovs, M., Petkova, S., Russev, R.. Histochemical evaluation of increased sialylation in skeletal muscle fibers invaded by *Trichinella spiralis*. Proceedings of the ninth workshop on experimental models and methods in biomedical research, 2018.

Abstract

Инфекцията с паразитната нематода *Trichinella spiralis* води до капсулирано образуване в инфектираните мускулни влакна, където новородените ларви предизвикват значителни морфологични, функционални и ензимни промени след проникване. Заетата част от мускулното влакно се трансформира в структура, наречена „Помощна“ клетка, която е в състояние да поддържа паразита за дълго време и е придружена от пълна загуба на контрактилните му свойства. Всички тези процеси се отразяват върху пътищата на клетъчния метаболизъм и експресията на протеини, с въздействие върху сиалилирането на гликопротеините. Тази работа се фокусира върху ултраструктурното разпределение на експресията на сиалилирани гликопротеини по време на мускулната фаза на трихинелоза. Открихме интензивно златно маркиране под формата на конгломерати в проби, вградени в Lowicryl и Durcupan, където основната клетъчна морфология беше трудно да се наблюдава.

24. **Todorova, K.**, Sultanova, A., Cistjakovs, M., Cunskis, E., Milcheva, R., Murovska, M.. Evidence of productive HHV-6 infection in autoimmune thyroiditis patients' thyroid gland tissue samples. The Cyprus Journal of Sciences, 16, The e-Journal of American College, 2018, 59-69.

Abstract

Настоящата работа описва няколко случая на потвърден автоимунен тиреоидит (AIT) при две жени и един мъж, пациенти с клинична диагноза *Struma nodosa* след продължително медицинско лечение след тотална тиреоидектомия. В тъканите на щитовидната жлеза и на тримата пациенти се отчита значително натоварване с HHV-6 (500> копия/106 клетки). Чрез трансмисионна електронна микроскопия бяха наблюдавани вирусоподобни частици, свързани с HHV и характерна особеност на инфекциите с херпес вирус - мултивезикуларни тела (MVBs).

25. Kolyovska, V., **Todorova, K.**, Milcheva, R., Sultanova, A., Cistjakovs, M., Petrova, Z., Spasov, R., Murovska, M.. Can human herpes viral infection be a factor in triggering autoimmune thyroiditis?. Proceedings of the ninth workshop on experimental models and methods in biomedical research, 2019.

Abstract

Диагнозата на тиреоидит на Хашимото (HT) (хроничен лимфоцитен тиреоидит) се основава на симптомите и резултатите от кръвните изследвания на хормоните на щитовидната жлеза и нивата на тиреостимулиращия хормон (TSH). Това е автоимунно състояние, при което имунната система атакува щитовидната жлеза под комбинация от фактори, включително гени, пол и възраст. Автоимунните заболявания са хронично, nelечимо състояние, при което симптомите могат да бъдат облекчени само чрез прилагане на имunosупресори с негативни ефекти и

повишена чувствителност към вирусни инфекции. Съществуват рискове за поява на нови инфекции, които могат да усложнят състоянието на пациента. Възпалението води до недостатъчна активност на щитовидната жлеза, засягаща жени и рядко мъже, както и деца. В допълнение към генетичната предразположеност, няколко вируса, включително херпесвируси, се предполагат като възможни причинители на това състояние. Предишни резултати показват, че пациентите с НТ имат повишен клетъчен имунен отговор, насочен срещу HHV-6 U94 протеин и повишена NK активност срещу инфектирани тироцити, което може да повлияе на възпалителен статус при пациенти с тиреоидит на Хашимото. Микроскопските наблюдения на тъканите на щитовидната жлеза откриват морфологични доказателства за продуктивна вирусна инфекция в жлезите на пациенти с НТ.

26. Milcheva, R., Janega, P., Celec, P., Petkova, S., Hurniková, Z., Izrael-Vlková, B., **Todorova, K.**, Babál, P.. Accumulation of α -2,6- sialoglycoproteins in the muscle sarcoplasm due to *Trichinella* sp. invasion. *Open Life Sciences*, 14, De Gruyter, 2019, 470-481. SJR (Scopus):0.266, JCR-IF (Web of Science):0.504 Q3 (Scopus).

Abstract

Сиалилирането на гликопротеините в скелетната мускулна тъкан не е добре проучено, въпреки че съществената роля на сиаловите киселини за правилната мускулна функция е доказана от много изследователи. Инвазията на паразитната нематода *Trichinella spiralis* в мускулите с последващо образуване на комплекс Nurse клетка-паразит иницира повишено натрупване на сиалилирани гликопротеини в засегнатата област на мускулното влакно. Целта на това изследване е да опишат някои подробности за α -2,6-сиалилирането в инвазивните мускулни клетки. Асинхронна инвазия с инфекциозни ларви на *T. spiralis* беше експериментално предизвикана при мишки. Зоните на заета саркоплазма са реактивни към α -2,6-сиалова киселина специфичен *Sambucus nigra* agglutinin по време на целия процес на трансформация в Nurse клетката. Цитоплазмата на развиващата се Nurse клетка реагира с *Helix pomatia* agglutinin, *Arachis hypogea* agglutinin и *Vi agglutinin villosa* lectin-B4 след предварителна обработка с невраминидаза. Повишена регулация на ензима ST6GalNAc1 и понижена регулация на ензима ST6GalNAc3 бяха открити по време на хода на това проучване. Резултатите от нашето проучване предполагат натрупване на сиалил-Tn-Ag, 6'-сиалил лактозамин, SiA- α -2,6-Gal- β -1,3-GalNAc- α Ser/Thr и Gal- β -1,3- GalNAc(SiA- α -2,6-)- α -1-Ser/Thr олигозахаридни структури в заетата саркоплазма. По-нататъшни изследвания в тази област ще развият разбирането за невероятните адаптивни способности на скелетната мускулна тъкан.

27. **Todorova, K.**, Nanev, V., Vladov, I., Dimitrov, P., Vassileva, E., Dyulgerova Taneva, E., Vassileva, R., Gabrashanska, M.. Newly synthesized polymer hydrogels and hydroxyapatite nanoparticles (nhap) for biomedical application: histological and biochemical studies in rats. *Acta Morphologica et Anthropologica*, 26, 1-2, 2019, 44-51. SJR (Web of Science).

Abstract

Разработването на биосъвместими цвитерйонни полимери подсилени с полимер калциево-фосфатни пасти и цименти в комбинация със специфични лекарства се счита за обещаваща стратегия в инженерството на костната тъкан и денталната медицина. Основната цел на тази работа беше да се оцени връзката между физикохимичните и механичните свойства на новосинтезирани полимерни хидрогелове и хидроксиапатитни наночастици (nHAP) и тяхната биосъвместимост *in vivo*. Извършени са стандартни хематологични, биохимични и хистологични лабораторни изследвания с плъхове Wistar и статистически анализ на получените данни. Резултатите от хистологичните, хематологични и биохимични анализи показват, че всички тествани материали се характеризират с добра биосъвместимост и биоразграждане. Не са забелязани тежки възпалителни ефекти, наблюдавани са само леки чуждотелни реакции. Направените от нас хистологични находки потвърдиха приемането на имплантираните материали и добрата поносимост към съставните им съединения.

28. **Todorova, K.**, Peev, I., Kanchev, K., Ivanov, D., Milcheva, R., Todorov, T., Popova, T.. A fatal mixed bacterial infection in guinea pigs - clinical symptoms, microbiology and pathomorphology - Case report. Tradition and Modernity in Veterinary Medicine, 4, 1, 2019, 27-33.

Abstract

Появата на остри и хронични спонтанни или хранителни бактериални инфекции е сериозен проблем в изследователските практики, който може да компрометира нормалния ход на експериментите. Въпреки спазването на необходимите правила за транспортни средства, настаняване и хранене на лабораторни животни, е възможно внасянето на повсеместни патогени чрез храна или постелка за животни. Особено опасни са някои патогенни спорообразуващи почвени микроорганизми, които могат да замърсят концентрирани и груби фуражи, плодове и зеленчуци както при прибиране на реколтата, така и при неправилно съхранение. Тази статия представя случай на остра инфекция при морски свинчета, отглеждани като лабораторни животни, завършили смъртоносно. Няколко седмици след закупуването им животните започват да показват признаци на депресия, отказ от храна и вода. Наблюдават се симптоми, характерни за токсикоинфекцията – кахексия, треска със спадане на температурата под нормата, окосмяване, дехидратация, водниста до кървава обилна диария, затруднено дишане, синкави лигавици и последваща респираторна парализа за период от 2-3 дни. Заболяването е било фатално за всички животни в рамките на няколко дни след появата на клиничните признаци. Взети са материали от умрели животни за микробиологични, паразитологични и патохистологични изследвания и изясняване на причината за смъртта. Целта на това изследване е да се изясни причината за острата смъртоносна инфекция при морски свинчета, отглеждани в лабораторни условия.

29. Georgieva, A., **Todorova, K.**, Iliev, I., Dilcheva, V., Vladov, I., Petkova, S., Toshkova, R., Velkova, L., Dolashki, A., Dolashka, P.. Hemocyanins from Helix and Rapana snails exhibit in vitro antitumor effects in human colorectal adenocarcinoma. Biomedicines, 8, 7, 2020, 194, SJR (Scopus):1.508, JCR-IF (Web of Science):4.717 Q1.

Abstract

Хемоцианините са гликопротеини, пренасящи кислород в хемолимфата на членестоноги и мекотели, които привличат научен интерес със своите разнообразни биологични свойства и потенциални приложения във фармацията и медицината. Целта на настоящото изследване е да се оцени in vitro антитуморната активност на хемоцианините, изолирани от морски охлюви Rapana venosa (RvH) и градински охлюви Helix lucorum (HlH) и Helix aspersa (HaH), както и слузта на охлюви H. aspersa, в клетъчната линия на човешки колоректален карцином HT-29. Ефектите на хемоцианините върху жизнеспособността и пролиферацията на клетките бяха анализирани чрез 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиев бромид (МТТ) анализ и промените в морфологията на туморните клетки бяха изследвани чрез флуоресценция и трансмисионна електронна микроскопия. Резултатите от МТТ анализа показват, че слузта и α -субединицата на хемоцианин от охлюв H. aspersa имат най-значима антипролиферативна активност от изследваните проби. Цитоморфологичният анализ разкрива, че наблюдаваните антитуморни ефекти са свързани с индуциране на апоптоза в туморните клетки. Представените данни показват, че хемоцианините и слузта от H. aspersa имат антинеопластична активност и потенциал за разработване на нови терапевтични средства за лечение на колоректален карцином.

30. Iliev, I., Ivanov, I., **Todorova, K.**, Dimitrova, M.. Effects of a cotinus coggygia ethyl acetate extract on two human normal cell lines. Acta Morphologica et Anthropologica, 27, 3-4, 2020, 25-29 SJR – индексиран в WoS или Scopus (Web of Science).

Abstract

Тестван е ефектът на екстракта от етилацетат от *Cotinus coggygia* (смадлика) върху жизнеспособността на две нормални човешки клетъчни линии (ВJ и MCF-10A). Известно е, че и двете клетъчни линии експресират протеин за активиране на фибробласти α (FAP) – серинова протеаза, участваща в туморогенезата и туморната прогресия. Показано е, че екстрактът съдържа един или повече компоненти, които инхибират FAP. Използвайки теста за неутрално червено поемане, е установено, че в линията на активирани човешки фибробласти (ВJ), третирането води до инхибиране на клетъчната пролиферация. Обратно, екстрактът няма неблагоприятен ефект върху клетките на MCF-10A (клетки на епитела на млечната жлеза) при ниски концентрации, дори увеличавайки клетъчната пролиферация с 13 %. Направено е заключение, че тестваният екстракт е инхибитор на FAP, който може да бъде полезен като противораково средство, но трябва да се използва с повишено внимание поради двойния му ефект върху нормалните епителни клетки.

31. **Todorova, K.**. In the small world of the molds from the genus *Fusarium*. Proceedings of the 15th workshop on biological activity of metals, synthetic compounds and natural products, 2020, 5-10.

Abstract

Плесените от рода *Fusarium* са гъбични многоклетъчни мицелни организми, адаптирани към почти всяко кътче на нашата планета, включително храната за хора и животни и различни продукти от бита. Плесените могат да причинят две групи заболявания: микози - чрез колонизиране на организма гостоприемник и микотоксикози - остри и хронични хранителни отравяния. Най-често срещаните в природата представители на род *Fusarium* са: *F. graminearum*, *F. verticillioides* (moniliforme), *F. poae*, *F. equiseti*, *F. culmorum*, *F. sporotrichoides*, *F. proliferatum*, *F. oxysporum*, *F. solani* и други, които са широко разпространени във всички климатични зони. Предразполагащи фактори за тяхното развитие на тези гъби са високи температури и влажност, проблеми в агротехническите мерки и съхранението на реколтата, насекоми и др. Фузариозните плесени произвеждат три основни групи микотоксини - фумонизини, трихотецени и зеараленон, които са с голяма икономическа и рискова стойност за здравето поради различните ефекти и заболявания и са във фокуса на изследователските приоритети на Световната здравна организация (СЗО) и Европейски орган за безопасност на храните (EFSA).

32. Дакова, В., **Тодорова, К.**, Димитров, П., Панайотова-Пенчева, М.. Паразити и противопаразитно третиране на лабораторни зайци, отглеждани в клетка. Proceedings of the 11th workshop on experimental models and methods in biomedical research, 2020, 22-27.

Abstract

Целта на настоящото проучване беше да установим евентуалната опаразитеност на лабораторни зайци и ефективността на приложеното им впоследствие лечение. Бяха установени хелминти от два нематодни рода - *Passalurus*, с екстензивност на инвазията (ЕИ) 10,5% и *Nematodirus* с ЕИ 5,3%, както и протозои от род *Eimeria* (ЕИ 57,9 %), представен от видовете *E. magna*, *E. media* и *E. perforans*. От еймериите при най-много животни беше установен вида *E. media*. Три от зайците, опаразитени с еймерии, бяха с изяви клинични признаци на заболяването. Опаразитените животни бяха третирани индивидуално според установения паразитологичен статус с *Fenbendazole* в доза 25mg/kg, *Sulfachlorpyrazi* n30% в доза 1g на литър вода за 10 дни и поливитаминни препарати. Паразитологичният статус на зайците беше изследван отново на 10 ден и 40 ден след третирането, като при установяване на паразити отново беше извършвано третиране с подходящото за съответния етиологичен агент противопаразитно средство. Резултатите от проведеното изследване показаха следното: Лечението на лабораторни зайци с признаци на еймериоза със *Sulfachlorpyrazi* и поливитаминни препарати води до тяхното клинично възстановяване, но не спира

носителството и отделянето на ооцити. Приложението на фенбендазол води до преустановяване на отделянето на нематодни яйца от родовете *Passalurus* и *Nematodirus*, но 40 дни след третирането отново се наблюдава излъчителство на пасалурусни яйца, което сочи, че еднократното третиране с фенбендазол не е достатъчно за окончателното излекуване на зайците от пасалуроза.

33. Mladenov, G., Popova, T., **Todorova, K.** Experimental staphylococcal infection in budgerigar (*Melopsittacus undulatus*) – diagnostics and therapy. *Tradition and Modernity in Veterinary Medicine*, 5, 1(8), 2020, 8-19.

Abstract

Стафилококовата инфекция при Вълнисти папагали е едно от най-честите заболявания при този вид животни. Проведени са изследвания с помощта на различни методи за експериментално заразяване на вълнисти папагалчета със *Staphylococcus aureus*. Проследява се хода на заболяването, клиничната изява на стафилококозата, както и патолого-анатомичните изменения. Проведени са проучвания за ефекта от антибиотичната терапия в зависимост от стадия на инфекцията

34. Ruseva, K., Ivanova, K., **Todorova, K.**, Vladov, I., Nanev, V., Tzanov, T., Hinojosa-Caballero, D., Argirova, M., Vassileva, E.. Antibiofilm poly(carboxybetaine methacrylate) hydrogels for chronic wounds dressings. *European Polymer Journal*, 132, 2020, SJR (Scopus):0.864, JCR-IF (Web of Science):3.862 Q1.

Abstract

Настоящото проучване демонстрира ползите от поли(карбоксибетаин метакрилат) хидрогелове при хронично заздравяване на рани. Тези хидрогелове демонстрират висока абсорбираща способност при набъбване в солеви разтвори, като по този начин разкриват голям потенциал като превръзки за силно ексудирани хронични рани. Освен това при набъбване те се разширяват, увеличавайки обема си с 25%, което ги прави удобни за пациентите, осигурявайки и правилното зарастване на рани. Показано е също, че поли(карбоксибетаин метакрилат) хидрогелове абсорбират колагеназа и миелопероксидаза, два ензима, които са специфични за хронични рани, като по този начин намаляват количеството им с 30-45% в леглото на раната, без да потискат изцяло тяхната активност, тъй като последното е необходимо за процеса на заздравяване на рани. Показано е също, че хидрогелове не са цитотоксични, както и предотвратяват образуването на биофилм на *S. aureus*. Имплантирането *in vivo* при плъхове показва липса на имуен отговор или слаба имунна реакция и за двата изследвани РСВ хидрогела. По този начин свойствата на РСВ мрежите, разкрити в изследването, демонстрират техния потенциал като материали за превръзване на хронични рани.

35. Sultanova, A., Cistjakovs, M., Sokolovska, I., **Todorova, K.**, Cunksis, E., Murovska, M.. HHV-6 infection and chemokine RANTES signalling pathway disturbance in patients with autoimmune thyroiditis. *Viruses*, 12(6), MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2020, 689. SJR (Scopus):1.633, JCR-IF (Web of Science):3.816 Q1.

Abstract

Целта на това проучване е да се изследва ролята на човешкия херпесвирус-6 (HHV-6) в развитието на аутоимунен тироидит (АИТ). Изследвахме възможното участие на HHV-6 гена експресия, кодираща имуномодулиращи протеини U12 и U51, в развитието на АИТ и тяхната роля в модулирането на сигнализирането на хемокините. В това проучване са включени сто пациенти с аутоимунен тироидит след тиреоидектомия. pPCR беше използвана за откриване на последователността на HHV-6 в ДНК проби. PCR с обратна транскрипция (RT-PCR) с три различни HHV-6 генни мишени (U79/80, U51 и U12) трябваше да открие маркери за активна инфекция. Натоваването на HHV-6 беше идентифицирано с помощта на комерсиален PCR комплект в реално време. Извършена е имунохистохимия за изследване на експресията на HHV-6 антигена

и RANTES (регулиран при активиране, нормална Т-клетка, експресирана и секретирана) в тъканта на щитовидната жлеза. Използвани са различни търговски комплекти за имуносорбентен анализ за откриване на нивата на RANTES, IFN γ , IL-6 и TNF α в групата пациенти с АИТ и контролите. Ние открихме 98% присъствие на HHV-6 геномна последователност в тъканите на щитовидната жлеза на пациентите с АИТ. Маркерите на активна инфекция с HHV-6 (HHV-6 U79/80, U12 и/или U51 mRNA) са преобладаващи в пробите от щитовидна жлеза на пациенти с АИТ в сравнение с контролната група (56% срещу 6%). Доказателствата от имунофлуоресцентна микроскопия показват, че HHV-6 може да персистира в тироцитите и може да взаимодейства с RANTES. Визуалното потвърждение на интензивния имунофлуоресцентен сигнал на RANTES, открит в тъканите на щитовидната жлеза, може да показва висока експресия на този хемокин в щитовидната жлеза. От друга страна, имуносорбентните анализи показват много ниски нива на RANTES в периферната плазма на пациентите с АИТ. Тези резултати показват, че нивото на RANTES при пациенти с АИТ може да бъде повлияно от активиране на HHV-6, което от своя страна може да подпомогне развитието на АИТ.

36. Georgieva, A., **Todorova, K.**, Iliev, I., Dilcheva, V., Vladov, I., Petkova, S., Toshkova, R., Velkova, L., Atanasov, V., Dolashki, A., Dolashka, P.. In vitro antitumor activity of hemocyanins isolated from *Helix aspersa* and *Helix lucorum* in human bladder carcinoma cells. *Compt. rend. Acad. bulg. Sci.*, 74, 9, 2021, 194, SJR (Scopus):0.244, JCR-IF (Web of Science):0.378 Q2 (Scopus).

Abstract

Настоящото изследване има за цел да оцени *in vitro* антинеопластичния потенциал на общите хемоцианини, изолирани от *Helix aspersa* и *Helix lucorum* (HaH-total; HlH-total), техните структурни субединици (β -HaH; α -HaH; β -HlH; α -HlH) и слюз *Helix aspersa* в клетъчна линия 5637 на карцином на пикочния мехур на човека. Ефектите на хемоцианините върху клетъчната жизнеспособност и пролиферативната активност се определят чрез МТТ тест. Морфологичните промени, предизвикани от хемоцианините в туморните клетки, се анализират чрез флуоресцентна микроскопия след оцветяване с акридин оранж/етидиев бромид и DAPI. Резултатите от МТТ теста показват значителен антипролиферативен ефект на всички тествани проби от хемоцианин. Антитуморните ефекти на субединиците α -HaH и β -HlH са най-ясно изразени. Микроскопският анализ на клетките от карцином на пикочния мехур, третирани с хемоцианин, разкрива типични морфологични характеристики на апоптозата. Резултатите от нашето изследване показват, че освен известните имуногенни ефекти, хемоцианините от мекотелите имат и пряка антитуморна активност срещу рак на пикочния мехур.

37. Georgieva, A., Toshkova, R., **Todorova, K.**, Tsoneva, R.. Antineoplastic effects of erufosine on Graffi myeloid tumour in hamsters. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 24, 3, 2021, 442-449. SJR (Scopus):0.211 Q3 (Scopus).

Abstract

Ракът се превърна в едно от най-значимите здравни предизвикателства както за хуманната, така и за ветеринарната медицина. Настоящото проучване изследва антинеопластичната и антиметастатичната активност на новия насочен към мембраната противораков агент еруфозин. Антитуморните ефекти на еруфозина върху експериментален миелоиден тумор при хамстери, предизвикан от вируса на Графи, бяха оценени чрез хистопатологични методи и оценка на някои биометрични параметри на туморния растеж. Приложени са две схеми на експериментална противотуморна терапия – една, която започва едновременно с туморната трансплантация и втора, която започва след появата на палпируеми тумори. Резултатите демонстрират защитен антитуморен ефект на еруфозина, изразяващ се чрез намаляване на трансплантируемостта, инхибиране на туморния растеж, потискане на метастатичната активност и удължаване на средното време на преживяемост. Ефективността на експерименталната терапия е по-изразена, когато тя е започнала едновременно с трансплантацията на туморните клетки. Представените

резултати предполагат, че еруфозинът е обещаващ кандидат за лечение на хематологични злокачествени заболявания.

38. Iliev, I., Ivanov, I., **Todorova, K.**, Tasheva, D., Dimitrova, M.. Cotinus coggygia Non-Volatile Fraction Affects the Survival of Human Cultured Cells. Acta Morphologica et Anthropologica, 28, 1- 2, 2021, 13-18. SJR (Web of Science).

Abstract

Етилацетатният екстракт от листата на Cotinus coggygia съдържа нелетливи компоненти, някои от които са мощни инхибитори на пролил олигопептидазата (POP) и фибробласт-активиращия протеин α (FAP). Известно е, че тези ензими участват в туморогенезата и туморния растеж. Ефектите на горния екстракт върху няколко човешки култивирани клетки, произхождащи от най-често срещаните и агресивни ракови заболявания, бяха изследвани с помощта на теста за неутрално червено поглъщане. Стойностите на IC50 бяха определени и бяха изчислени индексите на селективност (SI) спрямо нетуморогенни клетъчни линии MCF-10A и VJ. Според резултатите екстрактът от C. coggygia има силно селективен ефект върху HeLa клетките и може да се разглежда като потенциален терапевтичен агент при карцином на шийката на матката. Освен това е показано, че едновременното потискане на POP и FAP има изразено влияние върху клетъчната пролиферация както на туморни, така и на нормални човешки клетки при концентрации > 12 $\mu\text{g/ml}$, което доказва ролята на ензимите в контрола на клетъчната пролиферация.

39. Ivanov, D., **Todorova, K.** Multiple forms of serum sialyltransferase in normal rats and rats bearing Zajdelam hepatoma. Compt. rend. Acad. bulg. Sci., 73, 9, 2021, 1247-1253, SJR (Scopus):0.244, JCRIF (Web of Science):0.378 Q2 (Scopus).

Abstract

Проведени са сравнителни проучвания за активността на сиалилтрансферазата в нормален серум и серума на плъхове, носещи Zajdela хепатом (асцитична и солидна форма). Установено е около 3-кратно повишаване на активността на сиалилтрансферазата в серума на плъхове, носещи асцитна форма на хепатома Zajdela. Множеството форми на сиалилтрансфераза и в трите серумни типа също са изследвани с помощта на препаративно изоелектрично фокусиране. Наличието на 8 форми на сиалилтрансфераза се открива в диапазона на рН 3,54–8,95 за асцитна форма и рН 3,54–9,66 за солидната форма. Формите с pI 3.54, 4.64, 5.35, 8.02, 8.48 и 8.95 могат да се считат за специфични за асцитната форма, докато формите с pI 3.54, 4.36 и 8.02 са специфични за солидната форма.

40. **Todorova, K.**, Angelov, A.. Morphological Characteristics of Rabbit Cornea in Norm and Wound Healing Cytoarchitecture. Acta Morphologica et Anthropologica, 28, 1-2, 2021, 19-27. SJR (Web of Science).

Abstract

Роговицата е аваскуларна структура с важна роля за зрението, която може да бъде нарушена от различни състояния. Най-подходящият животински модел в офталмологичните изследвания, сравним с човешкия, е моделът на заек. Данните за морфологията на роговицата на заека са в състояние да предскажат или да се използват за сравнение на основните процеси при заздравяването на рани на роговицата. В това изследване са оценени морфологичните аспекти на процесите на заздравяване на постоперативни рани на роговицата в сравнение с нормалната хистология на слоевете на роговицата при зайци. Нашите открития показаха, че заздравяването на раната на роговицата между фазите на пролиферация и съзряване - регенерацията на тъканта възстановява целостта за три месеца, но ламеларната организация и ремоделирането все още не са завършени. В един случай е наблюдаван силен постоперативен кератит и е забелязана структура, подобна на човешкия преддесметов слой.

41. **Todorova, K.** The molds of the genus *Aspergillus* and their toxins health hazards in food. Proceedings of the Eleventh Workshop on Experimental models and methods in biomedical research, 2020, 2021, 46-51.

Abstract

Микели, италиански свещеник и натуралист, за първи път описва и наименува през 1729 г. гъбите *Aspergillus* (*aspergillum* от латинския термин *aspergere*, „разпръсквам“ – устройство, използвано за пръскане със светена вода), поради тяхната форма. Тези микроскопични гъби са широко разпространени сапрофити или паразити, особено в по-топлите региони. Въпреки това, най-честите ни контакти с *Aspergillus* остават растения и продукти от растителен произход. При имунокомпрометирани пациенти гъбата е причинител на заболяването аспергилоза, което засяга мозъка и участва в образуването на мицетоми в белодробните горни дихателни пътища, алвеолите, максиларните синуси или саботира трансплантациите на костен мозък. Също така в периода 1960-1970 г. са идентифицирани силно токсични метаболити на плесени *Aspergillus* – афлатоксини. Те са групирани в четири основни групи – афлатоксини В1, В2, G1 и G2 и заедно с повече от 17 производни на техните съединения са провокатори на микотоксикози и рак.

42. Sapundjiev, E., Chervenkov, M., Popov, G., **Todorova, K.** Adrenal glands histological structure in Brown Bear (*Ursus arctos*, Linnaeus, 1758). *Acta Morphologica et Anthropologica*, 28, 1-2, 2021, 32-37, SJR (Web of Science).

Abstract

Надбъбречните жлези проявяват видове специфични разлики във външния слой на кората на жлезистия паренхим, където при преживните животни, някои лабораторни животни и човека клетките образуват гломерули, но при месоядните, коне и прасето те са подредени в дъги. Целта на това изследване е да се изследва хистологично надбъбречната жлеза на починал възрастен индивид мъжка кафява мечка и да се сравни нейната морфология с тези на други домашни животни и хора. В нашето изследване открихме клъстери от ендокринни клетки в капсулата на жлезата, което беше описано само при надбъбречната жлеза на коня. Установихме също, че във външната кортикална зона на паренхима на надбъбречните жлези клетките образуват арки, които наподобяват формата и височината на кучешките жлези. Останалите вътрешни кортикални зони и медулата са разположени подобно на тези на надбъбречните жлези на говеда, кон, свиня, куче и хора и не показват структурни особености.

43. Toshkova-Yotova, T., Georgieva, A., **Todorova, K.**, Pilarski, P., Toshkova, R.. Antitumor properties of vegetable oil extract from green microalga *Coelastrella* sp. *BGV. Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 11, 2, 2021, SJR (Scopus):0.16 Q4 (Scopus).

Abstract

Микроводораслите са от голямо значение за производството на оригинални природни вещества, представляващи интерес за хранителни, здравни или биотехнологични приложения. Масовите култури от зелени микроводорасли се използват за получаване на каротеноиди като β-каротин, астаксантин, кантаксантин, лутеин и др. Целта на това изследване е да се получи маслен екстракт от български зелени микроводорасли щам *Coelastrella* sp. BGV и за оценка на неговата противоракова и апоптогенна активност *in vitro* срещу човешки туморни клетки HeLa чрез МТТ и флуоресцентни микроскопски анализи. Резултатите показват, че масленият екстракт, получен чрез директна екстракция с обикновено растително масло, намалява пролиферацията и индуцира апоптоза в HeLa клетките. За разлика от широко използваните органични разтворители за производството на каротеноиди, прилаганият биоразтворител (слънчогледово масло) може да бъде ценен алтернативен подход за нуждите на хранително-вкусовата промишленост. Полученият маслен екстракт показва обещаваща антитуморна и индуцираща апоптоза активност срещу HeLa клетки *in vitro* и потенциал за бъдеща употреба в практиката.

44. Rafael, S., Ivanova, K., Stefanov, I., Puiggali, J., del Valle, L., **Todorova, K.**, Dimitrov, P., Hinojosa-Caballero, D., Tzanov, Tz.. Nanoparticle-driven self-assembling injectable hydrogels provide a multi-factorial approach for chronic wound treatment. Acta Biomaterialia, Elsevier BV, 134, 2021, 131-143, SJR (Scopus):1,94, Q1 (Scopus).

Abstract

Хроничните рани представляват голямо бреме за здравето и източване на медицинската система. Ефективното възстановяване на раната е възможно само ако превръзките са насочени едновременно към множество фактори, участващи в хронизирането на раната, като вредни протеолитични и окислителни ензими и високо бактериално натоварване. Тук разработваме мултифункционални хидрогелове за лечение на хронични рани чрез самостоятелно сглобяване на тиолирана хиалуронова киселина (HA-SH) и биоактивни наночастици сребъро-лигнин (Ag@Lig NPs). Динамичните и обратими взаимодействия между полимера и Ag@Lig NPs дават хибридни наноконпозитни хидрогелове със самоподдържащи се свойства, съчетани с кинетиката на освобождаване на антимикробно сребро от нулев порядък в отговор на свързана с инфекцията хиалуродиназа. Хидрогеловите инхибират основните ензими миелопероксидаза и матрични металопроотеинази, отговорни за хронизирането на раната в ексудат на раната на пациента. Освен това, свързаните с лигнин AgNPs осигуряват на хидрогела антиоксидантни свойства и силна антибактериална активност срещу Staphylococcus aureus и Pseudomonas aeruginosa. Наноконпозитните хидрогелове не са токсични за човешките кератиноцити след 7 дни директен контакт. Пълно тъканно ремоделиране и възстановяване на целостта на кожата е демонстрирано in vivo в модел на диабетна мишка. Хематологичният анализ разкрива липса на възпаление на раната поради бактериална инфекция или токсичност, потвърждавайки потенциала на HA-SH/Ag@Lig NPs хидрогелове за лечение на хронични рани.

45. Yankova, I., Ivanova, E., **Todorova, K.**, Georgieva, A., Dilcheva, V., Vladov, I., Petkova, S., Toshkova, R., Velkova, L., Dolashka, P., Iliev, I.. Assessment of the toxicity and antiproliferative activity of hemocyanins from Helix lucorum, Helix aspersa and Rapana venosa. Bulgarian Chemical Communications, 53, Special Issue A, 2021, 15-21. SJR (Scopus):0.179 Q4 (Scopus).

Abstract

Хемоцианините (Hcs) са респираторни, пренасящи кислород металопротеини, които са свободно разтворени в хемолимфата на много мекотели и членестоноги. Интересът към хемоцианините нарасна значително, след като се установи, че те могат да се използват успешно в имунотерапията на неопластични заболявания като неспецифични или активни стимулатори на имунната система. Настоящото проучване има за цел да оцени цитотоксичността, in vivo токсичността и антипролиферативната активност на хемоцианините, изолирани от морски охлюв Rapana venosa (RvH), градински охлюви Helix lucorum (HlH) и Helix aspersa (HaH). За тестване за безопасност in vitro беше използван тест за ЗТЗ неутрално червено поемане (NRU). Експериментите за антипролиферативна активност на хемоцианините са проведени чрез МТТ анализ върху панел от клетъчни линии - модел на рак на гърдата. Токсикологичната оценка in vivo се извършва чрез редовни клинични прегледи на лабораторни мишки, третирани с хемоцианин и хистопатологичен анализ на оцветени с хематоксилин/еозин препарати на паренхимни органи. Оценката на in vitro цитотоксичността показва, че тестваните хемоцианини не предизвикват токсични ефекти в нетуморогенни епителни клетъчни линии. Обратно, значително намаляване на жизнеспособността на клетъчните линии на човешки карцином на гърдата е установено след високи концентрации на хемоцианини. Експериментите in vivo не показват признаци на органа и системна токсичност при третираните с хемоцианин животни. Представените данни показват, че Hcs показват потенциал за разработване на нови противоракови терапевтични средства поради техните полезни свойства, биобезопасност и липса на токсичност или странични ефекти.

46. Milcheva, R., Petkova, S., **Todorova, K.**, Ivanov, D.. Absence of ST3GAL2 and ST3GAL4 sialyltransferase expressions in the Nurse cell of *Trichinella Spiralis*. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University, Stara Zagora, 2020, SJR (Scopus):0.164 Q3 (Scopus).

Abstract

В скелетните мускули сиаловите киселини имат голямо значение за тяхното функционално поддържане и правилна структурна организация. Нашата работа за първи път описва експресиите на ST3Gal, ST6Gal и ST6GalNAc сиалилтрансферази, специфични за гликопротеини в миши скелетни мускули и миши C2C12 клетъчни култури от миотуби. Лектин хистохимия, цитохимия и лектин блот бяха използвани за демонстриране на мембранната локализация и електрофоретичните профили на α -2,3- и α -2,6-сиалилирани гликопротеини. Нивата на експресия на сиалилтрансферазите се анализират чрез RT-PCR в реално време и Western blot. Ензимите ST6Gal2 и ST6GalNAc1 не се експресират в скелетната мускулна тъкан и C2C12 миотуби. И в двете експериментални групи tPHK от семейството ST3Gal преобладават над експресиите на iPHK на семействата ST6Gal и ST6GalNAc. Профилите на STR експресиите показват разлики между двете експериментални групи, илюстрирани в липсата на експресия на iPHK за ензимите ST3Gal6 и ST3GalNAc3 в клетъчните проби C2C12 и от различните дялове на ензимите ST3Gal3 и ST3Gal4 в двете експериментални групи. Различните модели на ензимна експресия в двете експериментални групи съответстват на разликите между техните α -2,3- и α -2,6-сиалилирани гликопротеинови профили. Тези резултати могат да бъдат полезно допълнение към знанията относно гликозилирането на скелетната мускулна тъкан и за всякакви изследвания в бъдеще, където клетъчните култури C2C12 от миотуби ще заемат място като експериментален модел.

47. Milcheva, R., Petkova, S., **Todorova, K.**, Ivanov, D.. Absence of ST3GAL2 and ST3GAL4 sialyltransferase expressions in the Nurse cell of *Trichinella Spiralis*. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University, Stara Zagora, 2020, SJR (Scopus):0.164 Q3 (Scopus).

Abstract

Това проучване имаше за цел да опише някои промени в гликозилирането в Nurse клетката на *Trichinella spiralis* в скелетния мускул на мишката. Тъканните проби бяха подложени на лектинова хистохимия с лектин на *Maackia amurensis* (MAL), фъстъчен аглутинин (PNA) и десалилиране на невраминидаза, за да се провери и анализира структурата на α -2,3-сиалилирани гликопротеини, открити в засегнатата саркоплазма. Експресиите на две сиалилтрансферази бяха изследвани чрез имунохистохимия. Установено е, че заетата част от скелетната мускулна клетка реагира със синтеза на сиалил-Тантиген и α -2,3-сиалилактозамин, които остават натрупани по време на развитието на новата клетка. Ензимите β -галактозид- α -2,3-сиалилтрансферази 2 и 4, които биха могли да бъдат отговорни за сиалилирането на всяка от тези структури, обаче не присъстват в инвазивните мускулни части, въпреки че тяхната експресия в здравата околна тъкан остава постоянна. Нашите резултати допринасят за прогресивното разбиране за невероятните способности на *Trichinella spiralis* да манипулира генетичната програма на своя гостоприемник.

48. **Todorova, K.**, Georgieva, A., Milcheva, R., Ivanov, D., Kalkanov, I.. Cytotoxicity of the *Fusarium* mycotoxin deoxynivalenol on mammalian and avian cell lines. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University, Stara Zagora, online first, 2020, SJR (Scopus):0.164 Q3 (Scopus).

Abstract

Трихотецените са микотоксини, които се срещат в зърното и могат да доведат до остри и хронични отравяния при животни и хора. Деоксиниваленол (DON) е трихотецен от тип В, който засяга синтеза на протеини, имунната система, което води до нарушения в мозъка, кръвта и бъбреците. Целта на тази работа е да се оцени *in vitro* цитотоксичността и патологичните ефекти

на DON в краткосрочни експерименти върху клетки от нетуморни и туморни постоянни клетъчни линии и да се сравни тяхната чувствителност. Извършено е култивиране на клетки BALB/c 3T3, DEC 99, MDA-MB-231, MCF-7 и HeLa. Използвани са количествени и качествени методи за оценка на цитотоксичността на базата на статистически и морфологични анализи за определяне на влиянието върху жизнеспособността и пролиферативната активност: Тест за цитотоксичност за неутрално червено поглъщане (NRU), 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)- Тест с 2,5-дифенилтетразолиев бромид (МТТ) и флуоресцентна микроскопия. Цитотоксичният ефект на DON се оценява след период на експозиция от 24 часа. DON предизвиква значителни промени в растежа и морфологията на клетките, включващи ранна и късна апоптоза и признаци на некроза. Установено е статистически значимо намаляване на жизнеспособността на всички клетъчни линии при концентрации на DON, започващи от 1.9 µg/mL до 3.7 µg/mL, като се изчисляват средните IC50 концентрации. Според стойностите на IC50 се определя йерархичният ред на чувствителността на клетъчните линии.

49. **Тодорова, К.** Експериментални in vivo модели в офталмологията Proceedings of the XII workshop experimental models and methods in biomedical research, 2021.

Abstract

Около 80% от информацията, която мозъкът ни получава, идва от зрителната система и всяка нейна дисфункция може значително да понижи качеството на живот. Целта на този преглед е да представи някои експериментални животински модели за различни заболявания на роговицата, ретината и хориоидеята, използвани в предклиничните изследвания в офталмологията и хирургията. Наличието на специализирани животински модели е необходимост, която дава възможност за изследване на молекулярните механизми на патологичните процеси и за тестване на нови терапевтични интервенции в офталмологията. Подходящите животински модели улесняват идентифицирането на гените, участващи в очната патологията. Изборът на подходящ модел зависи най-вече от естеството на проучваното-вида заболяване, механизмите му или терапевтичния процес, който ще се прилага. Всичко това прави задължително използването на експериментални животински модели в медицинските изследвания за разработването на нови подходи при лечението на очните заболявания при хората, което върви със своите предимствата и трудности.

50. **Тодорова, К.** Експериментални примери за използване на TEM в биомедицинските изследвания. Proceedings of the XII workshop experimental models and methods in biomedical research, 2021.

Abstract

Електронната микроскопия е техника за изследване на биологични и небологични образци. Тя може да се комбинира с различни други методики. Основните типове електронни микроскопи са трансмисионен (TEM) и сканиращ (SEM). TEM се използва за изследване на тънки образци, през които електроните могат да преминат, генерирайки проекционно изображение. Сканиращата електронна микроскопия дава изображение на базата на излъчването на вторични електрони от повърхността на образеца. В този преглед ще бъде представено използването на TEM в биомедицинските изследвания. Трансмисионната микроскопия притежава висока разделителна способност на изображенията и се използва широко в биомедицинските изследвания на ниво клетки, органели и макромолекулни комплекси, вируси, бактерии, изследване на наночастици в биологични проби и др. Високата разделителна способност на изображенията при TEM е резултат от използването на високочестотен електронен поток (електрони, които имат много къси дължини на вълната) като източник на осветяваща радиация. За ресурс на електрони се използва катодът, а анодът ги ускорява в насочващ лъч, фокусиран от електростатични или електромагнитни лещи. Така формиран лъчът преминава през достатъчно тънки обекти около 0,1 микрона и образът зависи от това, дали материалът е пропусклив за електрони или ги отклонява от лъча. Благодарение на TEM в ИЕМПАМ - БАН се определят

биологичната фаза и физиологичната роля на клетките, типовете клетъчна смърт, фазите на делене, междуклетъчните връзки и контакти, излъчването или приемането на извънклетъчни продукти и вещества; откриват се извън или вътреклетъчни вируси, бактерии, дрожди и паразити; проследяват се наноконплекси с различна терапевтична роля и много други. Тези наблюдения се провеждат както *in vitro* в клетъчни култури, така и *in vivo* в тъкани на хора и животни.

51. **Todorova, K.**, Ivanov, I., Iliev, I., Dimitrova, M.. Biological activity of orally given ethyl acetate extract from *Cotinus coggygia* in albino mice with solid and ascites forms of Ehrlich's tumor, *Acta Morphologica et Anthropologica*, 28, 3-4, 2021, 3-9, SJR (Web of Science).

Abstract

Биологична активност на екстракт от листата на *Cotinus coggygia* Scop. е изследван в *in vivo* модел на мишки, както здрави, така и развиващи се солидна или асцитна форма на карцином на млечната жлеза на Ерлих. Така беше оценена токсичността на екстракта, приложен *per os*, както и възможната му противотуморна активност. Проведени са клинични и патоморфологични изследвания. Според резултатите не са открити признаци на обща или органна токсичност. Екстрактът не предотвратява развитието на тумора на Ерлих, но намалява степента на солидния тумор чрез засилване на диференциацията на клетките. Освен това е доказано, че билката притежава лека тъканно- защитна активност, изразяваща се в по-слабо изразени патологични промени във вътрешните органи. Друг благоприятен ефект от приложението на екстракта е удължената продължителност на живота на третираните мишки.

52. **Todorova, K.**, Dimitrov, P.. Development and outcome of Feline injection - site sarcoma in an adult cat – case report. *Tradition and Modernity in Veterinary Medicine*, приета за печат с писмо от издателя, 2021.

Abstract

Котешките инжекционни саркоми (FISS) са агресивно държащи се фибросаркоми с честота на метастази, вариращи от 10 до 25%. Основното лечение на саркомите на меките тъкани е хирургична ексцизия с чисти ръбове и последваща лъчетерапия и системна химиотерапия. Представяме случай на възрастна мъжка котка с рецидивиращ фибросарком, при която анамнезата и агресивното развитие на тумора сочат към FISS. Биопсията, а след това и хистопатологията потвърдиха тази диагноза. Два месеца след операцията на мястото на ексцизията се появи нова туморна маса. Бързо нарастващият тумор бе проникнал в коремната стена, засягайки вътрешните органи и мускулите на дясната лумбална област, наблюдавано при конвенционално рентгеново изследване. Развиващата се централна некроза провокира фистулация и образуване на голяма мокра язва в състояние на постоянно възпаление и разпадане на тъканите. Неуспехът на локалното лечение и прогресиращото лошо общо състояние доведоха до хуманна евтаназия на животното.

53. Ivanova, A., Ivanova, K., Perelshtein, I, Gedanken, A., **Todorova, K.**, Milcheva, R., Dimitrov, P., Popova, T., Tzanov, T.. Sonochemically engineered nano-enabled zinc oxide/amylose coatings prevent the occurrence of catheter-associated urinary tract infections. *Materials Science and Engineering: C*, Available online 26 October 2021, 112518, Journal Pre-proof 2021, SJR (Scopus):1.23, JCR-IF (Web of Science):7.3 Q1.

Abstract

Свързаните с катетър инфекции на пикочните пътища (CAUTI), причинени от биофилми, са най-честите инфекции, свързани със здравеопазването. Необходими са нови антибиофилмни покрития, за да се увеличи продължителността на живота на уринарните катетри, да се намали разпространението на CAUTI и да се намали развитието на антимикробна резистентност. Тук антибактериалните наночастици от цинков оксид (ZnO NPs) бяха свързани с ензима амилаза, разграждащ матрицата на биофилма (AM) и едновременно отложени върху силиконови

уринарни катетри в едноетапен сонохимичен процес. Получените нано-активирани покрития инхибират образуването на биофилм на *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* съответно с 80% и 60% за период до 7 дни *in vitro* в модел на катетеризиран пикочен мехур с рециркулация на изкуствена урина поради допълнителния режим на антибактериално действие и антибиофилмно действие, осигурено от NPs и ензима. През този период покритията не предизвикват токсичност за клетъчни линии на бозайници. *In vivo*, нано-инженерните катетри с покритие от ZnO@AM демонстрират по-ниска честота на бактериурия и предотвратяват ранното начало на CAUTI в модел на заек, в сравнение с животните, лекувани с девствени силиконови устройства. Нанофункционализацията на катетри с хибридни ZnO@AM покрития се явява обещаваща стратегия за превенция и контрол на CAUTIs в клиниката.