

## 32. РЕЗЮМЕТА НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ НА ПРЕДСТАВЕНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ

**По точка 7 от списък на научните трудове.** Публикации и доклади, публикувани в научни издания, **реферирани и индексирани** в световноизвестни бази данни с научна информация (само Scopus и Web of Science):

**7.1.** Baltadzhiev IG, Delchev SD. Changes of Bcl-2, Bax and Caspase-3 expression in the dermal microvascular endothelial cells and the epidermal layers of the eschar (tache noire) in patients with Mediterranean spotted fever. *Folia Histochem Cytobiol* 2013; 51(2):121-6. (IF=1.101)

**Резюме:** Средиземноморската петниста треска (MSF) е широко разпространена в много ендемични региони на България. Болестта все още не е напълно проучена по отношение на някои аспекти на нейната патогенеза и особено проблеми, които засягат ключови сигнални апоптозни пътища в таргетните микроваскуларни ендотелни клетки. Целта беше да се проучи експресията на протеини от Bcl-2 фамилия и Caspase-3 в дермалните капилярни ендотелни клетки от кожни папули и в епидермалните слоеве на eschar (tache noire) на пациенти с MSF, така че да можем да установим апоптотични процеси и времето на тяхното възникване и разгръщане. Имунохистохимичните реакции за Bcl-2, Bax и Caspase-3 са приложени на срезове от пънч-биопсии, взети от папули на кожния обрив и от eschar на осем пациенти с MSF. Средният интензитет на реакциите беше сравнен с този в контролни срезове от биопсия на четири здрави субекта. MSF беше етиологично потвърдена при всички пациенти чрез положителен отговор към специфичен антиген, *Rickettsia conorii*, с индиректен имунофлуоресцентен анализ, извършен от Рикетсиална референтна лаборатория. Установи се, че имунната реакция за Bcl-2 е слабо експресирана в капилярните ендотелни клетки на кожни папули на пациенти и нямаше разлики от контролите. Експресията на Bax и Caspase-3 беше силно повишена в сравнение с контролите. Съотношението Bcl-2/Bax беше значително намалено. Микроваскуларните ендотелни клетки на есхара показваха подобни промени. Докато съотношението Bcl-2/Bax беше намалено в епидермалните слоеве на eschar “tache noire”, то липсваха промени в интензитета на имунореактивността на Caspase-3 в сравнение с контролите. Повишаването на Bax и Caspase-3 е индикация за развиващи се апоптозни процеси в дермалните микроваскуларни ендотелни клетки на пациенти с MSF. Епидермалните слоеве на есхара показваха повишена чувствителност към апоптозни стимули, но без да е започнала заключителната фаза на апоптозния процес.

**Abstract:** Mediterranean spotted fever (MSF) is widely prevalent in many endemic regions in Bulgaria. The disease is still not quite thoroughly studied as to some aspects of its pathogenesis and especially to issues that concern the crucial signals for apoptosis in the

target microvascular endothelial cells. Aim: to study the expression of Bcl-2 family proteins and Caspase-3 in the dermal capillary endothelial cells from skin papules and in the eschar (tache noire) epidermal layers of patients with MSF so that we can establish apoptotic processes and the time of their occurrence and deployment. Immunohistochemical reactions for Bcl-2, Bax and Caspase-3 were obtained in slices of punch-biopsies taken from papules of the skin rash and from the eschars of eight patients with MSF. The average intensity of the reactions was compared with that in control punch-biopsy slices from four healthy subjects. MSF was etiologically confirmed in all patients by positive antibody response to a specific antigen, *Rickettsia conorii*, with indirect immunofluorescent assay performed by the Rickettsial Reference Laboratory. The immune reaction for Bcl-2 was found to be poorly expressed in the capillary endothelial cells of skin papules of patients without any differences from controls. The expression of Bax and Caspase-3 was strongly upregulated in comparison with the controls. The Bcl-2/Bax ratio was significantly decreased. Microvascular endothelial cells of the eschar showed similar changes. While the Bcl-2/Bax ratio decreased in the epidermal layers of the eschar “tache noire”, there were no changes in the intensity of the immunoreactivity of Caspase-3 as compared with controls. The upregulation of Bax and Caspase-3 is an indication of ongoing apoptotic processes in the dermal microvascular endothelial cells of MSF patients. The epidermal layers of the eschar showed increased sensitivity to apoptosis, however, executive phase of apoptosis did not occur.

**7.2.** Daskalova E, Delchev S, Peeva Y, Vladimirova-Kitova L, Kratchanova M, Kratchanov C, Denev P. Antiatherogenic and cardioprotective effects of Black Chokeberry (*Aronia melanocarpa*) juice in aging rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015, Article ID 717439, 10 pages, 2015. doi:10.1155/2015/717439 (IF=1.88)

**Резюме:** Свързаните с възрастта заболявания са социален проблем от глобално значение и тяхното предотвратяване чрез природни продукти е изследователска област от особен интерес. Настоящото изследване е фокусирано върху противодействието на рисковите фактори за атеросклероза, възникващи в процеса на стареене, чрез прием на сок от арония. Използван е модел на здрави възрастни плъхове, изследвани за редица соматометрични, серумни липидограми и хистопатологични параметри, свързани с рискови фактори и техния отговор на добавки с богат на антиоксиданти сок от арония. Резултатите бяха използвани за изчисляване на различни атерогенни и кардиопротективни индекси, като всички резултати бяха сравнени с тези на млади здрави плъхове. Сокът от арония е изключително богат източник на полифеноли, което води до много висока антиоксидантна активност. Лечението със сок от арония значително понижава проатерогенната липопротеинова фракция с ниска плътност на изследваните животни и води до 16,5% намаление на общия им холестерол. Атерогенните индекси при животни, приемали арония, ясно показаха по-нисък атерогенен риск, а кардиопротективните индекси бяха променени към защитен ефект върху сърдечносъдовата система. Освен това, сокът от арония забавя възрастовите

промени в аортната стена и може да се препоръча като профилактично средство за здравословно стареене.

**Abstract:** Age-related diseases are a social problem of global significance and their prevention by natural products is a research area of particular interest. The present study is an approach to counteract the risk factors for atherosclerosis arising in the aging process by supplementation of chokeberry juice. It employed a model of healthy adult rats monitored for a number of somatometric, serum lipidogram, and histopathological parameters, related to risk factors and their response to supplementation with antioxidant-rich chokeberry juice. The results were used to calculate different atherogenic and cardioprotective indices, and all results were compared to those of young healthy rats. Chokeberry juice proved an extremely rich source of polyphenols resulting in very high antioxidant activity. Treatment with Aronia juice significantly lowered the proatherogenic low-density lipoprotein fraction of the animals studied and led to a 16.5% decrease in their total cholesterol. Atherogenic indices in Aronia-supplemented animals clearly showed lower atherogenic risk and cardioprotective indices indicated protection of the cardiovascular system. Besides that, chokeberry juice retarded the age-related changes in the aortic wall and can be recommended as a prophylactic tool for healthy aging.

**7.3.** Georgieva K, Angelova P, Gerginska F, Terzieva D, Shishmanova–Doseva M, Delchev S, Vasilev V. The effect of flutamide on the physical working capacity and activity of some of the key enzymes for the energy supply in adult rats. *Asian Journal of Andrology* 2016; 18:1–5. **IF=2.596.**

**Резюме:** Целта на изследването е оценка на ефекта на блокерите на андрогенните рецептори (БАР) върху физическата работоспособност и активност на някои от ключовите мускулни ензими за енергийното снабдяване при плъхове. Млади възрастни мъжки плъхове Wistar бяха разделени на две групи. В продължение на 8 седмици едната група получаваше  $15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  флутамид (от групата на БАР) дневно, 6 дни в седмицата, а другата група служеше като контрола. В началото и в края на експеримента всички плъхове бяха подложени на тестове за субмаксимална издръжливост при бягане (SRE), максимално време за тестове за изтощение (MTE) и максимална спринтова скорост (MSS). В края на експеримента беше проведен тест за максимална консумация на кислород ( $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) и бяха изследвани нивата на тестостерон, еритроцити, хемоглобин, както и ензимната активност на сукцинат дехидрогеназата (SDH), лактатдехидрогеназа (LDH) и NAD.H2-цитохром-с редуктаза (NAD.H2) на *m. gastrocnemius*. Серумният тестостерон на плъховете, третирани с флутамид, беше по-висок от този на контролите, което потвърждава ефективността на избраната доза. MTE и SRE на групата, третирана с антиандроген, бяха по-ниски в сравнение с първоначалните стойности. Лечението с флутамид намалява активността на SDH и NAD.H2 в сравнение с контролите. Не открихме ефект от прилагането на БАР върху MSS,  $\text{VO}_{2\text{max}}$ , икономичността на бягане, LDH активност и хематологични

променливи. Нашите резултати показват, че поддържането на субмаксималните и максимални нива на издръжливостта при бягане, както и активността на някои от ключовите ензими, свързани с мускулния оксидативен капацитет, е свързана с действието на андрогени, медирано от андрогенни рецептори.

**Abstract:** The aim of the study was to assess the effects of androgen receptor antagonists on the physical working capacity and activity of some of the key muscle enzymes for the energy supply in rats. Young adult male Wistar rats were divided into two groups. One group received 15 mg·kg<sup>-1</sup> of flutamide daily for 6 days a week and the other group served as control for 8 weeks. At the beginning and at the end of the experiment, all rats were subjected to submaximal running endurance (SRE), maximum time to exhaustion (MTE), and maximal sprinting speed (MSS) tests. At the end of the trial, maximum oxygen consumption (VO<sub>2max</sub>) test was performed and the levels of testosterone, erythrocytes, hemoglobin as well as enzyme activity of succinate dehydrogenase (SDH), lactate dehydrogenase (LDH), and NAD.H2-cytochrome-c reductase (NAD.H2) of the gastrocnemius muscle were measured. Serum testosterone of the flutamide-treated rats was higher than that of the controls, which verifies the effectiveness of the dose chosen. MTE and SRE of the antiandrogen treated group were lower compared with the initial values. Flutamide treatment decreased the activity of SDH and NAD.H2 compared with the controls. We found no effect of the anti-androgen treatment on MSS, VO<sub>2max</sub>, running economy, LDH activity, and hematological variables. Our findings indicate that the maintenance of the submaximal and maximal running endurance as well as the activity of some of the key enzymes associated with muscle oxidative capacity is connected with androgen effects mediated by androgen receptors.

**7.4.** Daskalova E, Delchev S, Topolov M, Denev P, Dimitrova S, Uzunova Y, Valcheva-Kuzmanova S, Vladimirova-Kitova L. Aronia melanocarpa (Michx.) Elliot fruit juice reveals neuroprotective effect and improves cognitive and locomotor functions of aged rats. *Food and Chemical Toxicology* 2019; Vol. 132, 110674. **IF=3.775.**

**Резюме:** Целта на проучването е да се изследва ефекта на богатия на полифеноли сок от Aronia melanocarpa (Michx.) Elliot (AMJ) върху способността за учене и паметта, както и мозъчната морфология на възрастни плъхове. Използвани бяха здрави мъжки плъхове Wistar (24-месечна възраст), разделени на 2 групи: AMJ група, суплементирана перорално с AMJ (10 ml/kg за 105 дни) и контролна група от стари животни (СО) без добавки. Тестът в клетката за активност показва, че при плъховете суплементирани с AMJ се увеличава броя на вертикалните движения в сравнение със старите контроли (p<0,05). При active avoidance теста, суплементираните плъхове увеличиха броя на избягванията на 3-ия, 4-ия и 5-ия ден от учебната сесия, в сравнение със съответния ден на старите контроли (p<0,05). Приемът на AMJ не повлия на средната стойност на броя неврони в gyrus dentatus, но значително увеличи плътността на нервните влакна в перфорантния път на хипокампуса (p<0,05). Приемът на AMJ

повиши активността на ацетилхолинестеразата в хипокампуса, което е маркер за подобрена функционална активност на холинергичните неврони. Тези резултати показват, че АМЖ индуцира промени, подобряващи способността на старите плъхове да учат задачи и активира техните двигателни функции. АМЖ прояви невропротективен ефект чрез увеличаване на плътността на нервните влакна в перфорантния път на хипокампа.

**Abstract:** The aim of the study was to investigate the effect of polyphenol-rich *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot juice (AMJ) on learning ability and memory, and brain morphology of aged rats. A model of healthy male Wistar rats (24 months of age) divided in 2 groups was used: AMJ group supplemented orally with AMJ (10 ml/kg for 105 days) and old control (CO) group without supplementation. Activity cage test showed that AMJ supplemented rats increased the number of vertical movements compared with old controls ( $p < 0.05$ ). In active avoidance test, supplemented rats increased the number of avoidances on 3rd, 4th and 5th days of learning session, compared with the respective day of old controls ( $p < 0.05$ ). AMJ supplementation did not affect the mean neuronal number in the dentate gyrus but significantly increased the density of nerve fibers in the perforant path of the hippocampus ( $p < 0.05$ ). AMJ supplementation increased acetylcholinesterase activity in hippocampus, which is a marker of improved functional activity of the cholinergic neurons. These results indicate that AMJ induced ameliorating changes in the ability of old rats to learn tasks and improved their locomotor functions. AMJ showed a neuroprotective effect by increasing the density of nerve fibers in the hippocampal perforant pathway.

**7.5.** Daskalova E, Delchev S, Rashev P, Ankova D, Pupaki D, Vladimirova-Kitova L, Kanarev M. *Aronia melanocarpa* supplementation and thymic age alterations in rats. *Comp Rend Acad Bulg Sci* 2021; 74 (8): 1161-1168. (IF=0.204)

**Резюме:** Прогресивната инволюция на тимуса, един от признаците на стареене, води до загуба на имунна функция, свързана с Т-клетъчния имунитет и повишена чувствителност към инфекции, риск от развитие на автоимунни заболявания и неоплазми при възрастни. Доказано е, че тимусната тъкан е пластична тъкан и процесът на инволюция може да бъде забавен и дори терапевтично обърнат. Използването на антиоксиданти е един потенциален терапевтичен подход за забавяне на стареенето на имунитета. Целта на това проучване е да се определи ефекта на сока от *Aronia melanocarpa*, чист или обогатен с 1% пектин, върху някои маркери на тимусна инволюция при зрели плъхове. Използван е модел на спонтанно стареещи плъхове, суплементирани с антиоксидантни напитки в продължение на 12 седмици. Приемът на антиоксидантни нутрицевтици не повлиява органометричните параметри, но води до забавяне на свързаните с възрастта промени в хистологичната структура на тимуса. Тези добавки проявяват тимоцит-стимулиращ ефект, изразен чрез интензивността на имунореакцията на CD3<sup>+</sup>, без да са засегнати CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>

популациите на зрели Т-лимфоцити. Не бяха установени значими промени в серумните нива на IL2.

**Abstract:** Progressive thymic involution, a sign of aging leads to a loss of immune function associated with T-cell immunity and increased susceptibility to infections, a risk for development of autoimmune diseases and neoplasms in adults. It has been shown that the thymic tissue is a plastic tissue and the process of involution can be delayed and even therapeutically reversed. The use of antioxidants is one potential therapeutic approach for slowing the immunity aging. The purpose of this study is to determine the effect of Aronia melanocarpa juice either pure or enriched with 1% pectin on some markers of thymus involution in mature rats. It was used as a model of spontaneous aging rats supplemented with antioxidant beverages for 12 weeks. Supplementation with antioxidant nutraceuticals does not affect organometric parameters, but leads to a delay of the age-related alterations in the histological structure of the thymus. It exhibits a thymocyte stimulating effect on the intensity of the immunoreaction of CD3+, but does not affect the CD4+ and CD8+ populations of mature T-lymphocytes. No significant changes were established on the serum levels of IL2.

**7.6.** Daskalova E, Delchev S, Vladimirova-Kitova L, Kitov S, Denev P. Black Chokeberry (*Aronia melanocarpa*) functional beverages increase HDL-cholesterol levels in aging rats. *Foods* 2021; 10, 1641. <https://doi.org/10.3390/foods10071641>. (IF=4.350)

**Резюме:** Приложението на растителни храни, богати на фенолни фитохимикали, е сред обещаващите стратегии за противодействие на възрастообусловените промени в липидния профил. Плодовете на Aronia melanocarpa (AM) са богат източник на фенолни съединения, притежаващи липидомодулиращи ефекти. Настоящото проучване изследва ефекта от 3-месечна суплементация с функционални напитки на базата на AM върху липидния профил на здрави застаряващи плъхове. Мъжки плъхове Wistar (n=40) бяха разделени на пет групи: (YC) млади контроли (2-месечни); (AC) възрастни контроли (13-месечни); (A) възрастни животни, суплементирани с чист екстракт от AM; (A+P) възрастни животни, суплементирани с обогатен с пектин (1%) екстракт от AM; (A+H) възрастни животни, суплементирани с AM екстракт, обогатен с билкова смес. Общият холестерол (TC), триглицеридите (TG), HDL холестерол (HDL-C), LDL-холестерол (LDL-C) и атерогенните индекси бяха изследвани в края на проучването. Възрастните контроли показаха възрастообусловена дислипидемия, водеща до понижен HDL-C и повишен TG и TC/HDL индекс. При суплементираните групи беше отчетено значително увеличение на нивата на HDL-C: A+P (1,49 mmol/L) и A+H (1,61 mmol/L), съответно, спрямо AC (1,09 mmol/L),  $p < 0,05$ . Индексите на TC/HDL-C и LDL-C/HDL-C бяха понижени в групите A+P и A+H в сравнение с групата AC ( $p < 0,05$ ). Тези резултати показват, че суплементацията с богати на полифеноли AM функционални напитки може успешно да повлиява нивата на HDL-C и този ефект се потенцира допълнително от пектин и билки.

**Abstract:** Plant-based foods rich in phenolic phytochemicals are among the promising strategies to counteract age-related changes in lipid profile. Aronia melanocarpa (AM) fruits are a rich source of phenolic compounds possessing lipid-modulating effects. The present study investigated the effect of 3-month supplementation of AM-based functional beverages on the lipid profile of healthy aging rats. Male Wistar rats (n=40) were separated into five groups: (YC) young controls (2-month-old); (AC) adult controls (13-month-old); (A) adult animals supplemented with pure AM extract; (A+P) adult animals supplemented with pectin-enriched (1%) AM extract; (A+H) adult animals supplemented with AM extract enriched with a herbal mixture. Total cholesterol (TC), triglycerides (TG), HDLcholesterol (HDL-C), LDL-cholesterol (LDL-C) and atherogenic indices were investigated at the end of the study. Adult controls demonstrated age-related dyslipidemia resulting in decreased HDL-C, and increased TG and TC/HDL index. The supplemented groups showed a significant increase in HDL-C levels: A+P (1.49 mmol/L) and A+H (1.61 mmol/L), respectively, vs. AC (1.09 mmol/L),  $p < 0.05$ . The TC/HDL-C and LDL-C/HDL-C indices were decreased in the A+P and A+H groups in comparison to the AC group ( $p < 0.05$ ). These results indicate that supplementation with polyphenol-rich AM beverages can successfully alter HDL-C levels and this effect is further potentiated by pectin and herbs.

7.7. Delchev S, Georgieva K, Koeva Y, Gerginska F, Terzieva D. "Markers of metabolic adaptation in gastrocnemius muscle after administration of antiandrogen in endurance trained rats. *Acta morphologica et antropologica* 2015; 21: 23-27.

**Резюме:** Изследвахме ефекта на флутамид, блокер на андрогенните рецептори (AR), върху съдържанието на гликоген, гликогенсинтаза (GS) и експресията на иризин в m. gastrocnemius на плъхове, подложени на тренировка за издръжливост в продължение на 8 седмици. Установено бе, че тренираните животни имаха по-високо съдържание на гликоген и по-силна експресия на GS и иризин в сравнение с нетренираните животни. По-високото съдържание на гликоген в m. gastrocnemius съответства на повишената експресия на GS при тренирани плъхове, което показва, че този ензим участва в процесите на адаптация. Прилагането на флутамид повиши нивата на серумния тестостерон и намали експресията на гликоген и иризин. Гликогенът и иризинът в мускулите бяха понижени, при комбиниране на тренировката с прилагане на Flutamide, без значителен ефект върху GS, в сравнение с тези при нетренирани животни, но техните нива бяха по-високи от тези при нетренирани животни, получаващи Flutamide. Тези резултати предполагат, че тренировката за издръжливост може да се използва като нелекарствен терапевтичен метод за намаляване на негативните ефекти от антиандрогенната терапия с флутамид върху скелетните мускули.

**Abstract:** We studied the effect of Flutamide, an androgen receptor (AR) blocker, on glycogen content, the glycogen synthase (GS) and irisin expression in gastrocnemius muscles of rats undergoing endurance training for 8 weeks. Trained animals were found to have a higher glycogen content and stronger expression of GS and irisin than untrained animals. The

higher glycogen content in gastrocnemius corresponds to the increased expression of GS in trained rats, which indicates that this enzyme takes part in the adaptation processes. Flutamide treatment increased the serum testosterone levels and decreased glycogen and irisin expressions. Glycogen and irisin in the muscle decreased when training was combined with administration of Flutamide, without any significant effect on GS, compared to those in untrained animals, but their levels were higher than those in Flutamide-treated untrained animals. These results suggest that endurance training can be used as a non-drug therapeutic modality to lessen the negative effects of antiandrogen therapy on skeletal muscles.

**7.8.** Daskalova E, Delchev S, Staribratova D. Effects of *Aronia Melanocarpa* on the process of thymic involution in aging rats. *Acta morphologica et antropologica* 2015; 21: 18-22.

**Резюме:** Прогресивната инволюция на тимуса, признак на стареене, води до загуба на имунна функция, свързана с Т-клетъчния имунитет и повишена чувствителност към инфекции, риск от развитие на автоимунни заболявания и неоплазми при възрастни. Доказано е, че тимусната тъкан е пластична тъкан и процесът на инволюция може да бъде забавен и дори терапевтично обърнат. Използването на антиоксиданти е един потенциален терапевтичен подход за забавяне на стареенето на имунитета. Целта на това проучване е да се определи ефекта на сока от *Aronia melanocarpa*, чист или обогатен с 1% пектин върху инволюцията на тимуса при застаряващи плъхове. Резултатите показват разлики в индекса на теглото на тимуса, теглото и размера на тимуса между третираните плъхове и нормалните контроли. Тимусът на третираните животни освен обичайните промени, свързани с възрастта, се характеризираше с повишена кортикална апоптоза, подобна на тази, наблюдавана при младите контроли. Предполага се, че това е израз на ремоделиране или дори подмладяване на тимусния паренхим.

**Abstract:** Progressive thymic involution, a sign of aging leads to loss of immune function associated with T-cell immunity and increased susceptibility to infections, risk for development of autoimmune diseases and neoplasms in adults. It has been shown that the thymic tissue is a plastic tissue and the process of involution can be delayed and even therapeutically reversed. The use of antioxidants is one potential therapeutic approach for slowing aging of immunity. The purpose of this study is to determine the effect of *Aronia melanocarpa* juice either pure or enriched with 1% pectin on the thymus involution in aging rats. The results show differences in thymus weight index, weight and size between the groups of treated rats and normal controls. The thymus of treated animals along with the usual age-related changes shows increased cortical apoptosis similar to the extent seen in young controls and is suggested as an expression of remodeling or even rejuvenating.

**7.9.** Daskalova E, Delchev S, Bivolarski I, Denev P, Kratchanova M, Cvetkov P, Kaluch M. Vasoprotective properties of *Aronia Melanocarpa* – a histological and morphometric study. *Acta morphologica et antropologica* 2015; 22:3-8.



**Резюме:** Социалната значимост на свързаните с възрастта заболявания се определя от тяхната глобална роля в смъртността и заболеваемостта, особено в икономически развитите страни. Промените в стените на еластичните и мускулните артерии, дължащи се на реструктуриране, свързано с възрастта и прогресирането на атеросклеротичните лезии, са в основата на коронарната болест на сърцето и мозъчно-съдовата болест. Превенцията им чрез прилагане на натурални продукти е изследователска област с огромен потенциал, а прилагането на естествени антиоксиданти е една от водещите стратегии за забавяне на съдовото стареене. Сокът от *Aronia melanocarpa* е богат източник на полифеноли и се характеризира с много висока антиоксидантна активност *in vitro*. Целта на настоящото проучване е да се проучи ефекта на приема на сок от арония върху свързаните с възрастта съдови промени на стените на аортата при плъхове. Използвахме модел на стареещи мъжки плъхове, чиито стени на гръдната аорта бяха подложени на макроскопско, хистологично (оцветяване с хематоксилин-еозин, орцеин) и морфометрично изследвания. Сравнителният анализ между суплементираната група от възрастни животни, които са приемали сок от арония; групата на млади несуплементирани плъхове и контролната група от възрастни животни без прием на сок от арония показва, че приемалите арония животни се характеризират с намалени атеросклеротични лезии и по-ниско ниво на възрастово реструктуриране на аортните стени. Тези данни потвърждават, че сокът от *Aronia melanocarpa* успешно забавя стареенето на съдовете и може да се препоръча като профилактично средство за остаряване в добро здраве.

**Abstract:** The social significance of age-related diseases is determined by their global role in mortality and morbidity, particularly in economically developed countries. Changes in elastic and muscular arteries walls, resulting from age-related restructuring and progression of atherosclerotic lesions, underlie coronary heart disease and cerebrovascular disease. Their prevention through administration of natural products is a research area with huge potential, and application of natural antioxidants is one of the leading strategies to retard vascular aging. *Aronia melanocarpa* juice is a rich source of polyphenols and is characterized by very high antioxidant activity *in vitro*. The aim of the current study was to investigate the effect of aronia juice intake on age-related vascular changes of rat aortic walls. We used a model of aging male rats, whose thoracic aorta walls were subjected to macroscopic, histological (hematoxylin-eosin, orcein) and morphometric studies. The comparative analysis between the target group of old animals supplemented with aronia juice; young untreated rats and old controls (not supplemented), revealed that aronia-supplemented animals were characterized with reduced atherosclerotic lesions and a lower level of restructuring of aortic walls. These data confirm that *Aronia melanocarpa* juice successfully retards age-related vascular aging, and can be recommended as a prophylactic tool for healthy aging.

**7.10.** Daskalova E, Delchev S, Vladimirova-Kitova L, Denev P, Valcheva-Kuzmanova S, Kitov S, Kanarev M. Age-related changes in rat thymus connective tissue influenced by

*Aronia melanocarpa. Acta morphologica et antropologica 2019; 26(1-2): 9-16.*

**Резюме:** Целта на това изследване бе да се определи влиянието на *Aronia melanocarpa* (AM) върху количеството макрофаги и мастоцити и разпределението на колагеновите влакна при възрастовообусловеното тъканно ремоделиране на тимуса на плъх. Две контролни групи, млади (CY) - 2-месечни и зрели (CO) - 12-месечни бяха поставени на стандартна диета. Плъховете в експерименталната група (A) получаваха 10 ml/kg сок от AM дневно. Извършени бяха хистологични, имунохистохимични, морфометрични и статистически изследвания. Суплементирането със сок от AM доведе до сигнификантно намаляване на количеството колагенови влакна, броя на мастоцитите в интерлобуларната съединителна тъкан и броя на CD68 положителните клетки в медулата в тимуса на плъх. Нашите резултати показват за първи път ефекта на AM върху възрастовото ремоделиране на съединителната тъкан в тимуса. Тези резултати са в подкрепа на благотворния потенциал на лечението с хранителни вещества на заболявания, свързани с възрастта.

**Abstract:** The purpose of this study is to determine the influence of *Aronia melanocarpa* (AM) on macrophage and mast cell quantity and collagen fibres distribution in age-related tissue remodeling of rat thymus. Two control groups, young (CY) - 2 month-old and mature (CO) - 12 month-old, have been put on a standard diet. The rats in the experimental group (A) received 10ml·kg AM juice daily. Histological, immunohistochemical, morphometric and statistical assays were performed. Supplementation with juice from AM resulted in a significant decrease in the amount of collagen fibres, the number of mast cells in interlobular connective tissue and the number of CD68 positive cells in medulla in rat thymus. Our results show for the first time the effect of AM on the age remodelling of connective tissue in the thymus. These results support the beneficial potential of the nutrient treatment of age-related diseases.

**7.11.** Dimitrov IV, Kamenov VI, Boyadjiev NP, Georgieva KN, Bivolarska AV, DraganovaFilipova MN, Angelova-Hristova PA, Delchev S, Daskalova E, Gerginska F, Stankova TR, Gramatikov V. Impact of a high-fat diet on the development of chronic inflammation in heart of Wistar rats. *Folia Medica 2019; 61(3): 404-10.*

**Резюме:** Въведение: Затлъстяването е свързано с развитието на нискостепенно, хронично възпаление. Възпалението, свързано със затлъстяването, изглежда е различен тип възпаление, главно поради прекомерен прием на храна и необичайна хомеостаза. Може да се оцени чрез измерване на концентрацията на про- и противовъзпалителни маркерни молекули – С-реактивен протеин (CRP), серумен амилоид-А (SAA) и интерлевкин-4. Цел: Целта на настоящото изследване е да се оцени скоростта на възпалителния процес в сърцето, провокиран от консумацията на диета с високо съдържание на мазнини. Материали и методи: В този експеримент бяха използвани 60 мъжки плъхове Wistar на възраст 8 седмици. Лабораторните животни бяха хранени през устата с два различни вида храна за гризачи в продължение на 14 или 18 седмици –

диета с високо съдържание на мазнини (експериментални групи) и стандартна храна за гризачи (контролни групи). Всички те бяха държани при стандартни условия. Нивата на про- и противовъзпалителните маркери в тъканните хомогенати от сърцето бяха анализирани с помощта на ELISA. Тяхната експресия в тъканни проби беше изследвана имунохистохимично. Общата концентрация на протеин се определя по метода на Lawry. Резултати: Нивата на CRP не показаха значителни разлики, при сравняване на контролната група с групите, хранени с диета с високо съдържание на мазнини ( $p > 0,05$ ). Очетените нива на SAA също бяха с незначителни промени. Само нивата на IL-4 в тъканите показаха тенденция към повишаване ( $p < 0,05$ ) в групата на диета с високо съдържание на мазнини. Изводи: Нашият експеримент показва, че има специфична реакция на сърцето към диета с високо съдържание на мазнини. Също така се вероятно съществуват адаптивни механизми, които позволяват на сърцето да противодейства на развитието на възпаление, предизвикано от храната.

**Abstract:** Introduction: Obesity is linked to the development of low-grade, chronic inflammation. Obesity-related inflammation appears to be a different type of inflammation, mainly due to excessive food intake and unusual homeostasis. It can be evaluated by measuring the concentration of pro- and anti-inflammatory marker molecules – C-reactive protein (CRP), serum amyloid-A (SAA) and interleukin-4. Aim: The aim of the present study is to evaluate the rate of the inflammatory process in heart, provoked by the consumption of a highfat diet. Materials and methods: Sixty 8-week-old male Wistar rats were used in this experiment. The laboratory animals were fed orally with two different types of rodent food for 14 or 18 weeks – a high-fat diet (experimental groups) and standard rodent food (control groups). They all were kept under standard housing conditions. The levels of the pro- and anti-inflammatory markers in tissue homogenates from heart were analyzed using ELISA. Their expression in tissue samples was detected immunohistochemically by the biotin-streptavidinperoxidase method. The total protein concentration was determined by the Lawry method. Results: CRP levels showed no significant differences when the control group was compared with the groups fed with a high-fat diet ( $p > 0.05$ ). The SAA levels detected were also insignificantly changed. Only the IL-4 tissue levels showed tendency to increase ( $p < 0.05$ ) in the high-fat diet group. Conclusions: Our experiment indicates that there is a specific reaction of the heart to a high-fat diet. It also refers to the existence of adaptive mechanisms allowing the heart to counteract the development of dietary induced inflammation.

**7.12. Delchev S, Gerginska F, Georgieva K, Shishmanova-Doseva M.** Alterations in myonuclear number and BDNF expression in soleus muscle fibres following endurance training are androgen-dependent. *Acta morphologica et antropologica* 2020; 27 (1-2): 9-16.

**Резюме:** Целта на проучването е да се определят промените в броя на ядрата, площта на напречното сечение (CSA) и експресията на brain-derived neurotrophic factor (BDNF) в m. soleus на тренирани за издръжливост плъхове, третирани с блокер на андрогенните

рецептори (БАР). Мъжки плъхове Wistar бяха разделени на 3 групи: нетренирани (NT), тренирани (Т) и тренирани, получавали флутамид (Т+F). Двете тренирани групи бягаха на тредмил в продължение на 8 седмици. Приложени бяха оцветяване с хематоксилин-еозин, азан и имунохистохимична реакция за BDNF. Броят на ядра/влакно в напречните сечения на групата Т+F беше по-нисък в сравнение с Т ( $P < 0,001$ ) и по-висок в сравнение с NT ( $P < 0,05$ ). Не бяха открити значими ефекти от тренировката и прилагането на БАР върху CSA ( $P > 0,05$ ). Най-силна имуноекспресия на BDNF в мускулни влакна и миоласти на m. soleus беше установена в Т групата. Резултатите предполагат, че андрогените участват в процеса на адаптация към субмаксималното натоварване в бавносъкращаващите се мускулни влакна на мъжки плъхове чрез андрогенни рецептори.

**Abstract:** The aim was to determine the changes in myonuclear number, cross-sectional area (CSA) and the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in soleus muscle of endurance trained rats treated with androgen receptor blockers (ARB). Male Wistar rats were divided into 3 groups: non-trained (NT), trained (T) and trained receiving Flutamide (T+F). The two trained groups were exercised on a treadmill for 8 weeks. Hematoxylin-eosin, Azan staining and immunohistochemical reaction for BDNF were applied. The nuclear number per fibre on cross-sections of the T+F group was lower compared to T ( $P < 0.001$ ) and higher compared to NT ( $P < 0.05$ ). No significant effects of training and ARB treatment on CSA were found ( $P > 0.05$ ). Strongest BDNF immunoexpression in muscle fibres and myoblasts of soleus was detected in the T group. The results suggest that androgens are involved in the process of submaximal training adaptation in slow-twitch muscle fibres of male rats via AR.

**7.13.** Vladimirova-Kitova LG, Delchev S, Rhythm and conduction complications after Covid-19 infection in physiological hypertrophy of myocardium (athlete's heart). A case report. *Folia Medica 2022, vol. 64.* (под печат).

**Резюме:** Терминът "спортно сърце" се използва за специфични циркулаторни и морфологични промени при индивиди, които участват в спортни състезания. Характеризира се с нормална сърдечна функция и обратимо ремоделиране на миокарда. Честотата и тежестта на сърдечната патология след COVID-19 при активни спортисти засега са неясни. Едно от усложненията, засягащи сърцето, е миокардитът. Представяме случай на 23-годишен гребец след средна по тежест инфекция с COVID-19. Електрокардиограмите показват доказателства за промяна в проводимостта и нарушенията на ритъма, вариращи от група 1 (чести) до група 2 (рядки), на фона на "спортно сърце". Ехокардиографията (допълнена с нови методи за оценка на деформацията - Global longitudinal strain) установи област с леко намалена левокамерна деформация около върха. За оценка на фините промени в миокарда беше използвана магнитно-резонансна томография и беше установен фокален миокардит.

Този клиничен случай представя два съществени проблема. Първо, по-податливо ли е "спортното сърце" към нарушения на ритъма и проводимостта след инфекция с

COVID-19 от тази на човек, който не се занимава активно със спорт? Второ, каква е обратимостта или дефинитивния характер на тези нарушения и по какъв начин това влияе върху прогнозата, свързана с активна спортна дейност.

**Abstract:** The term "athlete's heart" is used for specific circulatory and morphological changes in individuals who participate in sports competitions. It is characterized by normal cardiac function and reversible myocardial remodelling.

The incidence and severity of the post-COVID-19 cardiac pathology in active athletes are so far unclear. One of the complications involving the heart is myocarditis. We present a case of 23-year-old rower after having a COVID-19 infection, moderate in severity. Electrocardiograms showed evidence of a shift in conduction and rhythm disturbances ranging from Group 1 (common) to Group 2 (uncommon) on the background of an athlete's heart. Echocardiography (with new methods of evaluating deformity - Global longitudinal strain) revealed an area with mildly reduced left ventricular deformity around the apex. To assess the subtle alterations in the myocardium magnetic resonance imaging was used and focal myocarditis was detected.

This clinical case presents two substantial issues. First, is the athlete's heart more susceptible to rhythm and conduction disturbances after a COVID-19 infection from that of a person not actively engaged in sports? Second, what the reversibility or the definitive nature of these disturbances is, and in what way it influences the prognosis associated with an active sporting activity.

**7.14.** Boyanov K, Choneva M, Dimov I, Dimitrov I, Vlaykova T, Gerginska F, Delchev S, Hrishev P, Gergieva K, Bivolarska A. Effect of oligosaccharides on the antioxidant, lipid and inflammatory profiles of rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Zeitschrift für Naturforschung C (A Journal of Biosciences)* 2022 (IF=1.649), (под печат)

**Резюме:** Пребиотиците, ферментиращите в чревната микробиота вещества, забавят развитието на диабет тип I. В настоящото проучване ние изследвахме ефекта на два пребиотика (галакто-олигозахариди и ксило-олигозахариди) върху антиоксидантната защита, липидния профил и възпалителната активност на плъхове със стрептозотоцин-индуциран диабет. Изследвани бяха следните маркери – малондиалдехид, 8-хидрокси-2'-деоксигуанозин, фериредуцираща способност на плазмата (FRAP), триацилглицероли, общ холестерол (TC), липопротеини с висока плътност, С-реактивен протеин (CRP) и интерлевкин-6. Диабетът беше индуциран при мъжки опитни плъхове Wistar чрез инжектиране на стрептозотоцин, докато недиабетните контроли бяха инжектирани с физиологичен разтвор. След това олигозахаридите се прилагаха перорално на опитните животни. Кръвта, събрана след декапитация, беше анализирана чрез ELISA. Използван бе модифициран протокол за измерване на стойностите на FRAP. Галакто-олигозахаридите и ксило-олигозахаридите понижиха нивата на малондиалдехид при диабетните плъхове ( $p < 0,05$ ). Галакто-олигозахаридите понижиха серумните нива на 8-хидрокси-2'-деоксигуанозин ( $p = 0,01$ ), докато

ксилоолигозахаридите повишиха FRAP ( $p < 0,05$ ) при опитните животни. Нито един от олигозахаридите не повлиява концентрациите на триацилглицерол и интерлевкин-6, но галактоолигозахаридите намаляват нивата на ТС и CRP при животните с диабет. И двата олигозахарида оказват благоприятен ефект върху антиоксидантната защита на диабетните плъхове, но имат незначителен ефект върху техните липидни и възпалителни профили.

**Abstract:** Prebiotics, gut microbiota-fermentable substances, delay the development of type I diabetes. In the present study we investigated the effect of two prebiotics (galacto-oligosaccharides and xylooligosaccharides) on the antioxidant protection, lipid profile and inflammatory activity of rats with streptozotocin-induced diabetes. The following markers were studied – malondialdehyde, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, ferric reducing ability of plasma (FRAP), triacylglycerols, total cholesterol (TC), high-density lipoproteins, C-reactive protein (CRP) and interleukin-6. Diabetes was induced in male Wistar experimental rats by streptozotocin injection, while the non-diabetic controls were injected with saline. Afterwards the oligosaccharides were administered orally to the experimental animals. The blood collected following the decapitation was analysed by ELISA. A modified protocol was used only for measuring the FRAP values. The galacto-oligosaccharides and xylo-oligosaccharides lowered the malondialdehyde levels in the diabetic rats ( $p < 0,05$ ). The galacto-oligosaccharides decreased the serum levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine ( $p = 0,01$ ), while the xylooligosaccharides increased the FRAP ( $p < 0,05$ ) in the experimental animals. None of the oligosaccharides affected triacylglycerol and interleukin-6 concentrations, but the galactooligosaccharides decreased the TC and CRP levels in the diabetic animals. Both oligosaccharides exert a beneficial effect on the antioxidant protection of the diabetic rats, but have a minor effect on their lipid and inflammatory profiles.

**7.15.** Novakov S, Delchev S. Two cases of rare and more common variations of the thyroid arteries and their clinical implications *Folia Morphol* 2022, (подадена) (IF).

**Резюме:** Съдовите вариации са най-често срещаните при хората. Долната щитовидна артерия произлиза от truncus thyrocervicalis в 90.5%, от a. subclavia в 7.5% и много рядко от a. carotis communis, arcus aortae, truncus brachiocephalicus, a. thoracica interna, a. pericardiacophrenica или a. vertebralis. A. thyroidea ima е по-често срещана разновидност, която се среща при 12.2% от населението. Два трупа, дисецирани в катедрата по анатомия, са представени с вариации в кръвоснабдяването на щитовидната жлеза. Първият случай е 61-годишен мъж с a. thymothyroidea media, произлизаща от a. carotis communis от дясната страна и a. thyroidea inferior като клон на a. carotis communis отляво. Вторият случай е 85-годишна жена без a. thyroidea inferior двустранно, заменена от a. thyroidea ima, произлизаща от truncus brachiocephalicus. Познанието за такива артериални модели е от решаващо значение за специалистите по образна и предоперативна диагностика и избягване на евентуални ятрогенни усложнения при хирургия на щитовидната жлеза.

**Abstract:** Vascular variations are the most common ones in humans. Inferior thyroid artery arises from the thyrocervical trunk in 90.5%, from subclavian in 7.5%, and very rarely from the common carotid, aortic arch, brachiocephalic, internal thoracic, pericardiophrenic, or vertebral. Thyroid ima artery is more common variety found in up to 12.2% of the population. Two cadavers dissected in the anatomy department are presented with variations in the blood supply of the thyroid gland. The first case was a 61-year-old man with middle thyrothyroid artery arising from the common carotid on the right side and inferior thyroid as a branch of the common carotid on the left. The second case was an 85-year-old female without inferior thyroid arteries bilaterally, replaced by thyroid ima arising from brachiocephalic artery. The awareness of such arterial pattern is crucial for the specialists in imaging and preoperative diagnosing and escaping eventual iatrogenic complications of thyroid gland.

**7.16.** Daskalova E, Delchev S, Vladimirova-Kitova L, Denev P, Bivolarski I, Pencheva M. Aronia melanocarpa fruit juice modulates ACE2 immunoeexpression and attenuates age-related remodelling of coronary arteries in rats. *Foods* 2022. (IF) (подадена)

**Резюме:** Целта на проучването е да се оцени ефектът от суплементирането с плодов сок от Aronia melanocarpa (AMJ) върху свързаното с възрастта ремоделиране на коронарните артерии в сърцето на възрастни плъхове. Мъжки плъхове Wistar (n=24) бяха разделени на 3 групи: 1) Млади контроли (CY) - на възраст 2 месеца, без прием на AMJ; 2) Стари контроли (CO) - на възраст 27 месеца, без прием на AMJ; и 3) AMJ група (A) – 27-месечни животни, приемали орално AMJ в продължение на 105 дни. Суплементирането с AMJ не повлия индекса дебелина/диаметър на стената (индекс на Кернохан) на коронарните артерии на възрастни плъхове и не бяха установени значителни разлики между млади и стари контроли. В сравнение с младите контроли, количеството на колагеновите влакна в коронарната tunica media беше значително увеличено в старите контроли, което може да се дължи на естествения процес на стареене. Въпреки това, възрастни плъхове, суплементирани с AMJ, показват значително намаляване на количеството на колагеновите влакна в тяхната коронарна tunica media, в сравнение със старите контроли. Интензивността на имунохистохимичната реакция за alpha smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA) в коронарната tunica media беше значително по-ниска в групата с добавки, отколкото в старите контроли. Интензитетът на имунохистохимичната реакция на angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) в tunica media на суплементираната група беше значително по-висок от този, наблюдаван при старите контроли. Тези резултати показват положителните ефекти от добавката на AMJ върху възрастовото ремоделиране на коронарните артерии и са в подкрепа на превантивния потенциал на суплементирането с антиоксидантни функционални храни при заболявания, свързани с възрастта.

**Abstract:** The aim of the study was to evaluate the effect of Aronia melanocarpa fruit juice (AMJ) supplementation on age-related coronary arteries remodelling in aged rat heart. Male Wistar rats (n=24) were divided into 3 groups: 1) Young controls (CY) - aged 2 months,

without AMJ supplementation; 2) Old controls (CO) - aged 27 months, without AMJ supplementation; and 3) AMJ group (A) – 27-month-old animals, supplemented orally with AMJ for 105 days. AMJ supplementation did not influence the wall-to-diameter parameter (Kernohan index) of the coronary arteries of aged rats and no significant differences were observed between young and old controls. In comparison to the young controls, the amount of collagen fibers in the coronary tunica media was significantly increased in the old controls, which could be attributed to the natural ageing process. However, aged rats supplemented with AMJ showed a significant decrease in the amount of collagen fibers in their coronary tunica media, as compared to the old controls. The intensity of the immunohistochemical reaction for alpha smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA) in the coronary tunica media was significantly lower in the supplemented group than in the old controls. The intensity of the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) immunohistochemical reaction in the coronary tunica media of the supplemented group was significantly higher than the one observed in the old controls. These results indicate the positive effects of AMJ supplementation on age-dependent remodelling of coronary arteries and support the preventive potential of antioxidant functional food supplementation in age-related diseases.

**7.17.** Daskalova E, Delchev S, Vladimirova-Kitova L, Kitov S, Pencheva M, Denev P. Aronia Melanocarpa supplementation affects age-related myocardial remodeling in rats. *Journal of IMAB* 2022, (Q3, SJR<sub>2020</sub>=0.23 ) (подадена)

**Резюме:** Стареењето на срцето е сврзано со ремоделирање на миокарда и намалена ангиогенеза. Противодействието на тези промени со природни производи е превантивна стратегија со голем потенцијал. Мажки плъхове (n=18) бяха разделени в 3 групи: 1) Млади контроли (CY) - възраст 2 месеца; 2) Стари контроли (CO) - възраст 27 месеца; 3) AMJ група - 27-месечни животни, суплементирани със сок от Aronia melanocarpa (AMJ) в доза  $10 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  за 105 дни. Измерени бяха телесно тегло и индекс на телесна маса, сърдечно тегло и индекс. Приложени бяха хистохимични, имунохистохимични и морфометрични анализи. Имуноекспресията на ACE2 в миокарда се повиши в AMJ-групата в сравнение с CO. В сърцата на AMJ-групата беше открит по-голям брой новообразувани кръвоносни съдове в сравнение с CO. В резултат на антиоксидантните и противовъзпалителни ефекти на AMJ, беше установено увеличение на броя на кръвоносните съдове на единица площ, което показва подобрена трофика на миокарда. Тези резултати са в подкрепа на полезния потенциал на AMJ за противодействие на свързаното с възрастта ремоделирање на миокарда.

**Abstract:** Cardiac aging is associated with myocardial remodeling and reduced angiogenesis. Counteracting these changes with natural products is a preventive strategy with great potential. Male rats (n=18) were divided in 3 groups: 1) Young controls (CY) - age 2 months; 2) Old controls (CO) - age 27 months; 3) AMJ group - 27-month-old animals, supplemented with Aronia melanocarpa juice (AMJ) in dose  $10 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  for 105 days. Body weight and body mass index, heart weight and index were measured. Histochemical, immunohistochemical



and morphometric analyses were performed. The ACE2 immunoexpression in the myocardium increased in the AMJ-group, as compared to CO. A higher number of newly formed blood vessels was found in the hearts of AMJ-group, as compared to CO. As a result of the antioxidant and anti-inflammatory effects of AMJ, noticeable neovascularization was found, which indicates improved myocardial nourishment. These findings support the beneficial potential of AMJ in age-related myocardial remodeling.

**По точка 8 от списък на научните трудове.** Публикации и доклади, публикувани в **нереферирани** списания с научно рецензиране или в редактирани колективни томове:

**8.1.** Гергинска Ф, Делчев С, Георгиева К, Коева И. Активност на ключови ензими за енергийна доставка в скелетни мускули на плъхове след третиране с антиандроген. *Сборник на СУБ, Медицина, фармация и стоматология. 2013 том XIV:10-13.*

**Резюме:** Блокерите на андрогенните рецептори (БАР) се използват в медицинската практика като антиандрогени за лечение на карцином на простатата. След продължителна терапия се наблюдава намалена работоспособност на пациентите и не е ясно дали тези неблагоприятни ефекти се дължат на промени в метаболитните пътища за енергийно снабдяване в бавно- и бързосъкращаващите се скелетни мускули. Целта на това проучване е да се изследва активността на ключовите ензими: за цикъла на Кребс – сукцинатдеhidрогеназа (SDH), за дихателните вериги – NAD.H2-цитохром-С редуктаза (NAD.H2), и за гликолиза – лактатдеhidрогеназа (LDH) в m. soleus и m. extensor digitorum longus (EDL). Мъжки зрели плъхове Wistar бяха разделени на две групи (n=8). Едната група получаваше с флутамид (от групата на БАР) в доза 15 mg·kg<sup>-1</sup>, а другата група (контролна) получаваше сусамово масло в продължение на 8 седмици. Ензимохистохимични реакции за SDH, LDH и NAD.H2 бяха приложени върху криостатни срезове от m. soleus и EDL. Ензимната активност беше измерена със специализиран софтуер. Не се наблюдаваха разлики в активността на LDH и NAD.H2 в m. soleus между двете групи. Активността на SDH беше по-ниска и в двата изследвани скелетни мускули на плъховете, получавали флутамид, в сравнение с контролите. Настоящите резултати разкриват важната роля на андрогените, медириани от андрогенните рецептори, в поддържането на ензимната активност на SDH и мускулния оксидативен капацитет.

**Abstract:** Blockers of androgen receptors are used in medical practice as antiandrogens for treatment of prostatic carcinoma. Decreased working capacity of patients is observed after long term therapy and it is not clear whether these adverse effects are due to changes in metabolic pathways for energy supply in slow- and fast- twitch skeletal muscles. The aim of this study is to investigate the activity of the key enzymes: for the Krebs cycle – succinate dehydrogenase (SDH), for respiratory chains – NAD.H2-cytochrome-C reductase (NAD.H2), and for glycolysis – lactate dehydrogenase (LDH) in rat soleus and extensor digitorum longus (EDL) muscles. Male matured Wistar rats were divided into two groups (n=8). One group was treated with Flutamide, 15 mg·kg<sup>-1</sup> and the other group (control) received sesame oil for 8 weeks. Enzymohistochemical reactions for SDH, LDH and NAD.H2 were applied on cryostat sections of soleus and EDL muscles. Enzyme activity was assessed by specialized software. No differences were observed in the activity of LDH and NAD.H2 in m. soleus between the two groups. SDH activity was lower in both tested skeletal muscles of Flutamide treated rats compared to controls. The present findings suggest the important role of

androgens, mediated by androgen receptors, in the maintaining of the normal SDH enzyme activity and muscle oxidative capacity.

**8.2.** Гергинска Ф, Делчев С, Георгиева К, Коева И, Шишманова М, Горансон О. Гликоген в скелетни мускули, миокард и черен дроб на плъхове, третирани с Flutamide. *Сборник на СУБ, Медицина, фармация и стоматология. 2013 том XV:119-122.*

**Резюме:** Изчерпването на мускулния гликоген е адекватен маркер за появата на мускулна умора. Дългосрочната употреба на блокери на андрогенните рецептори (БАР) може да доведе до намалена физическа работоспособност, но механизмът на този ефект не е напълно разбран. Целта на проучването е да се изследват ефектите на БАР върху мускулната маса и съдържанието на гликоген в m. soleus, m. gastrocnemius, m. extensor digitorum longus (EDL), миокард и черен дроб на плъхове. Мъжки плъхове Wistar бяха разделени на две групи. Плъховете от едната група са третирани с флутамид (от групата на БАР), а другата група (контроли) – със сусамово масло в продължение на 8 седмици. Мускулната маса и съдържанието на гликоген в m. soleus бяха по-ниски при плъхове, лекувани с флутамид, отколкото при контролите. Установихме по-високо съдържание на гликоген в хепатоцитите на третирани с AR блокери животни в сравнение с контролната група. Нямаше разлики в изследваните параметри на m. gastrocnemius, m. EDL и миокард между групите. В заключение, андрогените влияят върху масата и съдържанието на гликоген в мускули, съдържащи предимно I тип влакна, както и върху съхранението на чернодробния гликоген.

**Abstract:** The depletion of muscle glycogen is an adequate marker of onset of muscle fatigue. Long term use of androgen receptor blockers (ARB) can result in decreased physical working capacity, but the mechanism of this effect is not fully understood. The aim of the study is to investigate the effects of an ARB on muscle mass and glycogen content in m. soleus, m. gastrocnemius, m. extensor digitorum longus (EDL), myocardium and liver of rats. Male Wistar rats were divided into two groups. The rats of one group were treated with Flutamide and the other group (controls) – with sesame oil for 8 weeks. The muscle mass and glycogen content of m. soleus was lower in Flutamide treated rats than in controls. We found higher glycogen in hepatocytes of ARB treated animals in comparison with control group. There were no differences in the examined parameters of m. gastrocnemius, m. EDL and myocardium between groups. In conclusion, androgens have impact on the mass and glycogen content of muscles with predominately I type fibers and on the liver glycogen storage.

**8.3.** Даскалова Е, Делчев С, Калъч М, Крачанова М. Антиоксидантни свойства на Aronia Melanocarpa. *Сборник на СУБ, Медицина, фармация и стоматология. 2014; том XV:114-118.*

**Резюме:** Обичайно в тялото има баланс между прооксиданти и антиоксиданти. Редица фактори като стрес, радиация, замърсена атмосфера, тютюнопушене и др. нарушават

оксидативния баланс, което води до така наречения оксидативен стрес, което налага доставянето на външни антиоксиданти чрез храната. Сред антоциановите плодове *Aronia melanocarpa* има най-висок антиоксидантен потенциал, определен чрез няколко различни метода. Няколко проучвания *in vivo* и *in vitro* установяват широк спектър от приложения на сока, екстрактите и сухите вещества от плодовете на *Aronia melanocarpa*, а именно антимуtagenни, противоракови, антихиперлипидемични, кардиопротективни, антихипертензивни, антиагрегиращи, хепатопротективни, гастропротективни, антидиабетни, противовъзпалителни, антибактериални, антивирусни, радиопотективни и имуномодулиращи ефекти. Въпреки това, има много малко налична информация за ефектите на аронията върху имунното стареене.

**Abstract:** Normally in the body there is a balance between prooxidants and antioxidants, but a number of factors such as stress, radiation, a polluted atmosphere, smoking etc. deplete oxidative balance, leading to the so-called oxidative stress, which necessitates the delivery of external antioxidants in the diet. Among the anthocyanin fruits *Aronia melanocarpa* has the highest antioxidant potential, determined by several different methods. Several *in vivo* and *in vitro* studies established a wide range of applications of the juice, extracts and the dry substances of the fruit of *Aronia melanocarpa*, namely anti-mutagenic, anti-cancer, antihyperlipidemic, cardioprotective, anti-hypertensive, antiaggregating, hepatoprotective, gastroprotective, antidiabetic, anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, radioprotective and immunomodulatory effects. However, there is very little information available about the effects of chokeberry on the immunosenescence.

**8.4.** Даскалова Е, Делчев С, Пеева Ю, Владимирова-Китова Л, Крачанова М. „Промяна в соматометрични и серумни показатели при възрастни плъхове след суплементация със сок от *Aronia melanocarpa*“. *Научни трудове на Съюза на учените в България - Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и стоматология; 2014; XVI: 67-72.*

**Резюме:** Една от потенциалните стратегии за противодействие на оксидативно увреждане, свързано с възрастта, е добавянето на антиоксиданти в храната. *Aronia melanocarpa* е първият добре известен антиоксидант сред антоцианиновите плодове. Целта на това изследване е да се определи ефекта на сока от *Aronia melanocarpa* в чист вид или в комбинация с пектин върху соматометричните и серумните параметри при здрави възрастни плъхове. Материал и методи: Проведено е експериментално изследване върху 24 плъха от тип Wistar. Резултати и дискусия: Установена е статистическа значимост при теглата на животните ( $P < 0,05$ ), но не и в индексите на телесните органи. Има права и сигнификантна корелация между теглото на органите и теглото на животните  $r_{xy} = 0,98$ . Индексът на затлъстяване остава в рамките на нормата при всички групи животни. Кардиопротективните индекси показват значително по-високи стойности при животните, получавали добавки ( $P < 0,05$ ). Според резултатите от изследването сокът от *Aronia melanocarpa*, особено в комбинация с пектин, притежава

органосъхраняващи и кардиопротективни свойства и може да се препоръча като профилактична функционална храна за здравословно стареене.

**Abstract:** One of the potential strategies towards age-related oxidative damage is the delivery of antioxidants in food. Aronia melanocarpa is the first well known antioxidant among anthocyanin fruits. The aim of this study is to determine the effect of Aronia melanocarpa juice in pure form or with pectin combination on somatometric and serum parameters in healthy adult rats. Material and methods: An experimental study has been carried out on 24 rats from Wistar type. Results and discussion: Statistical significance has been found in weights of animals at  $P < 0.05$ , but not in the weight organ indices. There is straight and significant correlation between the organ weights and weights of animals  $r_{xy} = 0.98$ . The index of obesity remains within the norm in all groups of animals. Cardioprotective indices showed significantly higher values in groups of supplemented animals ( $P < 0.05$ ). According to results of the survey, the juice Aronia melanocarpa, and especially the combination with pectin, have an organ preservation and cardioprotective properties and can be recommended as a prophylactic functional food for healthy aging.

**8.5.** Китов С, Канаса К, Омер К, Даскалова Е, Делчев С. Хистохимично и морфометрично изследване на измененията в аортната стена при стареещи плъхове под влияние на Aronia melanocarpa. *Наука и младост, Сборник научни съобщения, 2016; 246-250.*

**Резюме:** Морфологичните изменения на стената на големите артерии от еластичен тип, към които се числи и аортата, са резултат на възрастово преструктуриране и създават патолофизиологични предпоставки за влошаване на тяхната функция и възникване на патологични изменения. Те лежат в основата на редица заболявания, като хипертония, дисекация, аневризма и руптура на аортата, застойна сърдечна недостатъчност, усложнения от исхемия и стенози. Тяхната профилактика чрез натурални продукти представлява изследователска област с огромен потенциал. Приложението на естествени природни антиоксиданти е една от стратегиите за забавяне процеса на съдово стареене. Сокът от Aronia melanocarpa е богат източник на полифеноли и проявява изключително висока антиоксидантна активност. Цел на настоящото експериментално изследване е да се установи влиянието на сок от Aronia melanocarpa върху възрастовите съдови изменения в аортната стена. Методи: Използван е модел на стареещи мъжки плъхове, суплементирани в продължение на 3 месеца със сок от Aronia melanocarpa. След приключване на експерименталния период са приложени хистохимично (Orcein) и морфометрично изследване на стена от гръдна аорта, като са измерени и обработени статистически следните параметри: дебелина на аортната tunica media, брой еластични мембрани, ширина на интермембранните пространства, дебелина на еластичните мембрани. Резултати: Направен е сравнителен анализ между групите на възрастните контроли (СО) с млади нетретирани плъхове (СУ), както и на възрастните контроли със суплементирани с арония възрастни животни (А). При

последните се отчита по-ниска степен на възрастово реструктуриране на аортната tunica media и съхраняване на нормалната структура на еластичните мембрани. Данните потвърждават, че сокът от *Aronia melanocarpa* успешно забавя възрастовите дегенеративни изменения в съдовата стена и може да бъде препоръчван като профилактично средство за остаряване в добро здраве.

**Abstract:** The morphological changes in the wall of the large arteries of elastic type, which include the aorta, are the result of age-related restructuring and create pathophysiological preconditions for deterioration of their function and the occurrence of pathological changes. They underlie a number of diseases, such as hypertension, dissection, aortic aneurysm and rupture, congestive heart failure, complications of ischemia and stenosis. Their prevention through natural products is a research area with huge potential. The use of natural antioxidants is one of the strategies to slow down the process of vascular aging. *Aronia melanocarpa* juice is a rich source of polyphenols and exhibits extremely high antioxidant activity. The aim of the present experimental study was to determine the effect of *Aronia melanocarpa* juice on age-related vascular changes in the aortic wall. Methods: A model of aging male rats supplemented for 3 months with *Aronia melanocarpa* juice was used. After the end of the experimental period histochemical (Orcein) and morphometric examination of the thoracic aortic wall were performed. Following parameters were statistically analysed: thickness of the aortic tunica media, number of elastic membranes, width of intermembrane spaces, thickness of elastic membranes. Results: A comparative analysis was made between the groups of adult controls (CO) with young untreated rats (CY) and the adult controls with chokeberry-supplemented adult animals (A). The latter show a lower degree of age-related restructuring of the aortic tunica media and preservation of the normal structure of the elastic membranes. The data confirm that the juice of *Aronia melanocarpa* successfully slows down age-related degenerative changes in the vascular wall and can be recommended as a prophylactic for healthy aging.

**8.6.** Гергинска Ф, Делчев С, Георгиева К, Ангелова П, Шишманова-Досева М. Експресията на ET-1 в миокарда на тренирани за издръжливост плъхове е зависима от андрогени. *Наука и младост, Сборник научни съобщения, 2016; 353-358.*

**Резюме:** Един от основните регулатори на сърдечната физиология и патология е endothelin (ET-1), продуциран от миоцити, фибробласти и ендотелни клетки в отговор на механични и неврохормонални стимули. Ролята на ET-1 в миокарда е свързана с адаптацията на сърцето към тренировка и развитието на физиологична хипертрофия. Нивата на ET-1 в миокарда на животни, подложени на тренировка за издръжливост се повишават, но липсват данни за влиянието на тестостерона върху тези процеси. Цел на проучването е изследване на ефектът на тренировката за издръжливост и блокер на андрогеновите рецептори (БАР) върху експресията на ET-1 в миокард. Плъхове Wistar бяха разпределени на тренираща (Т) и нетренираща (NT) групи. Трениращите плъхове бяха подложени на субмаксимално натоварване (70-75%  $VO_{2max}$ ). Половината от

трениращите (Т+F) и от нетрениращите пълхове (NT+F) получаваха Flutamide за 8 седмици. Проведено беше имунохистохимично изследване за ET-1 и морфометричен анализ. Най-силна имуноекспресия за ET-1 бе в кардиомиоцити на тренирани животни, без прием на Flutamide (Т). Прилагането на Flutamide понижи експресията на ET-1 в кардиомиоцитите на тренираните пълхове ( $P < 0.05$ ). В ендотелни и съдови гладкомускулни клетки (СГМК) на артериоли от сърце на нетренираните пълхове (NT) почти липсваше имуноекспресия за ET-1. Най-силна беше имунореакцията в СГМК на артериолите на тренираните животни (Т). Прилагането на Flutamide на тренираните за издръжливост (Т+F) предизвика слабо понижение на експресията на ET-1 в СГМК. Резултатите показват необходимостта от андрогените и техните рецептори за пълноценна адаптация на миокарда към повишеното натоварване при субмаксимална тренировка и развитие на физиологична хипертрофия с участието на ET-1. СГМК остават относително независими в продукцията на ET-1 след блокиране на AP.

**Abstract:** Endothelin-1 (ET-1) is a critical regulator of the cardiac physiology and pathology. It is produced locally within the myocardium by myocytes, fibroblasts and endothelial cells in response to mechanical and neurohormonal stimuli. ET-1 modulates cardiac adaptation to physical loading and the development of a physiological hypertrophy. Animals subjected to endurance training have increased ET-1 levels in the myocardium although there is no data about the role of testosterone in that process. The aim of the study is to investigate the effects of endurance training and blockage of androgen receptors on ET-1 expression in the myocardium. Male Wistar rats were divided into training (T) and not training (NT) groups. Group T was subjected to submaximal loading (70-75%  $VO_{2max}$ ). The half of T (T+F) and half of NT (NT+F) received Flutamide for eight weeks. Immunohistochemistry for ET-1 and morphometric analysis were applied. The strongest immunohistochemistry expression for ET-1 was measured in cardiomyocytes of group T. The application of Flutamide decreased ET-1 expression in training rats (F+T;  $P < 0.05$ ). There was only weak immunoreaction for ET-1 in endothelial and smooth muscle cells of heart arteriols (SMCHA) in group NT. We found strong immunoreaction for ET-1 of SMCHA in T group. The application of Flutamide slightly decreased ET-1 expression in SMCHA of training rats (T+F). The results show that myocardial adaptation to submaximal exercise and physiological hypertrophy are influenced by androgens, androgen receptors and ET-1. ET-1 production by SMCHA is relatively independent after androgen receptors blockage.

**8.7.** Gerginska F, Delchev S, Shishmanova-Doseva M, Vasilev G, Georgieva K. Glycogen metabolism in hind limb muscles of endurance trained rats after antiandrogen administration. *„Научни трудове на СУБ в България – Пловдив“, Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина, 2018, том XXII:68-72.*

**Резюме:** Изчерпването на мускулния гликоген е точен маркер за началото на изтощение при аеробни физически упражнения. Гликогенсинтазата (GS) катализира процесите на добавяне на  $\alpha$ -1,4 глюкозни единици към нарастващата молекула на

гликогена. Видът и усвояването на енергийните субстрати, използвани от мускулите, зависят от хормоналния статус и физическата активност. Липсват данни за влиянието на андрогените чрез техния андрогенен рецептор (AR) върху съдържанието на гликоген и GS при аеробна тренировка на скелетните мускули. Целта на проучването е да се изследва ефектът от тренировката за издръжливост и AR блокатор върху съдържанието на гликоген и експресията на GS в скелетните мускули. Мъжки плъхове Wistar бяха разпределени в тренирана и нетренирана групи. Тренираните плъхове бяха подложени на субмаксимално натоварване. Половината от тренираните и нетренираните плъхове получаваха флутамид в продължение на 8 седмици. Извършено беше имунохистохимично изследване за GS и PAS оцветяване за гликоген, последвано от морфометричен и статистически анализ. Тренировката повиши съдържанието на гликоген и имуноекспресията на GS в *m. soleus* (Sol) и *m. extensor digitorum longus* (EDL). Блокирането на AR намали гликогена в Sol и имуноекспресията на GS в EDL на тренираните животни. Повишената експресия на GS при тренираните плъхове разкрива ролята на ензима в процесите на адаптация към тренировката за издръжливост. Пониженото съдържание на гликоген в Sol след AR блокирането при тренираните плъхове доказва участието на андрогените в адаптацията към тренировка чрез AR. Понижената експресия на GS след приложение на антиандроген в EDL на тренирани за издръжливост животни може да се обясни с разликите в съдържанието на AR в различни типове скелетни мускули, което определя техния отговор към андрогените.

**Abstract:** Depletion of muscle glycogen is an accurate marker for the onset of exhaustion in aerobic physical exercise. Glycogen synthase (GS) catalyses the processes of addition of  $\alpha$ -1,4 glucose units to the growing glycogen molecule. The type and utilization of energy substrates, used by muscles, depend on the hormonal status and physical activity. There is a lack of data about the influence of androgens via their androgen receptor (AR) on glycogen content and GS in aerobic exercise of skeletal muscles. The aim of the study was to investigate the effect of endurance training and AR blocker on glycogen content and expression of GS in skeletal muscles. Male Wistar rats were allocated in trained and untrained groups. The trained rats were subjected to submaximal training. Half of the trained and untrained rats received Flutamide for 8 weeks. An immunohistochemical study for GS and PAS staining for glycogen were carried out, followed by morphometrical and statistical analyses. Training increased glycogen content and immunoexpression of GS in soleus (Sol) and extensor digitorum longus (EDL). AR blockade decreased glycogen in Sol and immunoexpression of GS in EDL of trained animals. The increased expression of GS in trained rats reveals the role of the enzyme in adaptation processes to endurance training. The lowered glycogen content in Sol after AR blockade in trained rats proves the participation of androgens in adaptation to exercise via AR. The lowered expression of GS after antiandrogen administration in EDL of endurance trained animals can be explained by differences in AR content in diverse types of skeletal muscles, which defines their response to androgens.



**8.8.** Delchev S, Gerginska F, Georgieva K. Androgen participation in the adaptation of myofibres and extracellular matrix of rat skeletal muscles to endurance training. *Trakia Journal of Sciences*. 2020, 17 (2), 90-95.

**Резюме:** Целта на настоящото проучване е да се изследват промените в размера на скелетните мускулни влакна и извънклетъчния матрикс (ИКМ) след субмаксимална тренировка и прилагане на блокер на андрогенните рецептори (БАР). Методи: Използвани бяха две групи животни: тренирани (Т) и нетренирани (NT). Половината от тренираните (Т+F) и половината от нетренираните (NT+F) плъхове бяха третирани с БАР (флутамид). Резултати: Анализът на площите на напречното сечение (CSA) на мускулните влакна на m. soleus (Sol), m. extensor digitorum longus (EDL) и m. gastrocnemius (Gas) показва, че тренираните плъхове имат по-голямо CSA от нетренираните. Прилагането на БАР значително е намалило CSA на EDL и Gas при тренираните животни. БАР нямат ефект върху количеството ИКМ в Sol и EDL след подлагане на тренировка, докато в Gas количеството е по-голямо, отколкото в тренираните контроли. Заключение: Намалването на CSA на мускулните влакна от EDL и Gas вероятно се дължи на по-високото съдържание на тип II влакна, които са по-чувствителни към андрогени. Непромененото количество ИКМ в Sol и EDL на третираните с БАР и тренирани плъхове предполага липса на андрогенен ефект. Ремоделирането на ИКМ в Gas след тренировка за издръжливост е андроген-зависимо.

**Abstract:** The purpose of the present study was to investigate the changes in the size of skeletal muscle fibres and extracellular matrix (ECM) after submaximal training and androgen receptor blocker (ARB) treatment. Methods: Two groups of animals were used: trained (T) and non-trained (NT). Half of the trained (T+F) and untrained (NT+F) rats were treated with the ARB Flutamide. Results: The analysis of the muscle fibre cross-sectional areas (CSA) of soleus (Sol), extensor digitorum longus (EDL) and gastrocnemius (Gas) showed that trained rats had larger CSA than non-trained. ARB application significantly reduced CSA of EDL and Gas in the trained animals. ARB had no effect of on the amount of ECM in Sol and EDL after training, while in Gas the amount was greater than in the trained controls. Conclusions: The reduction in the CSA of EDL and Gas muscle fibres is probably due to the higher content of type II fibres, which are more sensitive to androgens. The unchanged amount of ECM in Sol and EDL of the ARB-treated and trained rats suggested a lack of androgen effect. The ECM remodelling in Gas following endurance training is androgen-dependent.

**8.9.** Novakov S, Delchev S. Muscular abnormalities in submental triangle – variations of anterior belly of digastric muscle. *Trakia Journal of Sciences*. 2020, 17 (2), 96-99.

**Резюме:** Целта на това изследване е да представи необичайна морфология на предното коремче на m. digastricus. При дисекция на кадаври, използвани в практическите упражнения за студенти по медицина, открихме аномална картина на супрахиоидната област на шията на два възрастни мъжки трупа. И двата бяха с променени предни

коремчета на m. digastricus. Случай 1 представя едностранна лява вариация, с аномално предно коремче. Случай 2 представя двустранна вариация, с наличието на две допълнителни коремчета. Въпреки, че множествени предни коремчета се срещат често, ние представяме интересни вариации с анатомично и клинично значение. Различните варианти на предното коремче на m. digastricus могат да бъдат открити по време на рутинна дисекция, хирургична процедура или техники за изобразяване. Анатомичните вариации на предните коремчета на m. digastricus могат лесно да бъдат объркани с патологични състояния при СТ и MR изображения. Необходимо е да се знае, че съществуват подобни вариации на m. digastricus, за да се избегне объркване при диагностициране на аномални лезии на пода на устната кухина и субменталната област.

**Abstract:** The aim of this study is to highlight some unusual morphology of the digastric muscle anterior belly. During dissection of the bodies used in the practical lessons for second year medical students we found abnormal pattern of the suprahyoid region in the necks of two adult male cadavers. Both were with variable anterior bellies of digastric muscles. Case 1 presented a unilateral left variation, with an anomalous anterior belly. Case 2 presented bilateral variation, with the presence of two supernumerary bellies. Though multiplicity of anterior belly is common we provide interesting variations with anatomical and clinical importance. The different variants of the anterior belly of the digastric muscle can be found during the routine dissection or surgical procedure or imaging techniques. Anatomical variations of the anterior bellies of the digastric muscles can be easily confused with pathological conditions in CT and MR imaging. It is necessary to recognize that variants of the digastric muscle may happen in order to escape confusion when diagnosing abnormal lesions of the floor of the mouth and submental region.

**8.10. Delchev S, Daskalova E, Denev P, Vladimirova-Kitova L.** Age-related changes in rat heart connective tissue are influenced by Aronia melanocarpa juice supplementation. *„Научни трудове на СУБ в България – Пловдив“, Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина том. XXVI, 2021, 200-205.*

**Резюме:** Стареенето на сърцето е свързано с развитие на миокардна фиброза и промени в стените на коронарните артерии, чиято патофизиологична основа са нискостепенно възпаление и оксидативен стрес. Противодействието на тези промени с натурални продукти е превантивна стратегия с голям потенциал. Целта на проучването е да се изследва ефектът на сок от Aronia melanocarpa (AMJ) върху количеството мастоцити и разпределението на колагеновите влакна, свързано с възрастовото ремоделиране на съединителната тъкан, в сърца на възрастни плъхове. Мъжки плъхове Wistar (n=18) бяха разделени на 3 групи: 1) Млади контроли (CYF) - възраст 2 месеца, без прием на AMJ; 2) Стари контроли (COF) - възраст 24 месеца, без прием на AMJ; и 3) AMJ група – 24-месечни животни, суплементирани орално с AMJ (10 ml·kg<sup>-1</sup>) в продължение на 105 дни. Сърцата на плъхове бяха фиксирани в 10% неутрален

формалин. Върху парафинови срезове от сърцата бяха извършени хистохимични, морфометрични и статистически изследвания. Броят на мастоцитите и количеството на колагеновите влакна в периваскуларните пространства бяха значително увеличени при възрастните контроли в сравнение с младите контроли, което може да се дължи на естествения процес на стареене. Суплементирането с АМЖ предизвика значително намаляване на количеството на колагенови влакна и броя на мастоцитите в съединителната тъкан на периваскуларните пространства в лявата камера на сърцата в сравнение със старите контроли. Тези резултати показват ролята на АМЖ за възрастовото ремоделиране на сърдечната съединителна тъкан и подкрепят полезния потенциал на лечението на заболявания, свързани с възрастта, с хранителни добавки.

**Abstract:** Cardiac aging is associated with myocardial fibrosis and coronary artery wall changes, whose pathophysiological basis are low grade inflammation and oxidative stress. The counteracting of these changes with natural products is a preventive strategy with a great potential. The purpose of the study was to investigate the effect of Aronia melanocarpa fruit juice (AMJ) on mast cells quantity and collagen fibers distribution, associated with age-related connective tissue remodeling, in aged rat hearts. Male Wistar rats (n=18) were divided into 3 groups: 1) Young controls (CYF) - aged 2 months, without AMJ supplementation; 2) Old controls (COF) - age 24 months, without AMJ supplementation; and 3) AMJ group – 24-months-old animals, supplemented orally with AMJ (10 ml·kg<sup>-1</sup>) for 105 days. Rat hearts were fixed in 10% neutral formalin. Subsequently on paraffin sections of the hearts, histochemical, morphometric and statistical assays were performed. In comparison to young controls, the number of mast cells and the amount of collagen fibres in the perivascular spaces were significantly increased in aged controls, which could be attributed to natural ageing process. However, supplementation with AMJ resulted in a significant decrease in the amount of collagen fibres and the number of mast cells in the connective tissue of perivascular spaces in left ventricle of rat hearts in comparison to old controls. These results indicate the role of AMJ supplementation on age remodeling of heart connective tissue and support the beneficial potential of nutrient treatment of age-related diseases.

**8.11. Delchev S,** Gerginska F, Georgieva K. Flutamide inhibits the activity of enzymes involved in the energy supply of cardiomyocytes in endurance-trained rats. *„Научни трудове на СУБ в България – Пловдив“, Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина том. XXVI, 2021, 206-211.*

**Резюме:** Като орган, таргетен за андрогени, миокардът е силно чувствителен към серумните нива на тези хормони. Тренировките за издръжливост подобряват здравето на индивида, като предизвикват редица адаптивни промени, включително физиологична хипертрофия на миокарда. Използвахме флутамид като блокер на андрогенните рецептори (БАР), за да оценим ролята на андрогените в адаптацията на миокарда по време на тренировка за издръжливост. Мъжки плъхове бяха разделени на две групи (n=12). Плъховете от едната група бяха тренирани на тредмил със

субмаксимално натоварване в продължение на 8 седмици, а другата група не беше тренирана. Половината от тренираните и половината от нетренираните плъхове бяха третирани с флутамид. Приложени бяха ензимохистохимични техники за ключови ензими на миокардния метаболизъм: SDH, NAD.H2-цитохром-С редуктаза, LDH за оценка на енергийното снабдяване на миокарда. Прилагането на БАР намали активността на ензимите както при нетренирани, така и при тренирани за издръжливост плъхове. Получените данни показват, че андрогените играят важна роля за поддържане на нормалната ензимна активност на SDH, NAD.H2-цитохром-С редуктазата, LDH и участват в процесите на адаптация на миокарда към субмаксимално натоварване.

**Abstract:** As an androgen-targeting organ, the myocardium is highly sensitive to serum levels of these hormones. Endurance training improves an individual's health by causing a number of adaptive changes, including physiological myocardial hypertrophy. We used Flutamide as an androgen receptor blocker (ARB), to assess the role of androgens in the myocardial adaptation during endurance training. Male rats were divided into two groups (n=12). Rats in one group were trained on a treadmill with a submaximal load for 8 weeks, and the other group was untrained. Half of the trained and half of the untrained rats were treated with Flutamide. Enzyme histochemical techniques for key enzymes of myocardial metabolism - SDH, NAD.H2-cytochrome-C reductase, LDH were performed to assess the energy supply of the myocardium. The application of ARB reduced the activity of enzymes in both untrained and endurance-trained rats. The data obtained show that androgens play an important role in maintaining the normal enzymatic activity of SDH, NAD.H2-cytochrome-C reductase, LDH and participate in the adaptation processes of the myocardium to submaximal training.

## 9. Публикувана глава от колективна монография:

- Delchev S. and Georgieva K. Cellular and Molecular Mechanisms of the Effects of Sex Hormones on the Nervous System. *In book: Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases. Ed. G. Drevensek, INTECHOPEN, London, 2018, ISBN 978-1-78923-014-7, pp. 1-20.*

**Резюме:** Механизмите на действие на половите стероидни хормони върху нервната система са свързани както с класическите, втреклетъчно медиранни ефекти, така и с неklasическите мембранни ефекти, дължащи се на свързване с мембранни рецептори. Някои стероиди са способни да предизвикат бързи невротрансмитерни ефекти, подобни на тези на допамин или глутамат, които променят активността на невронните системи чрез различни видове рецептори. Невроактивните стероиди са ендогенни невромодулатори, синтезирани в мозъка и са способни бързо да повлияват възбудимостта на невроните. Половите стероиди упражняват много плейотропни ефекти върху нервната система: те модулират основните невротрансмитерни системи, стимулират жизнеспособността на невроните, играят важна роля в миелинизацията и влияят на когнитивните процеси. Естрадиолът предпазва невроните от токсично увреждане вследствие на превъзбуда и увеличава преживяемостта им. Прогестеронът стимулира неврологичното и функционално възстановяване. Андрогените също така проявяват широк спектър от невропротективни ефекти в мотоневроните, включително поддържане на оцеляването на клетките, регенерация на аксоните и поддържане на дендрита. Въпреки значителното увеличение на изследванията върху половите хормони и невростероиди през последните години и продължаващото разкриване на биохимични механизми на действие, тяхната роля в невродегенеративните процеси остава не напълно изяснена.

**Abstract:** The mechanisms of the action of sex steroid hormones on the nervous system are related to both classical, intracellularly mediated effects and non-classical membrane effects due to binding to membrane receptors. Some steroids are capable of inducing rapid neurotransmitter-like effects, similar to those of dopamine or glutamate that alter the activity of neuronal systems via different types of receptors. The neuroactive steroids are endogenous neuromodulators synthesized in the brain and rapidly affecting neuronal excitability. Sex steroids exert many pleiotropic effects in the nervous system: they modulate main neurotransmitter systems, promote the viability of neurons, play an important role in myelination, and influence cognitive processes. Estradiol protects neurons from excitotoxic damage and increases neuronal survival. Progesterone stimulates neurological and functional recovery. Androgens also exhibit a wide array of neuroprotective effects in motoneurons, including supporting cell survival, axonal regeneration, and dendritic maintenance. Despite the considerable increase of sex hormones and neurosteroids research in recent years and the ongoing discovery of biochemical mechanisms of action, their role in neurodegenerative processes remains not well determined.