

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

Резюмета на научните трудове на Мая Чавдарова Йотова, дф

Дисертационен труд за ОНС „доктор“:

1. **Йотова М.** Фитохимично проучване на *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae), Медицински Университет София, 2013.
Област висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.3. „Фармация“, научна специалност: „Фармакогнозия и фитохимия“.

Целта на настоящето изследване е да се проведе фитохимично проучване на корени и надземна част на *Gypsophila trichotoma* Wend. за съдържание на сапогенини, сапонини, стероли и флавоноиди, направлявано чрез фармакологично тестване. Проведено е фитохимично проучване на вида *Gypsophila trichotoma* Wend. за съдържание на сапогенини, сапонини, стероли и флавоноиди, направлявано чрез фармакологично тестване. От корените на растението са изолирани и идентифицирани 3 стерола, 3 тритерпена и 5 сапонина. От надземната част е изолиран един флавоноид. Нови природни продукти са сапонините: 3-О-β-арабинопиранозил-(1→3)-[β-галактопиранозил-(1→2)]-β-глюкуро-нопиранозил гипсогенин (S1) 3-О-сулфоолеанолова киселина 28-О-[β-глюкопиранозил-(1→3)]-[β-глюко-пиранозил-(1→6)]-β-глюкопиранозил естер (S3). За първи път от род *Gypsophila* се изолират веществата: стигмат-7-ен-3-О-β-D-глюкопиранозид (Ag1), стигмат-7-ен-3-он (Ag2), апигенин-6-С-глюкозил-7-О-глюкозид (Fg1). За първи път от вида се изолират веществата: квилая киселина (Ag4), гипсогенинова киселина (Ag6) гипсогенин (Ag5), 3-О-β-ксилопиранозил-(1→3)-[β-галактопиранозил-(1→2)]-β-глюкуронопиранозил гипсогенин (S2). Потвърждава се присъствието в растителното на веществата: стигмат-7-ен-3β-ол (Ag3), 3-О-сулфоехиноцистинова киселина 28-О-β-глюкопиранозил естер (S4), 3-О-сулфоолеанолова киселина-28-β-глюкопиранозил естер (S5). Определена е цитотоксичната активност на получените екстракти, фракции и чисти вещества. От проведения МТТ тест на Mossman върху различни клетъчни линии се наблюдава вариабилна цитотоксична активност, което е предпоставка за по-нататъшни фармакологични изследвания. Чрез DPPH тест е определена антиоксидантната активност на сапонарин изолиран от надземната част на растението. Той проявява висока активност, което е предпоставка за по-нататъшни изследвания.

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

Глави от книги:

2. **Yotova M**; Krasteva I; Nikolov S. TRITERPENOID SAPONINS FROM GENUS GYPSOPHILA L. (CARYOPHYLLACEAE). in Saponins: Properties, Applications and Health Benefits, Editors: Rani Koh and Isaac Tay, Nova publishers, 2012, pp.99-122.

Saponins are widespread in medicinal plants and very often are responsible for their pharmacological effects. The genus *Gypsophila*, family Caryophyllaceae, is well known to contain triterpenoid saponins with medicinal, industrial and decorative applications. Some species are broadly used as a drug with extensive medical importance, such as an expectorant and diuretic, and are used in treatments of hepatitis, gastritis and bronchitis. *Gypsophila* saponins have anticarcinogenic properties, including direct cytotoxicity, immunomodulating effects, normalization of carcinogen induced cell proliferation, and a cytoprotective effect over hepatocytes, etc.

Various triterpene saponins have been reported in *Gypsophila* species including gypsogenin as the major aglycone and other aglycones as quillaic, echinocystic, hederagenin and oleanolic acids. Recently, sulfated triterpene saponins have been reported to occur in the genus.

This review deals with the chemistry, methods of purification, structure elucidation and biological activity of triterpene saponins from genus *Gypsophila*.

I. Списък на публикации в периодични научни издания, които са свързани с докторската дисертация:

I.1. Публикации в чужди научни списания:

3. **Yotova M**, Krasteva I, Jenett-Siems K, Zdraveva P, Nikolov S, Triterpenoids in *Gypsophila trichotoma* Wend., *Phytochemistry Letters*. 2012, 5 (4): 752-755.

A new triterpenoid saponin 3-O-b-arabinopyranosyl-(1→3)-[b-galactopyranosyl-(1 →2)]-b-glucuronopyranosyl gypsogenin (1), together with the known saponin 3-O-b-xylopyranosyl-(1 →3)-[b-galactopyranosyl-(1 →2)]-b-glucuronopyranosyl gypsogenin (2), and three known triterpenes gypsogenic acid (3), quillaic acid (4) and gypsogenin (5) were isolated from the roots of *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae). Their structures were elucidated by chemical and spectral methods. Cytotoxic activity of compounds 1 and 2 were tested against seven human cancer cell lines. Compound 1 showed cytotoxic activity against all of them, while compound 2 only against two cell lines.

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

II. Списък на публикациите в периодични научни издания, които не са свързани с докторската дисертация:

II.1. Публикации в чужди научни списания:

4. Vitcheva V, Simeonova R, Krasteva I, **Yotova M**, Nikolov S, Mitcheva M, Hepatoprotective effects of saponarin, isolated from *Gypsophila trichotoma* Wend. on cocaine-induced oxidative stress in rats, Redox Report. 2011, 16 (2): 56-61.

The antioxidant effect of saponarin, which is the main flavone isolated from *Gypsophila trichotoma* Wend., and its protection against cocaine hepatotoxicity were investigated in male Wistar rats. The animals were treated with cocaine (40 mg/kg i.p.) alone and also after 3 consecutive days of pretreatment with saponarin (80 mg/kg p.o.). After 18 hours the rats were sacrificed by decapitation. The production of thiobarbituric acid reactive substances, reduced glutathione (GSH) and the activity of the following antioxidant enzymes: catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, and glutathione-S-transferase were assessed in liver homogenate. Administered alone, cocaine induced significant hepatotoxicity manifested with GSH depletion and reduced antioxidant defences. Saponarin pretreatment, however, decreased cocaine toxicity both by increasing GSH levels and antioxidant enzyme activities. The results of this study proved the antioxidant activity of saponarin and its protective effect against cocaine-induced oxidative stress and hepatotoxicity.

5. Krasteva I, **Yotova M**, Jenett-Siems K, Zdraveva P, Nikolov S, A New Sulfated Triterpene Saponin from *Gypsophila trichotoma*, Natural Product Communications. 2013, 8 (6): 765-766.

A new sulfated triterpenoid saponin, 3-O-sulfooleanolic acid 28-O-[β -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-[β -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]- β -glucopyranosyl ester (1), along with three known Δ^7 -sterols: stigmast-7-en-3 β -ol (2), stigmast-7-en-3-O- β -D-glucopyranoside (3) and stigmast-7-en-3-on (4) were isolated from the roots of *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae). Their structures were elucidated by chemical and spectral methods. Compound 1 caused concentrationdependent inhibition of malignant cell proliferation

6. Krasteva, I; Yossifov, D; **Yotova, M**; Dineva, I; Zdraveva, P; Momkov, G; Jenett-Siems, K. Bioassay-guided isolation of saponins from roots of *Gypsophila trichotoma*. International Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2013, 28: 1145-1148.

Bioassay-guided fractionation of butanol extract from the roots of *Gypsophila trichotoma* resulted in the identification of the active saponin-containing fractions, and in the eventual identification of saponin compounds. The isolated saponins were identified by spectral methods. Their cytotoxic activity was evaluated in a panel of human tumor cell lines after 48 h, using the MTT-dye reduction assay. The tested saponins caused concentration-dependent inhibition of malignant cell proliferation.

7. Krasteva I, **Yotova M**, Yosifov D, Benbassat N, Jenett-Siems K, Cytotoxicity of gypsogenic acid isolated from *Gypsophila trichotoma*. Pharmacognosy magazine. 2014, 10 (2): 430-433.

Background: *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae) is a medicinal plant which is protected in Bulgaria by the Biodiversity Law. Previous studies have showed the presence of triterpene saponins, sterols, flavonoids, triterpens, etc. **Objective:** Gypsogenic acid, isolated from *Gypsophila trichotoma* roots, was evaluated for cytotoxic activity. **Materials and Methods:** The structure of the compound was elucidated by spectral methods. The cell survival fraction was determined by the MTT dye reduction assay, performed with some modifications. **Results:** Gypsogenic acid was tested in a panel of human tumor cell lines and was found to inhibit the proliferation of malignant cells. It was active against leukemic cells with lymphoid (SKW-3 and BV-173) or myeloid phenotype (HL-60, K-562, and LAMA-84), as well as against the EJ bladder carcinoma cell line. Bcr-Abl expressing myeloid cells (LAMA-84 and especially K-562) displayed lower sensitivity. HL-60/Dox cells were less sensitive to gypsogenic acid than the parent cell line, which shows that gypsogenic acid is probably a substrate of MRP-1.

8. **Yotova, M**; Kaloyanov, K; Donchev, P; Pencheva, I. Pharmacological value of Caffeine, Taurine and Arginine in nutritional supplements and their relation to well known socially important diseases. International Journal of Food Sciences and Nutrition. 2015, 4: 24-29.

Caffeine, Taurine and Arginine are one of the most widely used supplements from people of all ages. There are lot of controversial information about their proper use and effects and side effects. Our goal is to determine the reasonable boundaries of using these supplements in healthy people and more important in people with socially important diseases like high blood pressure, diabetes and dementia.

9. **Yotova M**, Kaloyanov K, Donchev P, Zdraveva P, Pencheva I. Antimicrobial peptides past, present and future, International Journal of Food Sciences and Nutrition. 2016, 5, 1-4.

Uncontrolled antibiotic use lead to increasing the level of resistant bacterial species. Antimicrobial peptides (AMPs) are one of the few alternatives in the fight with everyday growing bacterial resistance to commonly used antibiotics. AMPs general application could be also as endotoxin neutralizing agents or as an adjuvants to regular antimicrobial therapy. In this review we were focused on the most recent data that concern the diverse use of AMPs, their activities and modes of actions.

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

10. Zdraveva P, **Yotova M**, Kaloyanov K, Pencheva I. Antimicrobial Peptides with Plant Origin. International Journal of Nutrition and Food Sciences. Special Issue: Analytical and Microbiological Characterization of Antimicrobial Peptides. 2016, 5 (6-1): 5-9.

According to the World Health Organization plants are one of the best sources to obtain a huge variety of biologically active compounds. Human population during centuries has used plants and plants extracts in ethno medicine to cure wide range of diseases. In the scope of modern methods of isolation and purification of different plant substances, antimicrobial peptides (AMPs) give us the opportunity to have a new ally in the fight with different microbial pathogens. Possible future uses of AMPs derived from plants could be either as a new class of anti-infective medications or as bio-preservatives in foods and beverages.

11. Kaloyanov K, Donchev P, **Yotova M**, Momekov G Konstantinov S. Different type of cell death induction by curcumin, arsenic trioxide and degirasyn (wp1130) in human multiple myeloma cells. Int J Pharm Sci Res. 2017. 8(7): 2893-99.

Curcumin has been shown to inhibit the activation of nuclear factor- κ B (NF- κ B), which is closely linked to chemo-resistance, in multiple myeloma cells. Malignant cells of this kind typically develop progressive multidrug resistance. Our aim was to investigate new possibilities for overcoming this resistance by suppressing cell signaling pathways. MTT-dye reduction assay was used to evaluate the cytotoxic activity of degirasyn, curcumin and Arsenic (ATO) on U-266, RPMI-8226 cell lines. Carfilzomib served as reference drug. Western blot analysis was performed. In RPMI-8226 cells evident activation of caspase 3 by ATO was seen. PARP cleavage was detected after degirasyn treatment. Curcumin led to PARP degradation as well. Caspase 9 was found to be activated by ATO, degirasyn and Carfilzomib. LC3b (autophagy hallmark) level was increased after exposure to ATO, curcumin and degirasyn. In U-266 cells significant LC3b increase was recorded after carfilzomib treatment. Procaspase 9 was cleaved after curcumin usage. Degirasyn activated procaspase 3. Elisa test was performed. All substances showed inhibition of NF- κ B p65 fraction in both U-266 and RPMI-8226 cell lines. Proteomic analysis was performed with Curcumin and Arsenic in U-266 cell line. Significant up regulation of pro-apoptotic proteins was seen, evident down regulation of anti-apoptotic pathways was visible as well. Taken together our data showed that all studied compounds induced different forms of cell death. Despite both cell lines RPMI-8226 and U-266 originate from patients with multiple myeloma they substantially differ in their pattern of induced cell death, which could be explained by the essential heterogeneity of this specific NHL malignancy.

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

II.2. Публикации в научни списания в България:

12. Krasteva I, **Yotova M**, Popov I, Zdraveva P, Nikolov S. Phytochemical study of leaves and roots of *Gypsophila trichotoma* Wend. using gas chromatography – mass spectrometry. Pharmacia Sofia. 2010, 56: 3-6.

Volatile constituents of fresh leaves and roots as well as butanol fractions from the roots of *Gypsophila trichotoma* Wend. were analysed by GC/MS. Different groups of compounds were found: esters, sterols, terpenes, alcohols, acids, hydrocarbons, etc. The butanol fractions were characterized by high content of sterols (from 0.5% to 33.7%). The main volatile compounds were octadecenoic acid in the leaves (14.2%) and dihydroxynaphthalene in the roots (66.4%).

13. Angelov DI, Angelova VT, Voynikov Y, Kaloyanov K, **Yotova M**, Konstantinov S. In vitro evaluation of cytotoxic activity of hydrazide/hydrazones based on 4-chlorocoumarin-3-carbaldehyde against leukemic cells and induction of apoptosis. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences 2016, 69 (9): 1231-1238.

Two coumarin based hydrazide/hydrazones were synthesized and their antineoplastic potential was investigated against two cell lines deriving from Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Their cytotoxic effects were evaluated by MTT-dye reduction assay. The novel compounds showed strong cytotoxicity with notable IC₅₀ values that were several times lower than the reference drug bendamustine. Furthermore, coumarin based hydrazide/hydrazones induced fragmentation of leukemic cells nuclei following 24 h of exposure that is a typical hallmark of programmed cell death (apoptosis). It was observed using an UV-fluorescence microscopy and confirmed by detection of histone-associated DNA fragments that were quantified by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The experimental data indicate that the new hydrazide/hydrazones exert more pronounced antileukemic effects on CLL cells in vitro than the reference drug bendamustine.

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

14. Donchev P, Kaloyanov K, **Yotova M**, Momkov G, Konstantinov S, Exosomes in CML development and progression, Pharmacia Sofia. 2017, 64(4): 72-80.

Exosomes are small extracellular vesicles shed by wide variety of cell types. These vesicles can be found in almost any human's body fluid and serve as carriers of signal molecules and regulating factors involved in many different physiological and pathological processes. The presence of exosomes during Chronic Myeloid Leukemia development and progression as well as their role in modulation of the tumor microenvironment is well studied. Due to the high specificity of the exosomal membrane receptors these vesicles deliver their cargo to the target cells with a precision characteristic for highly evolved biological systems. Investigation of the exosomal formation, release and target association could contribute substantially to the advancements of the modern medicine. Further, exosomes may serve not only as a tool for diagnostics and in disease prognosis but to be implemented as part of the active treatment regimens of the CML patients.

15. **Йотова М**, Калоянов К, Георгиев К. Кожен Т-клетъчен лимфом (CTCL). Терапевтични опции. Годишник по Болнична Фармация: 2017, 3 (1): 26-29.

Кожния Т-клетъчен лимфом е рядка хематологична Т-клетъчна неоплазия, която засяга сравнително малко пациенти. Това затруднява установяването на ефикасно терапевтично поведение. Хетерогенния характер на заболяването представлява диагностично предизвикателство, отнасящо се най-вече за кожната му проява, тъй като наподобява псориазис. С появата на маноклоналните антитела, като Алемтузумаб и нови фармацевтични форми на медикаменти, като липозомния доксорубицин, по-ефикасни терапевтични схеми за лечение на това състояние са вече на разположение.

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

16. Методиев Н, Димов Д, **Йотова М.** Синхронизиране еструса при дзвиски от Синтетична популация българска млечна чрез къси прогестагенови третирания и синтетичен аналог на PGF 2 α . Journal of Mountain Agriculture on the Balkans. 2018 21 (2): 1-8.

Целта на настоящето изследване бе да се индуцира проявата на синхронен еструс чрез къси прогестагенови трети-рания и синтетичен аналог на PGF 2 α при дзвиски от Синтетична популация бъл-гарска млечна. Опитът е проведен с 24 дзвиски през месеците 09-10/2016. Бяха сформирани две опитни групи (по 12 животни всяка), в зависимост от продължителността на престой на тампоните – Група 1 (7 дни) и Група 2 (6 дни). В мо-мента на поставяне на тампоните бе ин-жектиран синтетичен аналог на PGF2 α – 0,5 ml Alfabedyl® (а.д.в. alfaprostolum). При махане на тампоните животните се третираха с 400 UI PMSG. На 48 -ия час след махане на тампоните овцете бяха изследвани на наличие на еструс чрез еструс - детектор (Draminski Ltd). Овце с електрическо съпротивление ≤ 350 еди-ници се приеха, че са в еструс. На 50-ия час овцете в еструс бяха осеменени изкуствено, еднократно, с неразредена сперма в дози – 0,3-0,4 ml. На 45-ия ден след изкуственото осеменяване е извър-шено ехографско изследване за доказва-не на наличието или отсъствието на бре-менност с апарат Mindray DP-50 Vet с микроконвексен трансдюсер 5 MHz чрез трансабдоминален достъп. Окончателни-те резултати относно заплодяемостта и биологичната плодовитост бяха отчетени след края на оагванията. Синхронизи-рацията ефект бе 83,33% за Група 2 и 58,33% за Група 1. Заплодяемостта отчетена с ехографа и по оагванията бе 100% за Група 1 и 60% за Група 2. Биологичната плодовитост и за двете групи бе сходна – 128,57% за Група 1 и 133,33% за Група 2.

17. Йотова М, Калоянов К, Григоров Е. Гинко билоба: фармакологични и токсикологични ефекти. Българско списание за обществено здраве. 2018, 10(2): 60-66.

Настоящото обзорно проучване е базирано на данни, събрани, обобщени и анализирани от научни списания и публикувани електронни изследвания, касаещи актуализирана информация за токсикологичните и позитивни фармакологични ефекти на Гинко билоба. Наскоро, екстрактът от листата е бил класифициран като възможен канцероген за човека от Международната агенция за изследване на рака. Загрижеността за потенциалните рискове за здравето на населението се повдигат преди всичко поради широката и продължителна употреба при човека и наличните сведения за потенциални токсични ефекти при експериментални животни. Продължителни клинични проучвания върху екстракта от листа на Гинко билоба са довели до заключението, че има значими доказателства за канцерогенно му действие при мишки, основаващи се на повишена честота на хепатоцелуларен карцином и хепатобластом. Сухият екстракт от гинко е известен със своя благотворен ефект при загуба на паметта и тромбози при възрастни пациенти.

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

18. Калоянов К, **Йотова М**, Момеков Г, Константинов С.Терапевтичния потенциал на Куркумина? Годишник по Болнична Фармация – 2018 - под печат.

Куркумата (*Curcuma longa* L., сем. Zingiberaceae) е подправка, която е широко използвана в индийската медицина. В спектъра на заболяванията, при които намира приложение, влизат жлъчни и чернодробни заболявания, безапетитие, синусит, ревматизъм, навяхвания и рани. Основното биологично активно вещество в корена от куркума е куркуминът, съпътствано от други близкородствени съединения. За терапевтичния потенциал на куркумина има редица данни от експериментални изследвания, както и клинични данни. Многобройни проучвания показват, че той има значителна противотуморна и в частност противомиеломна активност и откриват перспектива за бъдещото му приложение като лекарствен продукт. Лабилността му при орално приложение както и потенциалните лекарствени взаимодействия с различни медикаменти, ограничават неговото свободно приложение под формата на капсулни и таблетни форми, но приемът му като подправка е показал само и единствено ползи за употребяващите го.

19. Калоянов К, Йотова М, Момеков Г, Константинов С. Приложение на канабиноидите в борбата с онкологичните заболявания. Годишник по болнична фармация - 2018 – под печат.

През последното десетилетие класическата химиотерапия отстъпва място на нови фармакологични подходи, насочени към патологично изменените сигнално-трансдукционни пътища. Канабисът е една от множеството древни билки използвани от американските индианци от хилядолетия насам. В наши дни научните данни за ползотворните му ефекти при широк спектър от заболявания непрекъснато нарастват. Има много експериментални данни, както и експериментални модели и при хора изследващи, повлияването от биологично активните вещества в него, сигнални каскади.

В този обзор са описани редица изследвания и клинични проучвания, които показват значителния напредък постигнат последните години при използването на канабиноидите за борба с онкологичните заболявания. Няколко проучвания *in vivo* и *in vitro* доказват добрата поносимост и безопасност на канабидиола при хора и животни. Положителния ефект на субстанцията при различни състояния, възпалителни и онкологични трябва да бъде отчетен, но за да навлезе по-пълно в медицинската практика са необходими още много задълбочени проучвания.

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

20. Йотова М. Антидиабетни лекарства: взаимодействия с растителни субстанции.

Сестринско Дело. 2018, 2 – под печат.

Пероралните антидиабетни медикаменти са добре познати в клиничната практика, на ендокринолози, общо практикуващи екари, болнични фармацевти както и на други медицински специалисти, свързани по един или друг начин с болестите на обмяната. В последните няколко години предоставят възможност на специалистите да се възползват от нови класове медикаменти в борбата с диабет тип II като SGLT-2 инхибиторите. Тази година отново американската диабетна асоциация (ADA) определя метформина като първо средство на избор за лечение на диабет тип II. Гайдлайните от последните години на различните асоциации като EASD (European Association for the study of Diabetes), NICE гайдлайните също определят водеща роля на метформина при лечението на Диабет тип II. Широката употреба на перорални антидиабетни медикаменти заедно с други медикаменти и растителни субстанции или хранителни добавки предразполага към увеличаване броя и сериозността на лекарствените взаимодействия. Този факт налага, медицинските специалисти да бъдат добре информирани, какви са потенциалните лекарствени взаимодействия на метформина с най-често употребяваните растителни субстанции и хранителни добавки.

21. Йотова М, Калоянов К, Григоров Е. Гинко Билоба химичен състав и механизъм на действие. Български Медицински Журнал, 2018 – под печат

Гинко билоба е растение, стоящо в основата на много хранителни добавки и няколко лекарствени средства по-целия свят. Добре познат е неговия ефект върху паметта и реологичните свойства на кръвта. Според публикувани в научната литература данни, продуктите с гинко билоба се използват като адюванти при когнитивни разстройства, аритмии, исхемична болест на сърцето, диабет и тромбози. От растението са изолирани редица вторични метаболити: терпеноиди, полифеноли, алилфеноли, органични киселини, въглехидрати, мастни киселини, липиди и неорганични соли. Основните биоактивни съставки в сухия екстракт от гинко са терпенови трилактони и флавоноидни гликозиди, които се считат за отговорни за фармакологичната му активност. Настоящото обзорно проучване описва химичния състав и механизма на действие на екстракта от *Ginkgo biloba*.

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

22. Robev B, Kaloyanov K, Yotova M, Nikolov R. Small cell lung cancer from the past to the future. Pharmacia Sofia – in press.

Insufficient chemotherapy response and rapid disease progression remain concerns for small-cell lung cancer (SCLC). Oncologists rely on serial CT scanning to guide treatment decisions, but this cannot assess in vivo target engagement of therapeutic agents. Biomarker assessments in biopsy material do not assess contemporaneous target expression, intratumoral drug exposure, or drug-target engagement. Despite the high response rate in first line treatment 5 years mortality rate of that debilitating disease is more than 90 %. Regarding second-line treatment, results are more modest and topotecan is accepted as treatment for this scenario offering a modest benefit. Therefore, new treatment approaches are badly needed in order to ensure better survival and future hope for the patients with SCLC. In that mini review we are trying to capture the moment snapshot of the treatment landscape up to date.

II.3. Публикации (разписани в пълен текст с книгопис и резюме) в рецензирани сборници на научни звена или в сборници от проведени научни форуми:

23. Йотова М. Мястото на джинджифила, бъзака и сладника в профилактиката и лечението на респираторните вирусни инфекции. Сборник доклади XIII ННССП 2014: 78-85.

Въведение: Респираторните вирусни инфекции в нашето общество са един от най-често срещаните здравословни проблеми, касаещи инфекциозните заболявания. Най-честите причинители са Human Respiratory Syncytial Virus (HRSV), Influenza Virus A и Corona virus.

Цел: Действието на антивирусните препарати обхваща в най-голяма степен грипните вируси. Останалите причинители на вирусни респираторни инфекции не подлежат на специфична терапия. Има все повече съобщения за нарастваща резистентност на вирусите към съществуващите терапии. Тези данни карат учените да търсят алтернативи сред Биологично активните вещества съдържащи се в лечебните растения.

Заклучение: Продуктите извлечени от растителни субстанции в частност джинджифил, бъзак и сладник са използвани от древни времена като натурални антивирусни средства. С помощта на съвременната наука са открити нови доказателства подкрепящи тяхната употреба като противовирусни средства.

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

24. Йотова М. Пробиотици – имуномодулиращо действие. Сборник доклади XIV ННССП. 2016: 433-438.

Пробиотиците са много дискутирани и използвани в медицинската област през последните двадесет години. Положителният им ефект върху човешкото здраве е добре известен, но едва напоследък са проучени молекулярните му механизми върху човешката имунна система. Още не сме сигурни как действат като имуномодулатори, но данните от литературата за *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei* Shirota, *Bifidum bacterium animalis* Bb12, *Bifidum bacterium lactis* DR10 и *Saccharomyces cerevisiae* boulardii, *Streptococcus thermophilus* показват обещаващи резултати при разкриване на предимствата им за подкрепа на имунната система. Целта на този преглед е да се покажат някои от най-използваните щамове като пробиотични съставки и те да се използват разумно, за да се постигне оптимална полза за благосъстоянието на пациентите.

25. Йотова М, Калоянов К. Диабет I тип, патогенеза и нови способи за лечение, Сборник доклади XV НССП 2017, 196-203.

Диабет тип 1 е по-рядко срещан в сравнение с диабет тип 2. Среща се главно при деца. Основният патофизиологичен крайъгълен камък на болестта е автоимунният компонент. Специфичните автоантитела, които тялото генерира, за да атакуват собствените си клетки на лангерхансовите острови, водят до бързо развитие на това състояние. Досега една от най-използваните терапии са заместителната с инсулин или инсулинови аналози.

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

IV. Списък на резюмета от научни форуми в чужбина, (свързани и несвързани с докторската дисертация), публикувани в съответните сборници с резюмета:

1. **Yotova, M;** Krasteva, I; Jenett-Siems, K; Zdraveva, P; Nikolov, S. SECONDARY METABOLITES IN GYPSOPHILA TRICHOTOMA WEND. 6th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries, Antalya, April 18-22, 2010. Pharmacognosy Magazine Vol. 6, 22, pp.378

Gypsophila trichotoma Wend. (Caryophyllaceae) is a perennial herbaceous plant, located in Southeast Europe, Southwest Asia, Kazakhstan, West Mongolia, Russia and Turkmenistan. The plant is spread in Bulgaria along of the Black Sea coast. Previous phytochemical study afforded the isolation and structure elucidation of triterpene saponins. Flavonoids, sterols and volatile compounds were obtained in the aerial parts by HPLC and GC methods.

The phytochemical study of the butanol extract from the aerial parts of *Gypsophila trichotoma* led to the isolation of apigenin 6-C-glucosyl-7-O-glucoside, also known as saponarin. Structural assessment of the compound was effected by acid hydrolysis and analysis of MS and ^1H and ^{13}C NMR spectroscopic data.

The antioxidant activity of the flavonoid was evaluated by a DPPH method. The compound showed a 88.8% ($\text{IC}_{50} = 0.28 \text{ mg/ml}$) inhibition of DPPH radical in the concentration range 0.5 mg/ml.

The cytotoxicity of the flavonoid was tested in a panel of human tumor cell lines, using MTT-dye reduction assay. The compound caused concentration-dependent inhibition of malignant cell proliferation.

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

2. **Yotova, M;** Krasteva, I; Dineva, I; Zdraveva, P; Nikolov, S; Konstantinov, S. BIOASSAY GUIDED ISOLATION OF SECONDARY METABOLITES FROM *Gypsophila trichotoma* WEND. 6th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries, Antalya, April 18-22, 2010. Pharmacognosy Magazine Vol. 6, 22, pp.53.

The *Gypsophila* species are well known by their medicinal, decorative and industrial application.

The plants are studied for saponins, flavonoids, sterols, cyclopeptides, organic acids and others. It is well accepted that the major pharmacological effects of *Gypsophila* species are mainly due to the presence of saponins. *Gypsophila* saponins have anticarcinogenic properties, including direct cytotoxicity, immune-modulating effects, and normalization of carcinogen induced cell proliferation, cytoprotective effect over hepatocytes.

Gypsophila trichotoma Wend. (Caryophyllaceae) is a perennial herb, located in Southeast Europe (from East Bulgaria to Southeast Russia). Previous phytochemical investigations of *Gypsophila trichotoma* resulted principally in the isolation of triterpene saponins, as well as flavonoids and sterols.

The aim of the study is bioassay guided isolation of secondary metabolites from *Gypsophila trichotoma* roots. Purified fractions were obtained from butanol extract by column chromatography over different sorbents. Obtained fractions were tested for cytotoxic activity in a panel of human tumor cell lines after 48 h, using the MTT-dye reduction assay. The human tumour cell lines which were used in the study are: BV-173 (B-cell leukemia), SKW-3 (T-cell leukemia), HL-60 (acute myeloid leukemia), HL-60-DOX (cell line, derived from HL-60, resistant to doxorubicin), K-562 (chronic myeloid leukemia in blast crisis), MDA-MB-231 (breast carcinoma) and HT-29 (colon adenocarcinoma). Only active fractions were further purified. The purified fractions, containing mostly saponins exhibited the best antitumor activity.

3. **Yotova, M;** Krasteva, I; Jenett-Siems, K; Zdraveva, P; Nikolov, S. Triterpenoids in *Gypsophila trichotoma*. 7th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries, Subotica, Republic of Serbia, May 27-31, 2012, Book of abstracts, pp. 52.

Gypsophila trichotoma Wend. (Caryophyllaceae) is a perennial herbaceous plant, located in Southeast Europe, Southwest Asia, Kazakhstan, West Mongolia Russia and Turkmenistan. The plant is spread in Bulgaria along of the Black sea coast.

This study describes the isolations and structural elucidation of a new gypsogenin saponin and three known saponins isolated from the roots of *Gypsophila trichotoma*. The structures were determined on the basis of chemical and spectral chemical and spectral evidences. The compound assignment of the ¹³C and ¹H resonance were using two-dimensional NMR techniques (DEPT, HETCOR, COSY and HMBC).

Документи на маг. фарм. Мая Чавдарова Йотова, дф за участие конкурс за доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, научна специалност „Фармакогнозия и фитохимия“ – в сектор „Фармакогнозия и фармакоботаника“ при катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на Факултет „Фармация“, съгласно обява в Държавен вестник, бр. 36 / 27.04.2018 г.

4. Krasteva, I; **Yotova, M**; Yosifov, D; Jenett-Siems, K; Konstantinov, S; Nikolov, S. CYTOTOXIC ACTIVITY OG GYPSOGENIC ACID RFOM GYPSOPHILA TRICHOTOTMA WEND. 7th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries, Subotica, Republic of Serbia, May 27-31, 2012, Book of abstracts, pp.122.

Triterpenes comprise one of the most interesting groups of natural products due to their high potential as pharmacological agents. They have been described as anti-inflammatory, antiviral, antimicrobial, and antitumoral agents, as well as being immunomodulatory compounds.

Phytochemical study of the roots of *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae) led to isolation of the triterpene gypsogenic acid. Structural assessment of the compound was performed by analysis of MS and ¹H and ¹³C NMR spectroscopic data, COSY, HSQC, HMBC experiments.

Gypsogenic acid was tested in a panel of human tumour cell lines and was found to inhibit the proliferation of malignant cells. It was active against leukemic cells with lymphoma (SKW-3 and BV-173) or myeloid phenotype (HL-60, K562 and LAMA-84), as well as the EJ bladder carcinoma cell line. Bcr-Abl expressing myeloid cells (LAMA-84 and especially K-562) Displayed lower sensitivity. HL-60/Dox cells were less sensitive to AG-6 than the parent cell line, which shows that AG-6 is probably a substrate ot MRP-1.

5. **Yotova, M**; Krasteva, I; Jenett-Siems, K; Nikolov, S. A NEW 3-O-SULFO-TRITERPENOID SAPONIN FROM GYPSOPHILA RICHOTOMA WEND. 3th International Symposiun on Medicinal Plants, their cultivation and aspects of uses, Petra-Jordan, November 21-23, 2012, Book of abstracts, pp. 93.

The Gypsophila species are well known by their medicinal, decorative and industrial application. The plants are studied for saponins, flavonoids, sterols, cyclopeptides, organic acids and others. It is well accepted that the major pharmacological effects of Gypsophila species are mainly due to the presence of saponins. In the last years there were several reports on sulfated saponins isolated from Gypsophila species. Here we describe the isolation and identification of the new sulfated triterpenoid saponin 3-O-sulfooleanolic acid 28-O-[β -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)]-[β -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]- β -glucopyranosyl ester (1) from the roots of *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae). Its cytotoxic activity was tested against nine human cancer cell lines.

Gypsophila trichotoma Wend. (Caryophyllaceae) is a perennial herbaceous plant, located in Southeast Europe, Southwest Asia, Kazakhstan, West Mongolia Russia and Turkmenistan. The plant is spread in Bulgaria along of the Black sea coast. The roots of *Gypsophila trichotoma* Wend. (Caryophyllaceae) were collected in August 2008 at the Black sea coast, Bulgaria. A voucher specimen was deposited at the Herbarium of the Faculty of Biology, Sofia University. NMR (¹H, HMBC, HSQC, COSY) spectra were recorded on a Bruker spectrometer at 700 MHz in C₅D₅N. ESI-TOF was carried out on an Agilent 6210 ESI-TOF mass spectrometer. HPLC was run on Shimadzu HPLC. Separations were achieved on semi-prep. HPLC column C18 using MeOH-0.03% TFA (30 : 70 $\rightarrow$ 100 : 0,1 mL min⁻¹, 210 nm). Column chromatography (CC) was carried out with Diaion HP-20 using a gradient of H₂O-MeOH (100 : 0 $\rightarrow$ 0 : 100) and silica gel 60 (40-63 μ m), eluted with CH₂Cl₂-MeOH-H₂O (18 : 11 : 1). The structure was elucidated on the basis of acid hydrolysis and spectral data including NMR (¹H, HSQC, HMBC, ¹H¹H COSY) and mass spectra. The cancer cell growth inhibitory activity of compound 1 was evaluated against SKW-3, HL-60, HL-60-DOX, K-562, NB-4, EOL-1, CAL-29, RPMI-8226, U-266 cell lines, using MTT-dye reduction assay. It caused concentrationdependent inhibition of malignant cell proliferation, to all of the cell lines except to HL-60/Dox. The most prominent activity was observed against the CAL-29 cell line.