

НАУЧНА ДЕЙНОСТ
НА Д-Р ГАЛЯ ЦВЕТАНОВА СТАВРЕВА-МАРИНОВА, ДМ
РЕЗЮМЕТА

НАУЧНАТА ДЕЙНОСТ, СВЪРЗАНА С ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЯ

Автореферат

1. Ставрева Г. Фармакологични аспекти на модулаторни и низходящи моторни отговори в ректоанална област [автореферат]. Плевен: Медицински Университет – Плевен; 2012.

ANNOTATION

Background: Disorders in the evacuation function of the gastrointestinal tract are a significant medical and social problem. Therefore, an increasing number of experimental and clinical studies have focused on nerve-mediated motor activity of the recto-anal region. It is accepted now that the rectoanal evacuation activity is a complex process involving voluntary control of excretion as well as autonomic innervation of rectum and internal and external anal sphincters.

Objective: The aim of this study was to characterize the contribution of major neurotransmitter systems to modular and descending motor responses in Wistar rat rectoanal region.

Methods: Mechanographic on-line technique, partitioned organ bath, electrical field stimulation (EFS; 0.8 ms; 40 V; 2, 5 or 10 Hz; 20 s) or distension were used to evaluate motor responses of circular and longitudinal muscles of rectum and anal canal in rat rectoanal preparation as a display of excitation of modules of nerve networks or descending pathways. Drugs were used to characterize the contribution of cholinergic, nitroergic, tachikyninergic, and purinergic neurotransmissions to modular networks and descending pathways in a rat experimental model. Immunohistochemical and histochemical techniques were used to study the presence and distribution of choline acetyltransferase, substance P, ATP-synthase and NADPH-diaphorase in neuronal structures of the myenteric plexus of rat anorectum.

Results: Twitch-like frequency-dependent contractions, more pronounced in distal rectal preparations, characterized the modular motor responses of rectal circular muscle rings and anal canal. The motor activity of internal anal sphincter depended on the frequency of stimulation and varied from deep long-lasting relaxation to an initial short-lasting relaxation followed by a contraction. The responses were significantly less pronounced as compared with those of longitudinal muscle strips. In the presence of atropine (0.3 μ M), the contractions of rectal rings decreased, the relaxation of internal anal sphincter increased, and inhibition of the contractions of the anal canal, followed by relaxation was observed. NG-nitro-L-arginine (0.5 mM) increased the contractile responses and suppressed the relaxations of the internal anal sphincter. L-arginine (0.5 mM) decreased the contractions and extended the relaxations of the internal anal sphincter and anal canal. In entire recto-anal preparation, application of EFS to distal rectum elicited descending contractile response (5.16 ± 0.46 mN) of anal canal, while distension by balloon induced descending response that consisted of contraction (1.50 ± 0.18 mN) followed by relaxation (3.12 ± 0.34 mN). In the presence of atropine, the EFS-elicited descending contractions of the anal canal were suppressed, and a relaxation occurred. The initial contraction component of the distension-induced response was decreased, while the relaxation remained unchanged. Spantide (0.1 μ M) lowered the contractile component of the anal canal response even more. NG-nitro-L-arginine enhanced the contraction, prevented the atropine-dependent relaxation of the EFS-elicited response and inhibited the distension-induced relaxation. L-arginine suppressed the contraction and extended the relaxation. The electrically- and balloon-evoked responses of anorectal preparations were

tetrodotoxin (0.1 μ M)-sensitive. ChAT-, substance P-, NADPH-diaphorase- and ATP-synthase-positive nerve fibers and NADPH-diaphorase-positive perikarya were found in myenteric ganglia of the anal canal.

Conclusion: The results obtained suggest that cholinergic and nitrergic systems are not equally involved in modular nerve networks in different regions of anorectum. Cholinergic neurotransmission, more expressed in distal rectum, underlies the contractile potency of rectal circular muscles, while nitric oxide-dependent neurotransmission(s) control the relaxation ability of internal anal sphincter and anal canal. The results show that excitatory neurotransmission(s), more expressed to longitudinal muscle, dominate in the local recto-anal nerve networks. Our findings suggest activation-dependent descending reflex motority of the anal canal, involving electrical stimulation-displayed cholinergic and tachykininergic, as well as distension-manifested nitrergic neuro-muscular communications.

Key words: rat anorectum, descending motor response, modular motor response, atropine; L-arginine; NG-nitro-L-arginine, ATP, spantide.

Публикации в чуждестранни научни списания

2. Radomirov R, Negrev N, Itzev D, **Stavreva G**. Activation-dependent descending reflex evacuation of anal canal in a rat model. *Archives Italiennes de Biologie*. 2010;148(4):377-88. Doi: 10.4449/aib.v148i4.1200. **(IF 0.778; инд. IF 0.1845; 1 цитиране).**

Abstract

The evacuative motor responses of the anal canal and recto-anal reflexes during defecation were studied in an isolated rat recto-anal model preparation using (i) partitioned organ bath, (ii) electrical stimulation, (iii) balloon distension and (iv) morphological techniques. Electrical field stimulation applied to the anal canal or to the distal part of the rectum elicited tetrodotoxin (10^{-7} M)-sensitive frequency-dependent local or descending contractions of the anal canal and the local responses were bigger in amplitude (14.9 ± 1.35 mN) than the descending contractions (5.3 ± 0.7 mN at frequency of 5 Hz, $p < 0.05$). The balloon-induced distension of the distal rectum evoked descending responses of the anal canal consisting of a short contraction (1.50 ± 0.18 mN) followed by deep relaxation (3.12 ± 0.34 mN). In the presence of atropine (3×10^{-7} M) the electrically-elicited (5 Hz) local or descending contractions of the anal canal were suppressed and a relaxation revealed. The initial contraction component of the distension-induced response was decreased while the relaxation was not changed. During atropine treatment, spantide (10^{-7} M) lowered even more the contractile component of the anal canal response. NG-nitro-L-arginine (5×10^{-4} M) enhanced the contraction, prevented the atropine-dependent relaxation of the electrically-elicited response and inhibited the distension-induced relaxation. L-Arginine (5×10^{-4} M) suppressed the contraction and extended the relaxation. ChAT-, substance P- and NADPH-diaphorase-positive perikarya and nerve fibers were observed in myenteric ganglia of the anal canal. The results suggest activation-dependent descending reflex motority of the anal canal involving electrical stimulation-displayed cholinergic and tachykininergic and distension manifested nitrergic neuro-muscular communications.

Key words: Anal canal • Descending reflex motority

3. **Stavreva G**, Nedialkova N, Negrev N, Maslarov D, Radomirov R. Modular and functionally-different descending recto-anal motor pathways in rat model. *Central European Journal of Biology*. 2011;6(4):510-7. DOI: 10.2478/s11535-011-0039-3 **(IF 1.0; инд. IF 0.2).**

Abstract

We evaluated the motor responses in recto-anal preparations obtained from rats, in terms of the excitation displayed by modules of nerve networks and descending distally directed pathways, when subjected to the mechanographic on-line technique, a partitioned organ bath, electrical stimulation (EFS, 0.8 ms, 5 Hz) and

distension. EFS elicited modular contractions, which increased in amplitude distally, in circular muscle rings isolated from the proximal, middle or distal rectum. The modular responses of the internal anal sphincter or anal canal were relaxation or contraction, respectively. The application of EFS to the distal rectum induced a descending contractile response in the anal canal (5.24 ± 0.34 mN), while distension by balloon evoked a descending response consisting of contraction (1.72 ± 0.20 mN) followed by relaxation (3.42 ± 0.24 mN). The responses were sensitive to tetrodotoxin. Atropine considerably depressed the contractions in all preparations. Whether or not atropine was present, L-NNA increased the excitatory responses, while L-arginine decreased the contractions and extended the relaxation of internal anal sphincter and anal canal. The results suggest that excitatory neurotransmission(s) expressed in the distal rectum dominate modular nerve networks. Functionally-different descending pathways are involved in the motor activity of the anal canal. Stimulatory cholinergic pathways are dependent on the electrically-induced excitation, and inhibitory nitrgic pathways are sensitive to distension of rectal wall.

Keywords: rectum, modular networks, descending pathways, anal canal

4. **Stavreva G, Radomirov R.** Region-related modular nerve-dependent motor activity in anorectum – cholinergic and nitrgic contribution to rat model. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2012;72:185-194. **(IF 2.11; инд. IF 1.055).**

Abstract

Disturbances of enteric nerve-mediated anorectal evacuation mechanisms have medical and social impact. The study aimed at further eliciting the contribution of cholinergic and nitrgic neurotransmission systems to modular nerve networks in different regions of Wistar rat anorectum. Electrical field stimulation (EFS, 0.8 ms, 40 V, 2, 5 or 10 Hz, 20 s), computerized mechanographic on-line setup and drugs were used to evaluate the motor responses of isolated rings from circular muscle of rectum (proximal, middle, and distal part), internal anal sphincter, and anal canal. Twitch-like frequency-dependent contractions, more pronounced in rectal preparations, characterized the modular motor responses of rectal circular muscle rings and anal canal. Depending on the frequency of stimulation, the motor activity of internal anal sphincter varied from deep long-lasting relaxation to initial short-lasting relaxation, followed by a contraction. Electrically-evoked responses of anorectal preparations were tetrodotoxin ($0.1 \mu\text{M}$)-sensitive. In the presence of atropine ($0.3 \mu\text{M}$) the contractions of rectal rings decreased, relaxation of internal anal sphincter increased and inhibition of the contractions of the anal canal occurred, followed by relaxation. During atropine treatment, NG-nitro-L-arginine (0.5 mM) increased the contractile responses and suppressed internal anal sphincter relaxations. L-arginine (0.5 mM) decreased the contractions and extended the relaxations of internal anal sphincter and anal canal. Our results suggest that cholinergic and nitrgic systems are not equally involved in modular nerve networks of various regions of anorectum. Cholinergic transmission is more expressed in distal rectum, underlying its contractile potency, while nitric oxide-dependent transmission(s) control the relaxation ability of the internal anal sphincter and anal canal.

Key words: rat anal region, modular nerve networks, atropine, L-arginine, NG-nitro-L-arginine

Публикации в научни списания в България

5. **Stavreva G, Simeonova L, Maslarov D, Radomirov R.** Modular nerve circuit-mediated motor activity in circular axis of rectum in rat model. *Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences*. 2011;64(5):705-10. **(IF 0.21; инд. IF 0.042; 1 цитиране).**

Abstract

Mechanographic on-line technique and electrical field stimulation (0.8 ms, 40 V, 2 Hz, 20 s) were used to evaluate the motor responses of longitudinal and circular muscles isolated from rat colon and rectum as model preparations to display excitation of local enteric nerve networks in the large intestine. The local

responses of longitudinal muscle strips isolated from proximal and distal parts of the colon and rectum were contractions. There were no differences between the peak amplitude in the motor responses of the longitudinal muscles which belonged to the colon or to the rectum. The modular contractile responses of the circular muscle rings from both parts of the colon and the middle part of the rectum were significantly less pronounced than the local responses of the longitudinal muscle strips. The electrically-induced responses of the colonic and rectal muscles were tetrodotoxin (0.1 μ M)-sensitive. The results show that low frequency-sensitive excitatory neurotransmission more expressed to the longitudinal muscle dominates in the local nerve networks of the rat colon and rectum suggesting an essential role of colo-rectal contractile mechanisms in propelling the gut content in anal direction.

Key words: local nerve networks, colon, rectum

Резюмета от участия в научни прояви в чужбина

6. **Stavreva G**, Radomirov R. Cholinergic, substance P-ergic and nitrgergic implications in descending reflex responses of anal canal in a rat model. *Join Congress of FEBS and Turkish Society of Physiological Sciences, 3-7 Septemver, 2011, Istanbul, Turkish*, PC 149. *Acta Physiologia*. 2011;203(Suppl 686). (IF 3.090; инд. IF 1.545).

Abstract

Objective: Investigation of activation-dependent descending reflex motility of anal canal.

Methods: Mechanographic computerized on-line technique, partitioned organ bath, electrical stimulation (EFS, 0.8 ms; 40 V; 5 Hz) or balloon distension were used to evaluate motor responses of anal canal (AC) and recto-anal reflexes. Immunohistochemical and histochemical techniques were used to study the presence and distribution of acetylcholine, substance P and nitric oxide in neuronal structures of the myenteric plexus of the anal canal.

Results: Frequency depended local (14.9 ± 1.35 mN) and descending (5.3 ± 0.7 mN) contractions of AC, elicited by EFS applied to the AC or to the distal part of the rectum were registered and the amplitudes of local responses were more expressed ($p < 0.05$). The descending response of AC induced by balloon distension was a contraction (1.50 ± 0.18 mN) followed by relaxation (3.12 ± 0.34 mN). Atropine (3×10^{-7} M) suppressed EFS-elicited contractions of AC and a relaxation occurred. The distension-induced contraction was reduced while the relaxation was not altered. In the presence of atropine spantide (10^{-7} M) augmented contractile response of AC. NG-nito-L-arginine (5×10^{-4} M) increased the excitatory responses, prevented the atropine-induced relaxation of the EFS-elicited response and inhibited the distension-induced relaxation. L-arginine (5×10^{-4} M) decreased the contractions and increased the relaxation. ChAT-, substance P- and NADPH-diaphorase-positive nerve fibers were found in myenteric ganglia of the anal canal.

Conclusions: The results suggest descending pathways involved in motor activity of anal canal comprising stimulatory cholinergic and tachykininergic, dependent on electrically-induced excitation and inhibitory nitrgergic, sensitive to distension of rectal wall.

7. **Stavreva G**, Radomirov R, Lazarov N. Effect of cibacron blue and suramin on adrenergic and non-adrenergic non-cholinergic motor responses in the rat anorectum" 6th European Congress of Pharmacology, EPHAR 2012; July 17th-20th, Granada, Spain. *Proceedings of the British Pharmacological Society* at <http://www.pA2online.org/abstracts/Vol10Issue3abst607P.pdf>.

Abstract

Objective: The involvement of P₂-purinergic receptors in electrically-induced nonadrenergic noncholinergic (NANC) motor activity of rectal longitudinal and circular muscle and NANC activity of internal anal sphincter and anal canal were studied in a rat anorectum.

Methods: The study was carried out on isolated anorectal preparations from 16 male Wistar rats (weight 250-300 g, age 4 months). Mechanographic computerized on-line technique, partitioned organ bath, and electrical stimulation (EFS, 0.8 ms; 40 V; 5 Hz) were used to evaluate the effect of P₂-receptor antagonists cibacron blue and suramin on nonadrenergic noncholinergic (NANC) local and ascending motor responses of rectal longitudinal and circular muscle and NANC local and descending motor activity of internal anal sphincter and anal canal. Immunohistochemical technique was used to study the presence and distribution of ATP-synthase in neuronal structures of the myenteric plexus of rat anorectum. Results are presented as mean \pm S.E.M. The data were tested by one-way ANOVA, followed by LSD multiple comparison post-hoc test.

Results: Electrical field stimulation applied to proximal or distal part of segments elicited both tetrodotoxin (0.1 μ M)-sensitive local motor responses of the stimulated part and ascending or descending motor responses of the contralateral, nonstimulated part of the preparations. Cibacron blue (0.01 mM) and suramin (1.0 mM), altered the structure of NANC EFS-induced ascending motor responses of longitudinal and circular muscles of the rectum: contraction but not relaxations were recorded synchronously in both muscles. Cibacron blue significantly increased NANC responses. Recorded responses were 1.85 ± 0.28 mN; n=8 in rectal longitudinal muscle and 2.08 ± 0.12 mN; n=8 in circular muscle. The amplitudes of contractions of longitudinal (1.04 ± 0.16 mN; n=8) and circular (1.12 ± 0.21 mN; n=8) muscles in the presence of suramin were significantly lower than those in presence of cibacron blue. Descending NANC relaxation of internal sphincter in the presence of cibacron blue was significantly suppressed to -0.47 ± 0.11 mN; n=8 at 5 Hz EFS (p < 0.05). Suramin inhibited NANC relaxation (-0.60 ± 0.17 mN; n=8). The structure of recorded descending NANC motor responses of the anal canal is maintained in the background of purinergic antagonists. Cibacron blue increased contractile response (1.57 ± 0.24 mN/10 Hz; n=8) and inhibited relaxation (-0.30 ± 0.06 mN; n=8) without a statistically significant difference compared to NANC responses. Suramin inhibited both contraction (0.90 ± 0.17 mN; n=8), and relaxation (-0.42 ± 0.12 mN; n=8). ATP-synthase-positive nerve fibers were found in myenteric ganglia of anorectum.

Conclusion: The effects of selective P_{2Y} antagonist cibacron blue and nonselective P₂-antagonist suramin confirm the involvement of ATP or ATP-related purine in NANC neurotransmission in the rat anorectum, determined by P₂ receptors.

Резюмета от участия в научни прояви в България

8. **Ставрева Г, Радомиров Р.** Модуларни и десцендентни рефлексни отговори на ректоанална област при плъх. Двадесет и първа международна научна конференция, СУБ, Стара Загора, 2-3 юни 2011. *Програма*, П 10, стр. 46.

Резюме

Изследвани са моторните отговори на аналните сфинктери чрез механографска on-line техника; електрическа стимулация (EFS; 0.8 ms; 40 V; 5 Hz.) и раздуване с балон, като дисплей на модуларните нервни мрежи и десцендентни пътища. Модуларният отговор на вътрешният анален сфинктер (IAS) към EFS е релаксация, на аналния канал (AC) – контракция. Десцендентният отговор на AC към EFS, приложена в дисталния ректум е контракция, докато предизвиканият от раздуване с балон е контракция, последвана от релаксация. Възбудните отговори се инхибират от атропин (0.3 μ M) и L-arginine (0.5 mM), приложен самостоятелно или на фона на атропин и се потенцират от L-NNA (0.5 mM). Релаксацията на IAS и AC се увеличава от L-arginine.

Ключови думи: вътрешен анален сфинктер, анален канал, атропин, L-arginine, L-NNA

9. **Ставрева Г**, Радомиров Р. Модуларни моторни отговори в ректална област на плъх – участие на холинергична и нитрергична невротрансмисия. Двадесет и първа международна научна конференция, СУБ, Стара Загора, 2-3 юни 2011. *Програма*, П 11, стр. 46.

Резюме

Механографска on-line техника и електрическа стимулация (EFS; 0.8 ms; 40 V; 2, 5 и 10 Hz,) са използвани за оценка на моторните модуларни отговори на циркулярни мускулни пръстени от проксимална, медиална и дистална част на ректум. Предизвикваните от EFS контрактилни отговори са с увеличаваща се в дистална посока амплитуда. Регистрирано е значително намаляване на контракциите след прилагане на атропин (0.3 μ M); увеличаване на амплитудата им от L-NNA (0.5 mM) самостоятелно приложен, или на фона на атропин и потискане от L-arginine (0.5 mM). Резултатите показват, че в модуларните нервни мрежи доминира възбудна невротрансмисия(и), по-изразена в дисталния ректум като чувствителността към L-NNA и L-arginine нараства в аборална посока.

Ключови думи: модуларни нервни мрежи, ректум, атропин, L-arginine, L-NNA

10. **Stavreva G**, Radomirov R. Cholinergic and nitrgergic implications in modular nerve network of anal region. X Национален Конгрес по Физиология, Варна, 6-9 октомври, 2011 год. *Scripta Scientifica Medica*. 2011;43(3):237.

Abstract

The recto-anal function in evacuation of gut content is attributed to enteric recto-anal reflex consisting of rectal contraction and internal anal sphincter relaxation.

Aim: Investigation of correlations between the modular nerve networks-dependent motor activity of the rectal muscles and anal sphincters.

Methods: Mechanographic on-line technique and electrical field stimulation (EFS, 0.8 ms, 2, 5 or 10 Hz,) were used for registration of motor responses of circular muscle rings from distal region of rectum (Cd), internal anal sphincter (Si) and anal canal (Sie) in a rat experimental model.

Results: Frequency depended contractions were registered in Cd and Sie, with more expressed amplitudes in Cd. EFS at a frequency of 2 or 5 Hz induced relaxation of Si, while 10 Hz stimulation produced initial relaxation followed by a contraction. The EFS-elicited modular responses were neurogenic since they were prevented by TTX (0.1 μ M). Atropine (0.3 μ M) inhibited contractions of Cd; augmented the relaxation of Si and reduced the contraction, induced by 10 Hz EFS; decreased the contractions of Sie and a subsequent relaxation was observed. In the presence of atropine NG-nito-L-arginine (0.5 mM) increased contractile responses; the relaxations of Si were depressed but not blocked. L-arginine (0.5 mM) reduced the contractions and augmented relaxations of Si and Sie.

Conclusions: Cholinergic transmission, more expressed in the distal anal region, contributing to contractile potency in circular axis and nitrgergic neurotransmission, contributing to relaxation ability of Si and Sie are both neurotransmissions in integrative neuronal circuitry coordinating the motor activity of distal anal region.

Key words: modular nerve network, rat anal region, atropine, NG-nito-L-arginine. L-arginine

НАУЧНАТА ДЕЙНОСТ, НЕСВЪРЗАНА С ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЯ

Публикации в чуждестранни научни списания

11. Nedialkova N, **Stavreva G**, Negrev N, Ivancheva C, Radomirov R. Functional coordination of motor activity in colonic smooth muscles in rat experimental model. *Physiological Research* 2011;60:659-66. **(IF 1.55; инд. IF 0.311; 1 цитиране).**

Summary

Spontaneous and electrically-elicited motor activity was recorded by triple organ bath in rat segment-model preparation as display of excitation of local nerve networks and ascending or descending reflex pathways

underlying contractile potency and functional coordination of colonic longitudinal and circular muscles. Spontaneous high-amplitude contractions, but not relaxations, appeared synchronously in both muscles. Electrical field stimulation applied to proximal or distal part of segments elicited both tetrodotoxin (0.1 μ M)-sensitive local motor responses of the stimulated part and ascending or descending motor responses of the contralateral, nonstimulated part of the preparations. Contractions characterized the local response of longitudinal muscle. The circular muscle responded with relaxation followed by contraction. Synchronous ascending contractions and descending contraction of the longitudinal muscle and relaxation followed by contraction of the circular muscle were observed when the middle part of segments was stimulated, thus indicating that locally-induced nerve excitation propagated via intrinsic ascending or descending nerve pathways that could be synchronously coactivated by one and the same stimulus. The ascending motor responses were more pronounced and the motor responses of longitudinal muscle were expressed more than those of circular muscle suggesting an essential role of ascending reflex pathways and longitudinal muscle in the coordinated motor activity of colon.

Key words Local networks • Motor reflexes • Colon

12. Shopova V, Terziev L, Dancheva V, **Stavreva G**, Atanasova M, Stoyanova A, Lukanov T. Effects of MnTnHex-2-PyP on markers of inflammation and lipid peroxidation in asthma model. *European Medical Health and Pharmaceutical Journal*. 2011;2:24-30.

Abstract

Background and objective: Investigation of the effects of MnTnHex-2-PyP on some markers of inflammation and lipid peroxidation in an asthma mice model.

Methods: The experiment was carried out on 24 female mice C57Bl/6, divided into four groups: group 1, controls; group 2, injected with ovalbumin (OVA); group 3, treated with MnTnHex-2-PyP and group 4, treated with OVA and MnTnHex-2-PyP. The animals from groups 1 and 3 were injected *i.p.* on days 0 and 14 with a 100 μ l phosphate-buffered saline (PBS), and those from groups 2 and 4 were injected with a 100 μ l ovalbumin solution, containing 20 μ g OVA. On days 24, 25 and 26 the mice from groups 1 and 2 were inhaled with PBS for 30 min, and those from groups 2 and 4 were given a 1% ovalbumin solution. One hour before inhalation, and 12 hours later the animals from groups 1 and 2 were injected *i.p.* with 100 μ l PBS, and those from groups 3 and 4 received a 100 μ l MnTnHex-2-PyP solution in PBS containing 0.05mg/kg.

Results: Ovalbumin alone (group 2) increased the total cell number, total protein content, the levels of IL-4, IL-5 and 8-isoprostane in bronchoalveolar lavage. Elevations were observed in IgE level in serum, and the malone dialdehyde (MDA) content in the lung homogenate. These markers were decreased significantly in group 4 as compared to the OVA group.

Conclusions: MnTnHex-2-Pyp reduces the inflammation and lipid peroxidation in Ovalbumin-induced mice asthma model.

Keywords: Asthma BALF Inflammation Lipid Peroxidation Lung Homogenate MnTnHex-2-PyP

13. Terziev L, Shopova V, Dancheva V, **Stavreva G**, Atanasova M, Stoyanova A, Lukanov T, Dimitrova A. Influence of MnTE-2-PyP on Inflammation and Lipid Peroxidation in Mouse Asthma Model. *Open Journal of Respiratory Diseases*. 2012;2:37-42.

Abstract

Our aim was to investigate the effects of MnTE-2-PyP on some markers of inflammation and lipid peroxidation in mouse asthma model. 24 female mice were divided into four groups: group 1, controls; group 2, injected with ovalbumin (OVA); group 3, treated with MnTE-2-PyP; and group 4, treated with ovalbumin and MnTE-2-PyP. The mice from groups 2 and 4 were injected with 10 μ g OVA and 1 mg Imject Alum® in 100 μ L phosphate buffered saline (PBS) on days 0 and 14. The animals from groups 1 and 3 were injected

with 100 µL PBS + Imject Alum® (1:1). The animals from groups 2 and 4 were subjected to a 30 min aerosol challenge of 1% ovalbumin on days 24, 25 and 26 and those from groups 1 and 3 were subjected to aerosol challenge of PBS at the same time and duration. One hour before inhalation, and 12 hours later the animals from groups 3 and 4 were injected with 100 µL MnTE-2-PyP solution in PBS containing 5 mg/kg. The total cell number, total protein content and 8-isoprostane, IL-4 and IL-5 levels in the bronchoalveolar lavage fluid increased in group 2 as compared to the control group. Malonaldehyde content in the lung homogenate and IgE levels in the serum also increased in this group. The total cell number, total protein content, and levels of 8-isoprostane, IL-4, IL-5 and IgE decreased significantly in group 4 as compared to the OVA group. The parameters set out above in group 3 did not differ significantly from those of the control group. MnTE-2-PyP administered intraperitoneally, 48 hours after the last nebulization, reduced the inflammation and lipid peroxidation in mouse asthma model.

Keywords: Asthma; Inflammation; Interleukins; 8-Isoprostane; Lipid Peroxidation; MnTE-2-PyP

14. Terziev L, Dancheva V, Shopova V, **Stavreva G**. Antioxidant Effect of MnTE-2-PyP on Lung in Asthma Mice Model. *The Scientific World Journal*. Volume 2012, Article ID 379360, 6 pages, doi:10.1100/2012/379360 (IF 1,524; 0,381; 1 цитиране).

Abstract

Aim. To investigate the effects of MnTE-2-PyP on some markers of antioxidant defence system in asthmatic mouse model. **Material and Methods.** The animals were divided into four groups: group 1, controls; group 2, injected with ovalbumin, group 3, treated with MnTE-2-PyP, and group 4, treated with ovalbumin and MnTE-2-PyP. The activities of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and nonprotein sulfhydryl groups content (NPSH) were determined in lung homogenate. **Results.** The activities of superoxide dismutase and catalase in group 2 decreased significantly as compared to control group. The decrease of the same enzymes in group 4 was lower and significant as compared to group 2. Changes in the glutathione peroxidase activity showed a similar dynamics. The NPSH groups content decreased in group 2. In group 4 this decrease was relatively lower as compared to group 2. **Conclusions.** The application of MnTE-2-PyP mitigated the effects of oxidative stress in asthma mice model.

15. Terziev L, Shopova V, Dancheva V, **Stavreva G**, Stoyanova A. Effect of L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid on the lung antioxidant defense system in an asthma mouse model. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2012;42(5):901-905. (IF 0.139; 0.0278).

Abstract

Aim: We aimed to study the effect of a glutathione precursor, L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid (OTCA), on the lung antioxidant defense system in an animal asthma model.

Materials and methods: The study was carried out on 24 female C57BL/6 mice. The mice were divided into 4 treatment groups: group 1 – control group; group 2 – injected with ovalbumin (OVA) and given an OVA inhalant; group 3 – treated with OTCA and phosphate-buffered saline inhalant; and group 4 – injected with OVA and OTCA and given an OVA inhalant. Under sodium pentobarbital anesthesia the animals were killed by exsanguination 48 h after the last inhalation to obtain a lung homogenate. The activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GP) and the content of nonprotein sulfhydryl (NPSH) groups in lung homogenate were investigated.

Results: OVA decreased the activities of SOD ($P = 0.007$), CAT ($P = 0.004$), and GP ($P = 0.05$) and the NPSH content ($P = 0.0008$) in the lung homogenate compared with the control animals. Treatment with OVA and OTCA (group 4) resulted in a significant increase in the activities of CAT ($P = 0.01$) and GP ($P = 0.05$) and the NPSH content ($P = 0.002$) compared to the OVA group (group 2).

Conclusion: OTCA (160 mg/kg) restored the activities of basic enzymes in the lung antioxidant defense system in an OVA-induced asthma mouse model 48 h after the last nebulization.

Key words: Asthma, L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid, lung antioxidant defense system

16. Dancheva V, Terziev L, Shopova V, **Stavreva G**. Effects of MnTnHex-2-PyP on Lung Antioxidant Defence System in Asthma Mice Model. *Iranian Journal of Allergy Asthma and Immunology*. 2012;11(4):329-5. (IF 0.508; 0,127).

Abstract

We aimed to study the MnTnHex-2-PyP effect on some markers of lung antioxidant defence system in mice asthma model.

The study was carried out on 28 C57B1/6 mice divided into four treatment groups: group 1 – controls; group 2 – injected and inhaled with ovalbumin; group 3 – treated with MnTnHex-2-PyP and inhaled with phosphate buffered saline; group 4 – injected with ovalbumin and MnTnHex-2-PyP but also inhaled with ovalbumin. On days 24, 25 and 26, mice from groups 1 and 2 were inhaled with PBS for 30 min, and those from groups 2 and 4 were given a 1% ovalbumin solution. One hour before inhalation, and 12 hours later the animals from groups 1 and 2 were injected i.p. with 100 µl PBS, and those from groups 3 and 4 received a 100 µl MnTnHex-2-PyP solution in PBS, containing 0,05mg/kg. The animals were killed by exsanguination 48 hours after the last inhalation for obtaining a lung homogenate. The activities of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and the non-protein sulphhydryl group content in the lung homogenate were investigated. Ovalbumin decreased the activities of superoxide dismutase ($p=0.01$), catalase ($p=0.002$), glutathione peroxidase and non-protein sulphhydryl groups content ($p<0.001$) in comparison to controls. In group 4 (ovalbumin and MnTnHex-2-PyP) the activities of superoxide dismutase ($p=0.044$), catalase ($p=0.045$), glutathione peroxidase ($p=0.002$), and the non-protein sulphhydryl groups content ($p<0.001$) were significantly increased compared to ovalbumin (group 2).

MnTnHex-2-PyP restored the activities of basic enzymes in the lung antioxidant defence system in ovalbumin-induced asthma mice model, 48 hours after the last nebulization.

Keywords: Antioxidants; Asthma; MnTnHex-2-PyP

17. Valcheva-Kuzmanova S, **Stavreva G**, Dancheva V, Terziev L, Atanasova M, Stoyanova A, Dimitrova A, Shopova V. Effect of *Aronia melanocarpa* Fruit Juice on Amiodarone-induced Pneumotoxicity in Rats. *Pharmacognosy Magazine*. 2013 (in press) (IF 1,159; 0.1449).

Abstract

Background: The fruits of *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot are extremely rich in biologically active polyphenols. Objective: We studied the protective effect of *Aronia melanocarpa* fruit juice (AMFJ) in a model of amiodarone (AD)-induced pneumotoxicity in rats. Materials and Methods: AD was instilled intratracheally on days 0 and 2 (6.25 mg/kg). AMFJ (5 mL/kg and 10 mL/kg) was given orally from day 1 to days 2, 4, 9 and 10 to rats which were sacrificed respectively on days 3, 5, 10 and 28 when biochemical, cytological and immunological assays were performed. Results: AMFJ antagonized AD-induced increase of the lung weight coefficient. In bronchoalveolar lavage fluid, AD increased significantly the protein content, total cell count, polymorphonuclear cells, lymphocytes and the activity of lactate dehydrogenase, acid phosphatase and alkaline phosphatase on days 3 and 5. In AMFJ-treated rats these indices of direct toxic damage did not differ significantly from the control values. In lung tissue, AD induced oxidative stress measured by malondialdehyde content and fibrosis assessed by the hydroxyproline level. AMFJ prevented these effects of AD. In rat serum, AD caused a significant elevation of IL-6 on days 3 and 5, and a decrease of IL-10 on day 3. In AMFJ-treated rats, these indices of inflammation had values that did not differ significantly from the control ones. Conclusion: AMFJ could have a protective effect against AD-induced pulmonary toxicity as

evidenced by the reduced signs of AD-induced direct toxic damage, oxidative stress, inflammation and fibrosis.

Keywords: Aronia melanocarpa, amiodarone, pneumotoxicity, rats

Публикации в рецензирани научни сборници в пълен текст в чужбина

18. Lazarov N, Itzev D, **Stavreva G**, Radomirov R. The role of some neurotransmitters in the recto-anal motility in a rat model. *Proceedings of the Humboldt Kolleg Neorogastro* 2011 3-rd international symposium of neurogastroenterology. Iasi, Romania, 17-19.11.2011. p. 239-51.

Abstract

In the present study we examined by histochemical and immunotechniques the presence and distribution of certain classical (Ach) and peptide transmitters as well as gaseous mediators (NO) in the recto-anal region and its reflex evacuator activity was physiologically assessed using an isolated rat recto-anal segment as an experimental model.

The partitioned organ bath method used in the study allowed for recording the different patterns of distension-induced motor reflex responses in the anal canal. The results also suggest that cholinergic excitatory ascending and descending pathways and NO-dependent inhibitory neurotransmission to rectal circular muscle and inhibitory descending to the internal anal sphincter and anal canal are involved in the reflex circuitry controlling the motor activity of the recto-anal region. It can be inferred that the physiological topography of the recto-anal descending motor reflex involves a topical distribution of longer excitatory cholinergic and non-cholinergic (peptidergic and nitrergic) pathways along the entire length of the rectum.

Key words: cholinergic ascending pathways, descending pathways, NO-dependent inhibitory neurotransmission

Публикации в научни списания в България

19. Бочева А, **Ставрева Г**, Петков О. Изследване на улцеропротективния ефект на даларгин и даларгин-канаванин върху стомашни язви, предизвикани чрез водно-имерсионен стрес при плъхове. *Фармация*. 2001;XLVIII(1-4):19-23.

Резюме

Беше проучен противоулкусният ефект на новосинтезияния аналог даларгин-канаванин и на даларгина върху язви, предизвикани чрез водно-имерсионен стрес при плъхове. Опитите показаха, че даларгинът и новосинтезияният пептид даларгин-канаванин проявяват противоязвена активност в доза 12,5 µg/kg. При увеличаване на дозата на 50 µg/kg се наблюдава намаляване на противоязвената активност както на новосинтезияния аналог, така и на даларгина. Резултатите показват, че даларгинът и даларгин-канаванинът притежават противоулкусно действие, което е с около 50% по-слабо от това на симетидина. *Key words: enkephalin, leucine-2alanine analogs and derivatives, cimetidine/therapeutic use, stomach ulcer, rats (source: MeSH)*

20. Бешев Л, **Ставрева Г**, Едрева В, Маринов А, Матков О. Периоперативна антибиотична профилактика при реконструктивни артериални операции – ефикасност и цена. *Ангиология и съдова хирургия*. 2001;6(3):17-25. **(1 цитиране).**

Резюме

Пациентите с артериални реконструктивни операции са с висок риск от развитие на раневи и протезни инфекции и профилактичното използване на антибиотици при тях е стандартна практика.

Настоящото проучване има за цел да установи клиничната и фармако-икономическа ефективност на цефтриаксон, цефамандол и цефазолин, като средства за предпазване от постоперативни раневни инфекции при пациенти, подлежащи на артериални реконструкции в периода от май 1999 до май 2001 год. в клиниката по съдова хирургия на МБАЛ- Плевен. Периоперативна профилактика с цефтриаксон получиха 53 пациента, 23 болни с цефамандол и 31 болни с цефазолин. Раневата инфекция беше оценявана съобразно класификацията на Salzman, като II и III степен на инфекция беше отчитана в проучването. Дълбока ранева инфекция беше отчетена в 2,8%. Общият процент на ранева инфекция беше 5,61%. Четири реконструкции (7,55%) в групата, профилирана с цефтриаксон; една (4,35%) в групата с цефамандол и една (3,22%) в групата с цефазолин бяха усложнени с раневни инфекции. Диабетът (3 инфекции/22 оперирани диабетика-13,64 %) и предходните артериални реконструкции (3 инфекции/22 болни с реоперации-20,05 %) бяха оценени като състояния с повишен риск от развитие на ранева инфекция.

Въпреки, че изолираните от раневите секрети микроорганизми бяха предимно грам отрицателни, цефалоспориите с широк антибактериален спектър не показаха предимство като профилактични агенти. Клиничните и фармако-икономически резултати показват предимството на цефазолин в превенцията на раневни инфекции при болни с артериални реконструкции.

21. Ставрева Г, Тодоров В, Досев Д, Марев Р. Проучване на нежеланите лекарствени реакции при пациенти, лекувани в клиника по нефрология и диализа. *Нефрология, диализа и трансплантация*. 2007;13 (3-4): 23-9.

Резюме

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), водещи до хоспитализация или развили се по време на болничния престой, значително повишават болестността, смъртността и финансовите разходи. Пациентите с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) имат висок риск за развитие на НЛР и лекарствени взаимодействия.

Проведено е проспективно фармакоепидемиологично проучване в Клиниката по нефрология и диализа на Университетската болница в Плевен. Всички суспектни НЛР са регистрирани и анализирани от екип, включващ клиничен фармаколог и нефролог. Оценявани са: честота на НЛР, тип (по Edwards&Aronson), тежест (по WHO-UMC) и причинно-следствена връзка (ПСТВ) (по Naranjo), средна продължителност на болничния престой. В проучването са включени 254 болни на средна възраст 58,0 (от 18 до 81) години, 45,7% са мъже, 54,3% са жени. Придружаващи заболявания са установени при 173 (68,1%) от пациентите. Средният брой приемани медикаменти е $5,9 \pm 1,9$ (от 2 до 14). С ХБН са 52,5% от преминалите болни. Средната продължителност на болничния престой е $9,57 \pm 0,45$ дни. НЛР са отчетени при 38 (17,5%) от наблюдаваните пациенти. При 2,3% от болните НЛР са водеща причина за хоспитализация. 27 от НЛР са определени като тип А, 9 – като тип В, и по един случай – тип С и D. Вероятна ПСТВ е установена при 17,1% и възможна – при 82,9% от наблюдаваните НЛР. От пациентите с НЛР 55,2% (21 лица) са с ХБН, 4-ма – с I ст., 7 – с II ст. и 10 – с III ст. Пет от НЛР са тежки, всички при пациенти с ХБН, четири от тях – при болни на хемодиализно лечение. При 70,3% от пациентите НЛР са свързани с фармакологичните ефекти на прилаганите лекарства, което ги определя като предвидими и предполага възможност да бъдат избегнати при внимателна оценка на съпътстващите заболявания, степента на ХБН, промяната във фармакокинетичните параметри на лекарствата в условия на ХБН, нефротоксичността им и ограничаване на полипрагмазията.

Ключови думи: нежелани лекарствени реакции, хронична бъбречна недостатъчност, хемодиализа

22. Таблов Б, Ставрева Г, Таблов В, Конова Е, Попов Й. Имунологични аспекти на обезболяването със селективния COX-2 инхибитор Dynastat (Parecoxib sodium) след абдоминални хистеректомии. *Български медицински журнал*. 2007;1(3):55-60.

Резюме

Проучено е влиянието на приложения за следоперативно обезболяване селективен COX-2 инхибитор Dynastat® (parecoxib sodium) върху имунния отговор след абдоминални хистеректомии чрез изследване на серумните концентрации на проинфламаторния интерлевкин-6 и антиинфламаторния интерлевкин-10. Изследвани са 40 жени. Разделени са на две групи според типа на приложеното обезболяване: контролна група (само опиоид) и експериментална група (комбиниране на опиоид с Dynastat®). Взети са кръвни проби на три етапа -- преди операцията, на 24-тия и 72-рия час след кожната инцизия, които са анализирани чрез метода ELISA. Допълнително са регистрирани телесната температура и усложненията в дните на болничния престой. Двата подхода към следоперативната болка моделират имунния отговор след абдоминална хистеректомия по сходен начин.

Ключови думи: цитокини, интерлевкин-6, интерлевкин-10, Dynastat®(parecoxib sodium), lydol, абдоминални хистеректомии

23. Таблов Б, **Ставрева Г**, Таблов В, Попов Й, Конова Е. Имунологични аспекти на обезболяването след абдоминални хистеректомии. *Акушерство и гинекология*. 2007;1:18-24.

Резюме

Въведение: Простагландините повлияват освобождаването на цитокини, в това число и на IL-6 и на IL-10 чрез повишаване на cAMP. Кетопрофенът инхибира активността на циклооксигеназата, а по този начин и простагландиновата продукция.

Цел: Да се определи влияе ли използването на кетопрофен за следоперативно обезболяване върху освобождаването на IL-6 и IL-10, и модулира ли се имунния отговор.

Методи: Изследвани са 40 жени. Разделени са на две групи според типа на приложеното обезболяване: контролна група (само опиоид) и експериментална група (комбиниране на опиоид с кетопрофен). Изследвани са серумните нива на IL-6 и IL-10 преди оперативната намеса, на 24-ия и на 72-ия час след кожната инцизия. Допълнително са регистрирани телесната температура и нежеланите усложнения в дните на болничния престой.

Резултати: Нивото на IL-6 нараства статистически значимо на 24-ия час, а на 72-ия се доближава до изходните стойности. В динамиката на IL-10 не се наблюдават статистически значими промени.

Заклучение: Двата подхода към следоперативната болка моделират имунния отговор след абдоминална хистеректомия по сходен начин.

Ключови думи: абдоминална хистеректомия цитокини, интерлевкин-6, интерлевкин-10, кетопрофен, лидол

24. **Stavreva G**, Pendicheva D, Pandurska A, Marev R. Detection of Adverse Drug Reactions to Antimicrobial Drugs in Hospitalized Patients. *Trakia Journal of Sciences*. 2008;6(Supl.1): 7-10.

Abstract

PURPOSE of this study was to detect and analyze adverse drug reactions (ADR) to antimicrobial drugs in hospitalized patients. METHODS: An observational prospective study was carried out in two departments of University hospital, Pleven. Patients were included in order to their hospitalization in Gastroenterology and Nephrology Departments. Demographic data, diagnosis, drug treatment, co-morbidity and ADR to antibiotics were registered in a patient chart. Type, causality, severity and incidence of ADR were assessed according to accepted criteria. RESULTS: Of all 485 inpatients evaluated (58,7% male and 41,3% female), 133 received an antibiotic. In 22 patients (4,54%) antibiotics were responsible for ADR (63,64% determined as type A; 31,82% as type B). CONCLUSIONS: ADR to antibiotics in inpatients are frequent, often predictable and with a moderate severity. Surveillance and risk factor considered treatment could improve the outcomes and reduce the incidence of ADR in hospitalized patients.

Keywords: antibiotics, adverse drug reactions, hospitalized patients

25. **Stavreva G**, Bocheva A., Dzambazova E., Lakova E., Marev R., Tzetskova M. Effects of Leu-Enkephalin Analogues containing Canavanine and cystein on immobilization stress-induced analgesia. *Scientific Research Journal of South-West University*. 2008; 1(1):113-6.

Abstract

The aim of our study was to investigate the effects of Cys²-Leu⁵-Enk and Cav²-Leu⁵-Enk on antinociception induced by immobilization stress (IS). Two nociceptive tests were used for measurement of analgesia after one-hour immobilization stress (IS): paw pressure (PP) and hot-plate (HP). Leu-Enk; Cys²-Leu⁵-Enk and Cav²-Leu⁵-Enk were injected at a dose 0,2 mg/kg, i.p. Naloxone (1 mg/kg, i.p.) was administered 20 min before peptides. Leu⁵-Enk, Cys²-Leu⁵-Enk and Cav²-Leu⁵-Enk applied after immobilization stress reduced SIA assessed by PP test, while their effects on HP latencies were lower than that of controls. Compared to Leu-Enk the strongest reduced effect on SIA was showed by Cys²-Leu⁵-Enk, while the effect of Cav²-Leu⁵-Enk was lower. Naloxone reduces pain threshold and HP latency after immobilization stress, i.e. endogenous opioid system is implicated in SIA. Mechanical and thermal receptors are involved by different way in antinociceptive response of investigated compounds in intact animals and after 1 hour immobilization stress.

Key words: Stress-induced analgesia, Cav²-Leu⁵-Enkephalin, Cys²-Leu⁵-Enkephalin, hot plate test, paw-pressure test

26. Данчева В, Шопова В, **Ставрева Г**, Стоянова А. Влияние на U-74389G върху пневмотоксичния ефект на блеомицин в белодробен хомогенат на плъхове. *Trakia Journal of Sciences*. 2008; 6(2):69-71.

Abstract

Our goal is to study the effect of U-74389G on some markers for antioxidant defense system in rat lung homogenate (LH) after bleomycin treatment. The study was carried out on 120 male rats divided into four groups: group 1 – controls; group 2 – with U-74389G; group 3 – with bleomycin; group IV – with bleomycin and U-74389G. Bleomycin was administered intratracheally in a dose of 2.5 U/kg; U-74389G – twice i.p., two hours before bleomycin and four hours later at a dose of 5 mg/kg. In LH were investigated the activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GP) and malondialdehyde content (MDA). Bleomycin decreased SOD and GP on day 1 and increased GP, MDA and CAT on days 5 and 15 in comparison with controls. U-74389G attenuated the toxic effects of bleomycin at investigated points.

Key words: bleomycin, U-74389G, pneumotoxicity, antioxidant

27. **Ставрева Г**, Бочева А, Лакова Е, Джамбазова Е, Марев М. Модулиращ ефект на [Cys(O₂NH₂)₂]-Leu-Enkephalin върху стрес-индуцирана аналгезия, предизвикана от студов стрес при плъхове. *Trakia Journal of Sciences*. 2008;6(2):90-93.

Abstract

Stress-induced analgesia is well recognized phenomenon in animals and humans and endogenous opioids are involved in it. Leu-Enkephalin analogue containing cystein² residue - [Cys (O₂NH₂)₂]-enk, has been shown increased biological activity and stability to peptidases in "in vitro" experiments. The aim of this study was to investigate the effect of [Cys(O₂NH₂)₂]-enk on antinociception induced by cold stress (CS). Paw-pressure and hot-plate tests were used for measurement of analgesia after one-hour CS. Leu-Enk and [Cys(O₂NH₂)₂]-enk (both at a dose 0, 2 mg/kg) were administered intraperitoneally (i.p.). Naloxone (1mg/kg, i.p.) was administered 20 min before each of peptides. Cold stress showed antinociceptive effects in both tests used. Leu-Enk and [Cys(O₂NH₂)₂]-enk exerted significant analgesic effects in PP test compare to control only on 10th min. In HP test Leu-Enk and [Cys(O₂NH₂)₂]-enk significantly reduced HP-latency on

10th min after CS. Conclusions: (i) Cold stress activated endogenous analgesia; Naloxone significantly reduced the pain threshold, i.e. opioidergic system is involved; (ii) Leu-Enk and Cys2-Leu-Enk significantly decreased SIA, more pronounced in HP test; (iii) Mechano- and thermoreceptors are involved in different way in effects of Leu-Enk and [Cys(O₂NH₂)₂]-enk on nociception after 1h CS.

28. **Stavreva G**, Shopova V, Dancheva V, Stoyanova A, Terziev L. Effect of 21-aminosteroid U-74389G on markers for pneumotoxicity in rat bronchoalveolar lavage fluid after intratracheal amiodarone administration. *Journal of Biomedical & Clinical Research*. 2008;1(1):30-40.

Summary

The protective effect of 21-aminosteroid U-74389 G on amiodarone-induced pneumotoxicity in rats was studied. Previous *in vitro* and *in vivo* studies have proven the remarkable antioxidative and membrane stabilizing potency of U-74389 G. The study was carried out on 72 male Wistar rats, divided into four groups: (1) – control; (2) – treated intratracheally (i.t.) with amiodarone (AM); (3) – treated with AM and U-74389G; (4) – treated with U-74389G. AM was installed i.t. on days 0 and 2 (6.25 mg/kg with a 3.125 mg/ml water solution). U-74389G was injected on day 0 and 2 at a daily dose 15 mg/kg. The activity of lactate dehydrogenase (LDH), acid phosphatase (AcPh), alkaline phosphatase (AlPh), total protein content and cytological assays of bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were performed on days 3, 7 and 28. AM treatment resulted in significantly increased lung weight coefficient, protein content, total cell count, polymorphonuclear cells, alveolar macrophages, and activity of LDH, AcPh and AlPh. The treatment with AD and U-74389G attenuated the markers of pulmonary inflammation and damage of the alveolar-capillary barrier (lung weight coefficient, protein content, total cell count, polymorphonuclear cells, alveolar macrophages) compared to AM group. The results obtained from our study showed that U-74389G reduced early AM-induced lung inflammatory injury.

Keywords: 21-aminosteroid U-74389 G, amiodarone-induced pneumotoxicity, bronchoalveolar lavage fluid

29. Terziev L, Tsvetkova V, Shopova V, Dancheva V, **Stavreva G**, Atanasova M, Lukanov T, Stojanova A. Effect of L-2-oxothiazolidine -4-carboxylic acid on markers of inflammation and lipid peroxidation in bronchoalveolar lavage fluid in mice model of asthma. *Journal of Biomedical & Clinical Research*. 2010;3(1):40-44.

Summary

Asthma is a serious medical and social problem, characterized by an inflammatory response and production of a large amount of reactive oxygen species. Our goal was to study the effect of a glutathione precursor on some markers of inflammation and lipid peroxidation in an animal model of asthma. The study was carried out on 28 C₅₇B1 mice, divided into four groups: group 1 - controls; group 2 – injected and inhaled with ovalbumin (OVA); group 3 - treated with L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid (OTCA) and inhaled with phosphate buffered saline; group 4 – injected with ovalbumin and OTCA, as well as inhaled with OVA. Under sodium pentobarbital anaesthesia the animals were sacrificed on hour 48 after the last inhalation to obtain bronchoalveolar lavage fluid (BALF). The total cell number and cell counting, total protein content, the levels of IL-4, IL-5 and 8-isoprostane were investigated in BALF. OVA increased the total cell number and the levels of IL-4, IL-5 and 8-isoprostane. OTCA significantly decreased the total cell number, the total protein content, as well as the levels of IL-4, IL-5 and 8-isoprostane in comparison with ovalbumine. OTCA attenuates inflammation and lipid peroxidation in asthma provoked by ovalbumin in a mouse model.

Key words: asthma, bronchoalveolar lavage fluid, inflammation, lipid peroxidation, L-2-oxo thiazolidine-4-carboxylic acid

30. Lazarov NE, Atanasova DY, Itzev DE, Negrev NN, **Stavreva GT**, Radomirov RG. Morphological evidence for age-related changes in the NADPH-d activity of myenteric neurons in the rat recto-anal region. *Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences*. 2010;63(8):1239-46. (IF 0.219; инд. IF 0.0365).

Abstract

Age-related changes in the nitric oxide-producing neurons in the rat recto-anal region were studied with reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase (NADPH-d) histochemistry and morphometry. In 15-day-old rats the myenteric plexus of the distal rectum and anal canal, situated in the space between the longitudinal and circular muscle layers, was exposed by NADPH-d positive perikarya. In the anal canal the positive myenteric neurons were more intensively stained than in the rectum. The mean optical density (OD) of positive neurons in the rectum was 115.8 ± 2.4 vs. 89.5 ± 1.6 in the anal canal. Single nerve fibres and small nerve bundles in the circular muscle layer of the anal canal were frequently seen and were more intensively stained than rectal fibres. In 3-month-old rats a larger number of NADPH-d-positive nerve fibres and an increase in their staining intensity were found. The staining intensity of the perikarya in the anal canal was higher than in the rectum (the OD 70.9 ± 1.1 vs. 55.5 ± 1.5). In the circular muscle layer thicker nerve strands were observed. In 26-month-old rats the staining intensity of NADPH-d-positive perikarya in the myenteric plexus was weaker than in the 3-month-old rats. In the rectum their OD was lower than in the anal canal (93.8 ± 2.05 vs. 78.9 ± 1.7). The nerve strands were sparse and less intensely stained than in 3-month-old rats. Our results are consistent with the hypothesis that NO is an important neurotransmitter of the recto-anal motility in the ageing gut.

Key words: anal canal, distal rectum, histochemistry, morphometry, myenteric neurons, rat

31. Simeonova L, **Stavreva G**, Nedialkova N, Negrev N, Kadinov B, Radomirov R. Local nerve networks-mediated activity of colo-rectal longitudinal and circular muscles in rat model. *Comptes Rendus de l'Academie Bulgare des Sciences*. 2011;64(3):437-43. (IF 0.21; инд. IF 0.035; 2 citations).

Abstract

Mechanographic on-line technique and electrical field stimulation (0.8 ms, 40 V, 2 Hz, 20 s) were used to evaluate the motor responses of longitudinal and circular muscles isolated from rat colon and rectum as model preparations to display excitation of local enteric nerve networks in the large intestine. The local responses of longitudinal muscle strips isolated from proximal and distal parts of the colon and rectum were contractions. There were no differences between the peak amplitude in the motor responses of the longitudinal muscles which belonged to the colon or to the rectum. The modular contractile responses of the circular muscle rings from both parts of the colon and the middle part of the rectum were significantly less pronounced than the local responses of the longitudinal muscle strips. The electrically-induced responses of the colonic and rectal muscles were tetrodotoxin (0.1 μ M)-sensitive. The results show that low frequency-sensitive excitatory neurotransmission more expressed to the longitudinal muscle dominates in the local nerve networks of the rat colon and rectum suggesting an essential role of colo-rectal contractile mechanisms in propelling the gut content in anal direction.

Key words: local nerve networks, colon, rectum

32. Dancheva VY, Karaivanov MP, Shopova VL, Terziev LG, **Stavreva GT**. Effect of dexamethasone on some markers for cytotoxicity and proliferation in rat intestine after total body gamma irradiation. *Journal of Biomedical & Clinical Research*. 2011;4(1):23-9.

Summary

The effect of Dexamethasone on some markers for cytotoxicity and proliferation in rat intestine after total body gamma irradiation was studied. Seventy-two male rats were divided into three groups: group 1

(controls); group 2 (receiving a single 6 Gy total body irradiation); group 3 (receiving Dexamethasone and 6 Gy ionizing radiation). The animals in group 3 were injected *i.p.* with Dexamethasone at a dose of 3 mg/kg four hours before irradiation, as well as on days 2 and 3 after exposure. The levels of IL-6 and CINC-1 were determined in the plasma by the ELISA method. Immunohistochemical and histological studies were performed in rat intestine.

Ionizing radiation increased the levels of IL-6 and CINC-1 considerably in comparison to that in controls on day 3. Dexamethasone significantly decreased the level of IL-6 on day 7, as compared to both controls and irradiated group. The level of CINC-1 in group 3 was significantly lower on days 3 and 7 than that in the control group.

Immunohistochemical testing with the marker for proliferative activity Ki-67 in group 2 showed a total suppression of the proliferative activity, in contrast to the controls. In group 3, the same testing showed a decrease, though the activity was still present.

Dexamethasone produced moderate anti-inflammatory protection from radiation injury.

Key words: cell proliferation, dexamethasone, inflammation, interleukins, ionizing radiation

33. Valcheva-Kuzmanova S, **Stavreva G**, Dancheva V, Terziev L, Atanasova M, Stoyanova A, Shopova V. Effect of *Aronia melanocarpa* fruit juice on indices of inflammation and fibrosis in a rat model of amiodarone-induced pneumotoxicity. *Scripta Scientifica Medica*. 2012;44(2):37-40.

Abstract

The effect of Aronia melanocarpa fruit juice (AMFJ) on indices of inflammation and fibrosis was studied in a model of amiodarone (AD)-induced pneumotoxicity in rats. AD was instilled intratracheally on days 0 and 2 (6,25 mg/kg as a 3,125 mg/mL water solution). AMFJ (10 mL/kg) was given orally to rats either from day 1 to day 10, or from day 11 to day 27. Thus, the animal groups were: control, AD, AD+AMFJ (day 1-10), and AD+AMFJ (day 11-27). The rats were sacrificed on day 28. The levels of IL-6 and IL-10 were measured in rat serum as markers of inflammation, and hydroxyproline (HP) level was determined in lung tissue as a marker of fibrosis. AD caused a tendency to elevate IL-6 and decrease IL-10. AMFJ counteracted these effects of AD. In rats from group AD+AMFJ (day 1-10), IL-6 level was significantly lower ($p < 0,05$) than that of AD group, lower ($p < 0,05$) even than the control value. AD significantly increased ($p < 0,05$) HP content in lung homogenate. AMFJ antagonized that effect, and in AMFJ-treated rats HP levels did not differ significantly from the control value. Any AMFJ effects were more prominent in rats that were treated with the juice during the first 10 days after AD instillation. In conclusion, AMFJ reduced the signs of inflammation and could have a protective effect against AD-induced pulmonary fibrosis, especially if administered in the early phase after AD instillation.

Key words: Aronia melanocarpa fruit juice, amiodarone, lung, inflammation, fibrosis, rats

34. **Stavreva G**, Radomirov R. Locality-dependent modular motor responses of anal region in rat model. *Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences*. 2012;65(5):645-52. **(IF 0,21; 0.105).**

Abstract

The responses of preparations isolated in circular axis of rat anal region to electrical stimuli were followed as a display of the modular nerve network-mediated motor activity in the distal part of gut. Electrical field stimulation (0.8 ms, 40 V, 2,5,10 Hz, 20 s) elicited twitch-like frequency-dependent contractions of the circular muscle rings belonging to the distal part of rectum and the anal canal, being more pronounced in the rectal preparations. The responses of the internal anal sphincter varied depending on the frequency of the electrical stimuli, from deep relaxation induced by stimulation applied at frequency of 2 Hz to an initial short relaxation followed by a contraction evoked by a 10 Hz stimulation. Tetrodotoxin (0.1 μ M) abolished the modular motor responses. The results indicate locality- and frequency-dependent motor responses and suggest prevalence

of excitatory neurotransmission(s) in the functional modules of the distal rectum and inhibitory neurotransmission(s) in the modular nerve networks of anal sphincters. The most expressed by amplitude contractile responses of the circular rings preparations from the distal rectum most probably demonstrate higher potency of rectum to overcome the resistance of the contracted anal canal.

Key words: anal region, circular axis, modular responses

35. Lazarov NE, Atanasova DY, **Stavreva GT**. Immunohistochemical evidence for the presence of ATP-containing structures in the rat colon. *Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences*. 2012;65(11):1613-18. **(IF 0,21; 0.07)**.

Abstract

Adenosine 5'-triphosphate (ATP) has been considered to be the purine inhibitory neurotransmitter in gastrointestinal muscles. In this study we examine the presence of ATP-containing structures in the rat large intestine. Using immunohistochemistry we demonstrated that nerve structures from the entire colon of the rat express immunoreactivity to the ATP-synthesizing enzyme, ATP synthase. In particular, we found that a number of submucosal and myenteric neurons, and numerous nerve fibres along the whole extent of the colon in the rat were ATP synthase-immunopositive. The enteric neurons in the myenteric and submucosal ganglia in both the proximal and distal colon were ATP-containing. In addition, a large number of immunostained fibres were observed in the longitudinal and circular muscle layers of the colon. Similarly, in the recto-anal region a lot of ATP-immunopositive fibres and isolated thick nerve strands ran parallel to muscle cells in the two smooth muscle layers. Clusters of myenteric and submucosal neurons were seen in the ganglia of the distal gut as well. Taken together with physiological evidence, our results suggest that ATP contributes to enteric inhibitory regulation of colonic and rectal motility. The presence and precise distribution of the corresponding purinergic receptors in the rat colon and rectal wall still remain to be elucidated.

Key words: anal canal, ATP synthase, immunohistochemistry, large intestine, recto-anal region, rat

36. Valcheva-Kuzmanova S, **Stavreva G**, Dancheva V, Terziev L, V. Shopova, Stoyanova A. Effect of *Aronia Melanocarpa* Fruit Juice on The Activity of Antioxidant Enzymes in a Rat Model of Amiodarone-induced Pneumotoxicity. *Journal of Biomedical & Clinical Research*. 2012;5(2):97-103.

Summary

The effect of *Aronia melanocarpa* fruit juice (AMFJ) on the activity of antioxidant enzymes in a model of amiodarone (AD)-induced pneumotoxicity in rats was studied. AD was instilled intratracheally on days 0 and 2 (6.25 mg/kg as a 3.125 mg/mL water solution). AMFJ (5 mL/kg and 10 mL/kg) was given orally from day 1 to days 2, 4 and 9. The activities of catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) in lung tissue were measured on days 3, 5 and 10, respectively. AD decreased significantly CAT activity on days 3, 5 and 10. It caused a decrease of GPx activity which was significant on day 3. It decreased SOD activity but not significantly. AMFJ antagonized the effects of AD to such an extent that the enzyme activities at all time points did not differ significantly from the control values. The effect of AMFJ is probably due to its polyphenolic ingredients which serve as powerful radical scavengers. AMFJ probably decreased the oxidative damage of cells by AD-induced overproduction of reactive oxygen species thus preserving the capacity of cells to produce antioxidant enzymes which, in turn, could further reduce oxidative stress.

Key words: Aronia melanocarpa fruit juice, amiodarone, pneumotoxicity, antioxidant enzymes

Публикации в пълен текст в рецензирани научни сборници на научни звена или доклади от научни прояви

37. Marev R, Gercheva L, Pandurska A, **Stavreva G**, Salovsky P, Ruskova A, Pendicheva D. Complex Cadmium and EDTA Effect on Haematopoietic Function of Rats. *Scientific Works of the Medical University of Pleven*. 1995:XV(1):20-22.

Abstract

An experiment was carried out to estimate the effect of combined cadmium chloride and ethylene-diamine-tetraacetic acid (EDTA) application on the haematopoietic function of bone marrow in rats. It was established that triple application of EDTA-calcium dinatrium (200 mg/kg b. w.) almost completely neutralized the toxic effect of cadmium chloride on neutrophilic granulocytopoiesis and erythrocytopoiesis at a dose of 1/20 of LD₅₀. It is assumed that this action of EDTA is due to its property to form a chelating complex with cadmium.

Key words: haematopoiesis, cadmium, EDTA

38. Христова П, **Ставрева Г**, Пандурска А, Пендичева Д, Христова И, Недялков А. Сексуално поведение и познания за контрацепция и полово-преносими заболявания сред ученици от 11 до 15 год. възраст. *Сборник с доклади от Юбилейна Научна Сесия 2002 г., Медицински факултет, Стара Загора*, 2002;1:218-22.

Abstract

This study was performed to assess the sexual behaviour among 122 pupils at age of 11 to 15 in Chiprovtsi. Results: 13,9% of the interviewed children had sexual contacts, 4/5 of the children knew that sexual contacts have risks, but only 5,74% state the three major risks – undesired pregnancy, sexually-transmitted diseases, and AIDS. Five methods for preventing undesired pregnancy were stated; 31,3% of the children knew 3 methods, and the rest stated one or two. The necessity of health education in school is stated by 96,5% of the interviewed. Our conclusions are that the school system does not provide sufficient knowledge on sexual behavior and safe sex and it is not sufficient to rely on the activities from parents, friends, and mass media acquiring the necessary knowledge for safe sex. It is desirable that programs to be included in the primary school curriculum.

Key words: sexual behaviour, contraception, sexually-transmitted diseases

39. Christova P, **Stavreva G**, Pendicheva D, Hristova I, Pandurska A, Nedjalkov A, Romanov K. The reproductive behavior of the women from the Romany minority. *Сборник с доклади от Юбилейна Научна Сесия 2002 г., Медицински факултет, Стара Загора*. 2002;1:223-7.

Abstract

The aim of the study was to analyze the reproductive behaviour and to realize the planned parenthood among the Romany community. Standard interview with 820 women of Romany origin was held. The age is between 15 and 40, living in the cities of Sofia, Pleven, and Sliven. Up to the moment of the study 71,2% of the women have up to 4 kids: 13,4% - more than 4, and 7,4% still don't have any children. The coincidence between the desired and the real number of children from the three regions exist ($F=12,4$; $P=0,01$). 2/3 of the women made their first delivery up to 17 years of age. That's why educational and health activities regarding the reproductive behaviour of women are instant. These activities have to commence from the age of 11 and to continue in the next group.

Key words: reproductive behaviour, Roman community, Planned Parenthood, first delivery age

40. **Ставрева Г**, Пендичева Д, Христова П. Аprobация на изпитни тестове по фармакология. *Сборник с доклади от Юбилейна Научна Сесия 2002 г., Медицински факултет, Стара Загора*. 2002;1:295-99.

Abstract

The aim of the study was to analyze didactic tests applied to evaluate knowledge of IVth-year students at the end of their course of pharmacology. 113 questions were analyzed according to the criteria: difficulty, discrimination and distractors. 78,8% of the questions covered the docimologic requirements; 1,8% were assessed as "difficult"; and the rest were "easy". The score were divided in two groups: "good" (40-61 points) and "bad" (19-39 points), with a level of significance $F=111,0$; $P=0,0001$. A correlation was found between the test score and the final marks. 50 questions need to be corrected according to the criterion-referenced measurement. Combined use of didactic tests, a practical and theory exams results in a more precise summative evaluation of students' knowledge and skills.

Key words: test, docimologic criteria, approbation of test

41. Пендичева Д, Славчева В, **Ставрева Г**, Пандурска А. Антимикотична профилактика при неутропенични пациенти с хематологични малигнени заболявания. *Годишен сборник (Научни трудове) ИМАБ*. 2003;9(1):105-9.

Abstract

The triazole antifungal agent *fluconazole* has been shown to significantly reduce the rate of superficial and systemic fungal infections in immunocompromised patients.

This study compares Diflucan (Pfizer) and Fungolon (Balkanpharma) – two bioequivalent oral dosage forms of *fluconazole*, to determine an optimal cost-minimization strategy of the antifungal prophylaxis in elderly patients with hematological malignancies during the high-risk period of neutropenia.

Data were gathered through a literature survey and a retrospective review of hospital documentation. Various antifungal prophylactic regimens were analyzed and the expected costs of the prophylactic courses with Diflucan and Fungolon were determined. Direct costs of Diflucan (50 mg/day p.o.) for mean course of prophylaxis (14 days) were calculated. Direct prevention-related costs of Diflucan (50 mg/day p.o.) and Fungolon (50 mg/day p.o.) were compared.

The direct cost of the prophylactic treatment resulted in 86,12 ($\pm 9,2$) lv for Diflucan, and 11,96 ($\pm 1,21$) lv for Fungolon.

In view of the published data for a bioequivalence of the oral formulations of Diflucan and Fungolon, the use of Fungolon as a low-price alternative to prevent fungal infections in neutropenic patients follows to be recommended. The cost-saving preventive treatment with Fungolon could reflect in reduced price of the antifungal prophylaxis in the population of high-risk patients at a dose of 50 mg/day p.o.

Key words: antifungal prophylaxis, neutropenia, fluconazole, cost

42. **Ставрева Г**, Пендичева Д, Христова П. Аprobация на писмено представени казуси по клинична фармакология. *Сборник на Научна конференция с международно участие „Стара Загора – 2004“*. 2004;4(част 2):236-241.

Abstract

The aim of this study was to approbate paper-cases in clinical pharmacology and optimize their adequacy, validity and effectiveness.

Written patient cases on IHD, hypertension, CHF, bronchial asthma, pain and treatment with antibacterial drugs were applied on 115 students and were analyzed according to the criteria difficulty and discrimination.

Results show high level of difficulty in verification of suitability according to contraindications (10,5%); to drug interactions (7,1%) and duration of treatment (8,8%). Definition of the problem and drug name choice were accepted as very easy (>70%). A correlation was found between the test scores and the final marks.

Combined use of paper-cases with a theory exam results in a more precise summative evaluation of students' knowledge and skills.

Key words: paper-case, difficulty, discrimination, approbation

43. Пендичева Д, **Ставрева Г**, Христова П. Избор на Р-лекарство от студенти – медици в V^{-та} курс. *Сборник на Научна конференция с международно участие „Стара Загора – 2004“*. 2004;4(част 2):242-5.

Abstract

The aim of study was to assess accuracy of P-drug selection by Vth-year medical students according to WHO model for rational drug therapy.

115 students at the end of problem-based course of clinical pharmacology were evaluated using case-based test.

Excellent and very good results are found in 93,8% for definition of problem (1) ; 66,3% -contraindications (2); 65,5% - drug interactions (3); 89,4% - drug name (4); 83,3% - dosage form (5); 65,4% - dosage schedule (6); 78,8% - duration of treatment (7), and 83,2% - prescription writing (8). Unsatisfactory results were not shown for criteria 1, 4, 7.

Study results determine strong and weak points in teaching and learning process.

Key words: P-drug selection, case-based test, rational drug therapy

44. Пендичева Д, **Ставрева Г**, Пандурска А. Формира ли проблемно-базираното обучение комуникативни умения у студенти-медици пети курс при назначаване на Р-лекарство. *Сборник доклади от Юбилейна научна конференция 20 години Педагогически факултет „Образованието в глобализиращия се свят“*, Велико Търново. 2004;I:476-8.

Резюме

Целта на проучването е да се оценят комуникативните умения на студенти-медици V курс, формирани в процеса на проблемно-базирано обучение по клинична фармакология, съобразено с утвърдената концепция на СЗО за избор и назначаване на Р-лекарство.

На 115 студенти от V курс, МУ-Плевен е приложен тест, базиран на писмен клиничен случай върху шест основни социално-значими заболявания и синдроми. Комуникативните умения на студентите са оценявани от преподавател в ролята на симулиран пациент.

Ключови думи: оценка, комуникативни умения, студенти-медици, Р-лекарство

45. **Ставрева Г**, Пендичева Д. Оценка на уменията на студентите за избор на рационална лекарствена терапия чрез тест, базиран на писмен клиничен случай. *Сборник доклади от Юбилейна научна конференция 20 години Педагогически факултет „Образованието в глобализиращия се свят“*, Велико Търново. 2004;I:479-80.

Резюме

Целта на проучването е да се оценят уменията на студенти-медици от пети курс за избор на рационална лекарствена терапия чрез тест, базиран на писмен клиничен случай.

На 115 студенти, завършили проблемно-базирано обучение по клинична фармакология, бяха приложени 19 апробирани клинични случаи върху шест основни социално-значими заболявания и синдроми. Уменията на студентите бяха оценявани чрез стандартизиран тест, базиран на клиничен случай. Резултатите показват, че 75% от участниците се справят много добре и отлично с избора на ефикасна, сигурна, удачна и финансово съобразна лекарствена терапия.

Ключови думи: оценка, умения на студентите, рационална лекарствена терапия

46. **Ставрева Г**, Пендичева Д, Пандурска А. Сурогат-крайни цели като предиктори на клиничния изход. *Сборник доклади от Научна конференция с международно участие на СУБ - Стара Загора*. 2005;IV:110-6.

Abstract

The terms “surrogates”, “surrogate-endpoints” and “endpoints” were considered. Their clinical role and their influence on the new drug development were discussed.

Surrogate-endpoints are laboratory or physical signs that are used in therapeutic trials as substitutes for a clinically meaningful endpoint that is a direct measure of how a patient feels, functions, or survives. Surrogate-endpoints replace a distant endpoint with a more proximal one, can be measured more easily or frequently; can be measured with higher precision; are less invasive; reduce sample size requirements and decrease the cost of the clinical trials. They are expected to predict the effect of the therapy.

Key words: surrogates, surrogate-endpoints, endpoints

47. Пендичева Д, Духленски И, **Ставрева Г**, Пандурска А. Ampisulpride – ефективност и качество на живот при лечение на пациенти с незадоволителен терапевтичен отговор на други антипсихотици. *Сборник доклади от Научна конференция с международно участие на СУБ - Стара Загора*. 2005;IV:391-7.

Abstract

The aim of our study was to evaluate amisulpride (Solian®) effectiveness and quality of life in long-term treatment of outpatients with low therapeutic response to conventional and other atypical neuroleptics.

53 outpatients (2 males and 24 females) of the psychiatric service in MDC II – Pleven with schizophrenia according to DSM IV criteria, who were switched on Solian, were followed up from June 2003 to June 2004. Effectiveness of long-term treatment with Solian and quality of life were evaluated with PANSS and SQLS.

Clinical improvement was documented in 88,4% of patients. Significant reduction of the total PANSS score and early improvement in the affective-emotional domain were registered.

Key words: Solian, schizophrenia, effectiveness, quality of life

48. **Ставрева Г**, Пендичева Д, Христова П, Пандурска А, Марев Р, Кръстева Г. Нежелани лекарствени реакции, довели до хоспитализация – проспективен фармакоепидемиологичен анализ на 485 пациенти. *Сборник доклади от Научна конференция с международно участие на СУБ - Стара Загора*. 2006;IV:218-22.

Abstract

The aim of this pharmacovigilance study was to identify the admissions to Dept. of Gastroenterology and Nephrology due to Adverse Drug Reactions (ADRs) over three-month period. Therefore, we undertook a prospective analysis to evaluate the prevalence of admissions related to an ADR, types, causality, and severity of ADRs, length of stay, avoidability, and outcome. Among 485 admissions, we found 2,68% to be ADR-related; 2/3 of hospitalizations were caused by GIT haemorrhages, few cases of toxic hepatitis, hypoglycaemia, and acute renal failure. 92,31% were determined to be Type A according to Edwards&Aronson. Most ADRs were predictable and either definitely or possibly avoidable, considering patients' risk factors assessment and limitation of polypragmacy.

Key words: adverse drug reaction, hospital admission

49. **Ставрева Г**, Пендичева Д, Христова П, Пандурска А. Характеристика на нежелани лекарствени реакции, водещи до хоспитализация или проявени в хода на болнично лечение при пациенти в Клиника по нефрология и хемодиализа, УМБАЛ-Плевен. *Доклади от Юбилейна научна конференция “Дни на общественото здраве”*. 5-7 октомври 2006г. 2007:133-7.

Abstract

The aim of this pharmacovigilance study was to detect Adverse Drug Reactions (ADRs) as cause of admissions and manifested during hospitalization in Dept. of and Nephrology. Therefore, we undertook a prospective analysis to evaluate the prevalence of ADR, types, causality, and severity of ADRs, length of stay, avoidability, and outcome. Among 223 inpatients, we found 17,04% with ADRs; incidence – 197,3%. 70,45% were determined to be Type A, 25% - Type B and 2,27% - Type C and D according to Edwards&Aronson. Most ADRs were predictable and either definitely or possibly avoidable, considering patients' risk factors assessment and limitation of polypharmacy.

Keywords: Adverse Drug Reactions

50. Данчева В, Шопова В, **Ставрева Г**, Стоянова А. Ефект на U-74389G върху маркери за цитотоксичност в бронхоалвеоларна лаважна течност на плъхове, третирани с блеомицин. *Сборник с доклади от международна научна конференция на СУБ – Стара Загора*. 2007;VII:208-13.

Abstract

Objective: Our goal was to study the effect of U-74389G on some markers for cytotoxicity in rat bronchoalveolar lavage fluid (BALF) after bleomycin treatment.

Methods: The study was carried out on 27 male Wistar rats, divided into three treatment groups: group 1 – controls; group 2 – treated with bleomycin; group 3 – treated with bleomycin and U-74389G. Bleomycin was administered intratracheally in a dose of 2.5 U/kg.

U-74389G, dissolved in CS-4, was injected twice i.p., two hours before receiving bleomycin and four hours later at a dose of 5 and 5 mg/kg body weight respectively.

In BALF were investigated the activities of lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (AP) and acid phosphatase (AcP).

Results: The isolated application of bleomycin increased significantly the activity of AP and AcP on day 1 in comparison with controls. In the rats treated with a combination with U-74389G the activity of LDH, AP and AcP were decreased on day 1 in comparison with bleomycin group.

Conclusions: The presence of antioxidant U-74389G before and very soon after application of bleomycin shows marked but transient protective effect on some markers for cytotoxicity in BALF.

Key words: bleomycin, U-74389G, pneumotoxicity, BALF

51. **Ставрева Г**, Бочева А, Лакова Е, Джамбазова Е, Ночева Х, Марев Р. Ефект на $[Cys(O_2NH_2)_2]$ -енкефалин върху антиноцицепцията, предизвикана от топлинен и имобилизационен стрес при плъхове. *Сборник с доклади от международна научна конференция на СУБ – Стара Загора*. 2007;VII:213-20.

Abstract

Leu-enkephalin analogue $[Cys(O_2NH_2)_2]$ enkephalin has been shown selective d-opioid effect and stability to peptidases in "in vitro" experiments. The aim of this study was to determine the modulating effect of $[Cys(O_2NH_2)_2]$ enkephalin on stress-induced antinociception. Analgesia was tested using hot-plate (HP) and paw pressure (PP) tests after one-hour immobilization (IS) - and hot (HS)-stress. The test and referent substances were applied I.P. immediately after the stress. PP testing after IS and HS showed significantly greater nociceptive effect as compared to the control. $[Cys(O_2NH_2)_2]$ enk and Leu-enk decreased the paw-withdrawal threshold. HP latency was significantly longer after both stress models and $[Cys(O_2NH_2)_2]$ enk reduced the latency in the same manner as Leu-enk. The development of stress-induced analgetic response was prevented by Nal.

Keywords: antinociception, stress, $[Cys(O_2NH_2)_2]$ enkephalin

52. Шопова В, **Ставрева Г**, Данчева В, Стоянова А. Ефект на алфа-токоферол върху маркери за пневмотоксичност в бронхоалвеоларна лаважна течност

на плъхове, третирани с амиодарон. Международна научна конференция на СУБ – Стара Загора, 2008. От: www.sustz.com/Proceeding08/.../Shopova_V.pdf

Abstract

Amiodarone (AM) has been associated with the development of pulmonary toxicity. Our goal was to study the effect of DL alpha-tocopherol on markers for pneumotoxicity in rat broncho-alveolar lavage fluid (BALF) after AM treatment. The study was carried out on 72 male rats divided into four groups: group 1 – controls; group 2 – with AM; group 3 – with AM and DL alpha-tocopherol; group IV – DL alpha-tocopherol. AM was administered intratracheally at a dose 6.25 mg/kg in a 3.125 mg/mL solution on day 0 and 2; U-74389G – at a dose of 15 mg/kg on day 0 and 2. Activities of Lactate dehydrogenase, Acid phosphatase, Alkaline phosphatase; total cell count, total protein in BALF were investigated.

Key words: amiodarone, pneumotoxicity, broncho-alveolar lavage fluid

53. **Ставрева Г**, Шопова В, Стоянова А, Данчева В, Йорданов Й. Сравнение на два експериментални модела на амиодарон-индуцирана белодробна фиброза при плъхове. Международна научна конференция на СУБ – Стара Загора, 2008. От: www.sustz.com/Proceeding08/.../Stavreva_G.pdf

Abstract

Amiodarone (AM), an antiarrhythmic agent, has been associated with the development of pulmonary fibrosis. Several in vivo animal models have been used to study amiodarone-induced pulmonary fibrosis (AIPF). Intratracheal administration of AM to rodents has been used as a model for the AIPF. We compared two experimental models of AIPF. Wistar rats were given a single intratracheal insufflation of AM at a dose 6.25 mg/kg in a 7.8 mg/mL solution and AM at a dose 6.25 mg/kg in a 3.125 mg/mL solution. Hydroxyproline and collagen content in lung homogenate were measured; histological examination was performed.

Key words: amiodarone-induced pulmonary fibrosis, hydroxyproline, collagen.

54. Пейчев Л, Бояджиева Н, Желязкова-Савова М, Вълчева-Кузманова С, Радев Р, Пандурска А, Пендичева Д, **Ставрева Г**, Милев Е, Георгиева М, Георгиев К, Ганчева С, Евтимов М. Емпирично социологическо изследване на представата за хомеопатията сред студентите от медицинските университети в България. *Научни трудове на СУБ – Пловдив. Годишник серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина*. 2010;XI:223-27.

Abstract

A socio-empirical investigation was held on among 1018 students of medicine, pharmacy and dentistry by inquiry. It included 15 questions of administrative and cognitive character about homeopathy, questions on the interrelation between homeopathy and modern medicine, as well as on risk/benefit of homeopathy. The aim of this study is to investigate the idea, understanding and the way the medical students in Bulgaria take homeopathy as a whole.

Results: Students willing to study homeopathy were as follows: 94,6% pharmacists, 94,3% doctors, 70,1% dentists. About 35% of them had chosen homeopathy as a non compulsory subject before. All the students suggested that homeopathy should be included in the curriculum of clinical pharmacology and clinical pharmacy. Many of the inquired students 861 (84,6%) define homeopathy as a method of treatment with very low doses, 165 (16,2%) consider it a nontraditional method and 224 (22%) identify it with phytotherapy. Very few 29 (2,8%) students don't know what homeopathy is. Boys know less about homeopathy than girls. Student from upper courses had better idea of the means of homeopathy. There wasn't significant difference in the idea of homeopathy between the students of medicine, pharmacy and dentistry. As of the effect of the treatment with homeopathy - 414 (40,7%) girls and 170 (16,7%) boys consider it significant. Negative answer

gave only 9 (0,9%). The question "Is homeopathy safe?" was given a positive answer by 711 (69,8%), 225 (31,7%) of them were boys, 486 (68,3%) girls, 522 (51,3%) of them had passed the homeopathy course.

Conclusion: The students from the medical universities in Bulgaria are highly motivated to study homeopathy. Their knowledge of the means of homeopathy is rising.

Key words: homeopathy, education

55. Кръстева Г, Лакова Е, Пендичева Д, **Ставрева Г**. Интрацелуларната ренин-ангиотензинова система в сърцето – ново предизвикателство пред фармакотерапията. *Сборник с доклади от международна научна конференция на СУБ – Стара Загора*. 2011;I:102-6. От: <http://journal.sustz.com/Volumel/Number1/index.html>

Abstract

The physiological implications of the renin-angiotensin system (RAS) continue to expand with the identification of intracellular RAS (iRAS). The functional iRAS is described in cardiac and vascular cells. The iRAS may play an important role in cardiac remodeling under pathologic conditions that is not completely blocked by ACE inhibitors and AT1-receptor blockers. The clearest example of "intracrine" pharmacology in the RAS is provided by renin inhibitor aliskiren with its ability to block both extracellular and intracellular generation of AT-II. The knowledge of the iRAS may assist in the understanding and effective treatment of the cardiovascular disorders.

Key words: intracellular RAS, intracellular AT-II, chymase, hyperglycemia, renin inhibitors

Монографии, научни книги, глави от книги

56. Лекарства, бременност и кърмене. Под ред. на Н. Бояджиева и Ив. Ламбев. I изд. София: Медицинско издателство „АРСО“; 2006 г. **(7 цитации)**

- **Ставрева Г**, Ламбев И. Анестетици и периферни миорелаксанти. стр.126-140.
- Ламбев И, **Ставрева Г**. Антибиотици. стр. 427-470.
- **Ставрева Г**, Пендичева Д. Сулфонамиди и триметоприм. стр. 475-478.
- **Ставрева Г**, Пендичева Д. Нитрофурани и оксихинолини. стр. 484-485.
- **Ставрева Г**, Ламбев И. Противовирусни средства за системно приложение. стр. 485-503.
- **Ставрева Г**, Пендичева Д, Ламбев И. Офталмологични лекарства. стр. 607-637.
- Пендичева Д, **Ставрева Г**, Ламбев И. Диагностични лекарства. стр. 637-647.

ПРЕДГОВОР

Биостатистичните изследвания показват, че над 92% от жените употребяват две или повече лекарства през различни периоди на бременността, а също така, че около 2% до 3% от всички вродени малформации имат фармакогенен произход. Влиянието на лекарствата върху бременността зависи от възрастта на плода, кинетиката и механизма на действие на лекарствата, тяхното дозиране, физиологичното състояние на бременната, нейния хранителен и двигателен режим, околната среда и други неизяснени фактори.

Тератогенният потенциал на лекарствата според FDA на САЩ се определя от отношението риск/полза, известно като Pregnancy Risk Factor (PRC) - рисков фактор за бременност, респ. Pregnancy Risk Category (PRC - рискова категория за бременност). Различават се пет основни категории.

Проучвания в редица страни показват, че около 90-99%, които кърмят, са получавали най-малко едно лекарство през първата седмица след раждането. Като най-често използвани лекарства се сочат аналгетици, хипнотици и метилергометрин. Именно защото редица жени са подложени на лечение, както в началния период след раждане, така и в хода на кърмене (лечение с антибиотици,

противовирусни, противогъбични, сърдечно съдови и други лекарства), въпросът за екскрецията на лекарствата с майчиното мляко и рискът за кърмачето в световен мащаб се поставя отговорно. Принципно малък брой лекарства се екскретират в по-значими концентрации с млякото. Желаем още в предговора да подчертаем, че през първите 72 часа след раждането, редица лекарства улеснено се екскретират с млякото, т.е. кърменето на бебето от майка на лечение с тях крие риск. Това е критичен период, през който лекарят решава дали да разреши кърмене на бебето или не, в зависимост от лечението на майката. В книгата съдържа факти както за степента на екскреция на отделни лекарства с млякото, така и за определения за редица от тях важен индекс (М/П), който представлява съотношение на концентрация на лекарството в майчиното мляко към концентрация на лекарството в майчината плазма. Това теоретично и практически дава възможност за оценка на риска на приложение на лекарства върху кърмачки. Отчитайки този риск, трябва да имаме предвид, че резорбцията на лекарствата, приети през устата от кърмачетата, е много по-улеснена. Ето защо някои лекарства, като психотропни, антидиабетични и др. дори в малки концентрации в кърмата, могат лесно да се усвоят и да предизвикат нежелани ефекти у кърмачето.

Тази книга е предназначена за лекари от всички специалности, фармацевти, стоматолози, студенти от горните курсове на медицинските университети у нас, представители на наши и чуждестранни фирми. Ние я написаме с обич към децата на България, техните родители, лекари и близки. Вярваме, че трудът ни ще допринесе за ефективното лечение на бременни и кърмачки с минимален до липсващ риск за бебетата.

Учебници, учебни ръководства

57. Лекарствен справочник. Под ред. на П. Узунов и И. Ламбев. IV изд. София: Медицина и физкултура; 2001. **(10 цитации)**

- Ламбев И, **Ставрева-Маринова Г**, Крушков И. Противомикробни лекарствени средства. Антибиотици. стр. 386-416.
- Ламбев И, Крушков И, **Ставрева-Маринова Г**. Сулфонамиди. стр. 420-3..
- Ламбев И, **Ставрева-Маринова Г**. Противовирусни средства за системно приложение. стр. 428-36.

58. Справочник на лекарствените средства. Под ред. на И. Ламбев и П. Узунов. V изд. София: Медицина и физкултура; 2004 г. **(5 цитации)**

- Ламбев И, **Ставрева-Маринова Г**, Крушков И. Противомикробни лекарствени средства. Антибиотици. стр. 332-363.
- **Ставрева-Маринова Г**, Ламбев И. Сулфонамиди. стр. 365-7.
- Ламбев И, **Ставрева-Маринова Г**. Противовирусни средства за системно приложение. стр. 371-382.
- Марев Р, Пендичева Д, **Ставрева Г**. Контрастни диагностични средства. стр. 556-561.
- Марев Р, Пендичева Д, **Ставрева Г**. Диагностични тестове. стр. 561-562.
- Марев Р, Пендичева Д, **Ставрева Г**. Препарати с общо тонизиращо действие. стр. 423-7.

ПРЕДГОВОР КЪМ ПЕТОТО ИЗДАНИЕ

Петото издание на „СПРАВОЧНИК НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ СРЕДСТВА“ е основно преработено, реструктурирано и актуализирано

Справочникът обхваща *регистрираните у нас лекарствени продукти*, както и 52 *нерегистрирани лекарства (означени със звездичка)*, но използвани в Европейския съюз, Канада, САЩ, Русия или Япония. Приоритетно се описват лекарствата, прилагани при социалнозначими заболявания. Специална глава се посвещава на хомеопатичните препарати.

Заглавията на статиите са подредени по азбучен ред и отговарят най-често на *международните непатентни наименования* (Rec.INN, респ. DSI) на лекарствените средства. В случай че такива няма, се използват фармакопейни или търговски наименования. Някои от наименованията на лекарства, представляващи соли, се дават по PhI.

Структурата на отделните статии включва съвременни данни за АТС кода и синонимите на лекарствата, химичното наименование или състав, тяхната фармакокинетика и фармакодинамика, показания, нежелани реакции, взаимодействия, предупреждения и предпазни мерки, противопоказания, дозов режим при възрастни и деца, лекарствени продукти (респ. лекарствени форми и опаковки) *фармацевтични фирми*, условия на съхранение, срок на годност и др.

Справочникът е разработен от респектиращ колектив, включващ фармаколози и клиницисти с дългогодишна практика в медицинските висши учебни заведения от цялата страна. Той е съставен по примера на най-добрите образци на информационна медицинска литература у нас и чужбина. Използвани са голям брой съвременни фармакологични, фармакотерапевтични, клинични и монографични източници, а също - данни от научни конгреси и списания. Внимателно и с конструктивна критичност бяха прегледани, анализирани и обобщени данни от множество рекламни фирмени материали, вадемекуми, видеофилми, специализирани компютърни информационни системи и сайтове, вкл. базата данни на ИАП (www.bda.bg) електронния справочник на разрешените за употреба лекарствени средства (stingpharma@mobikom.com), www.perinatology.com и много

СПРАВОЧНИК НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ СРЕДСТВА е предназначен за лекари, фармацевти, стоматолози, здравни мениджъри студенти и колежани от горните курсове на същите специалности, представители на български и чуждестранни фармацевтични фирми научни работници с интереси в областта на лекарствознанието и/или създаването на лекарствени средства

59. Фармакотерапевтичен справочник. Под ред. на Ив. Ламбев. Седмо основно преработено издание. София: „АРСО“; 2010 г.

- Ламбев И, **Ставрева Г.** Антидиабетични средства. стр. 484-97.
- Ламбев И, Ставрева Г, Симеонова К. Антибактериални лекарства. стр. 545-603.
- Радева Е., **Ставрева Г**, Пендичева Д, Ламбев И. Основни лекарства за дентална локална терапия и профилактика. 804-817.

ПРЕДГОВОР КЪМ СЕДМОТО ИЗДАНИЕ

Съвременната фармакотерапия предоставя изключително големи възможности за избор на различни лекарства, но те трябва много добре да се познават. Същевременно лавината от фармацевтична, клинично-фармакологична и фармакотерапевтична информация (особено по Internet) постоянно нараства. За разлика от периодичния медицински печат, университетските учебници и монографичните трудове, осъвременените справочни издания представят тази толкова необходима информация обобщено, синтезирано и лесно разбираемо.

От първото издание на "ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕН СПРАВОЧНИК" (Март 1983) досега минаха 27 години. Справочникът съдържа много от елементите на учебник по фармакология, а в голяма степен - и по фармакотерапия. Сред медицинската и широката здравна общественост той се утвърди като сериозно клинично ръководство за лекарствена информация у нас, използвано в ежедневната практика. Седмото издание на "ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕН СПРАВОЧНИК" съдържа над 5200 лекарствени продукта. То е основно преработено и допълнено въз основа на базата данни на ИАП и на задълбочена литературна справка от наши и чужди източници. Състои се от 28 глави, всяка от които е актуализирана с новорегистрирани лекарствени продукти. Съществени промени има в лекарствата, прилагани за лечение на социално значимите заболявания. Направен е критичен обзор на хомеопатичните препарати и хранителните добавки. Справочникът е онагледен със 114 фигури, 86

таблицы и 74 прескрипции. Обновен и разширен е авторският колектив с включване на клиницисти и клинични фармаколози.

"ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕН СПРАВОЧНИК" е *предназначен* за общо практикуващи лекари и специалисти, дентални медици и фармацевти; дипломанти и докторанти; студенти и колежани от медицинските университети; химици, биолози, биохимици, биофизици, физиолози, патофизиолози, микробиолози, фармаколози, компютърни специалисти по медицински софтуер; мениджъри на аптеки, болници, здравноосигурителни каси и центрове за лекарствена информация; представители на наши и чуждестранни фармацевтични фирми и др.

60. Фармакология. Учебник за медицинските колежи. Под ред. на А. Белчева, Р. Марев, Радев. I изд. Варна: Издателска къща "Стено"; 2005 г.

- Марев Р, **Ставрева Г.** Антиаритмични лекарства. стр. 104-7.
- Марев Р, **Ставрева Г.** Диуретици и антидиуретици. стр. 122-125.
- Марев Р, **Ставрева Г.** Лекарства, повлияващи тонуса и моториката на храносмилателния

тракт. стр. 142-144.

Предговор

Фармакологията е една от най-динамичните учебни дисциплини, която свързва фундаменталните науки с клиниката. Оттук произтичат трудностите в създаването на съвременен учебник по фармакология, основните от които са нуждата от дълбоко познаване на постиженията на поредица от теоретични медицински дисциплини и тяхното приложение в лечението на болестите. Съвременната фармакология трябва да свързва знанията за механизмите на действията на лекарствата с практическите изводи за лечебния процес.

Учебникът по фармакология за медицинските колежи е предназначен за изучаване на тази дисциплина от медицински сестри, акушерки, помощник-фармацевти, рехабилитатори и рентгенови лаборанти в съответствие с приетите учебни програми.

Учебният материал включва необходимите по обем и съдържание въпроси от общата и специална фармакология, както и данни за актуалните към момента лекарствени продукти. В раздела по обща фармакология са включени теми по история и развитие на фармакологията, за източниците и свойствата на лекарствата, етапите и фазите в създаването и въвеждането в клиничната практика на нови лекарства. Специалната фармакология разглежда лекарствата по фармакологични групи с тяхната фармакокинетика, фармакодинамика, лекарствени взаимодействия, нежелани лекарствени реакции и токсични ефекти.

Учебникът по фармакология за медицинските колежи е съставен от автори, които участват пряко в учебния процес, и е съобразен с актуализираните програми по тази дисциплина. Към него са разработени въпроси за самоподготовка, които ще спомагат за по-пълното усвояване на учебния материал.

61. Фармакология. Учебник за бакалаври и професионални бакалаври по здравни грижи. Второ издание, Издателска къща "Стено", Варна, 2009 г.

- Марев Р, **Ставрева Г.** Антиаритмични лекарства. стр. 112-6.
- Марев Р, **Ставрева Г.** Диуретици и антидиуретици. стр. 131-5.
- Марев Р, **Ставрева Г.** Лекарства, повлияващи тонуса и моториката на храносмилателния

тракт. стр. 152-3.

Предговор

Този учебник по фармакология е предназначен за изучаване на тази дисциплина от медицински сестри, акушерки, помощник-фармацевти, рехабилитатори, рентгенови лаборанти и клинични лаборанти в съответствие с приетите учебни програми. Преминаването на обучението на

медицинските сестри и акушерки на образователно-квалификационна степен „бакалавър“ е свързано с необходимостта от повишаване нивото на преподаване и съответно с промяна в учебния материал, които обстоятелства са съобразени в настоящия учебник.

Учебният материал включва необходимите по обем и съдържание въпроси от общата и специална фармакология, както и данни за актуалните към момента лекарствени продукти. В раздела по обща фармакология са включени теми по история и развитие на фармакологията, за източниците и дозите на лекарствата, етапите и фазите в създаването и въвеждането в клиничната практика на нови лекарства, общите въпроси на фармакокинетиката и фармакодинамиката, както и факторите, влияещи върху лекарственото действие и лекарствения ефект. Специалната фармакология разглежда лекарствата по фармакологични групи с тяхната фармакокинетика, фармакодинамика, лекарствени взаимодействия, нежелани лекарствени реакции и токсични ефекти.

Лекарствата са дадени с техните международни непатентни наименования (INN), най-често съвпадащи с т. нар. генерични наименования. При някои лекарствени продукти са посочени по едно или повече търговски имена, без да се отбелязва фирмата производител за да се избегне фирмената реклама.

Учебникът по фармакология е съставен от автори, които участват пряко в учебния процес, и е съобразен с актуализираните програми по тази дисциплина. Към него са разработени въпроси за самоподготовка, които ще спомагат за по-пълното усвояване на учебния материал.

62. Фармакология. Учебник за студенти по медицина. Под ред. на Ив. Ламбев и Н. Бояджиева. I изд. София: Медицинско издателство „АРСО“; 2009 г. **(1 цитиране)**

- Радева Е, Пендичева Д, **Ставрева Г**, Ламбев И. Основни лекарства за дентална локална терапия и профилактика. стр. 324-35.

- **Ставрева Г**, Ламбев И. Бета-лактамни антибиотици. стр. 391-401.
- Пендичева Д, **Ставрева Г**. Антихерпесни лекарства. стр. 423-5.
- **Ставрева Г**, Марев Р. Интерферони. стр. 425-27.

ПРЕДГОВОР

Учебникът "ФАРМАКОЛОГИЯ" се състои от 10 раздела, (модула), обхващащи 58 глави. В **раздел I** се дискутират *общите принципи на медицинската фармакология*. Разделите **от II до VII** са посветени на специалната фармакология. В тях системно и обобщено се разглеждат лекарствата, повлияващи тъканните медиатори, нервната, сърдечно-съдовата, отделителната, дихателната, храносмилателната, репродуктивната, кръвотворната и ендокринната система. *Отделно се описват* антиинфекциозните, противотуморните и имуоактивните лекарства.

Приоритетно място се отделя на лекарства, прилагани при значими за обществото заболявания - атеросклероза, хипертонична болест, ИБС, ХОАБ, МСБ, инфекции (вкл. СПИН), неоплазми, психози, депресии, наркомании, неврози, колагенози, ХОББ, остеопороза, затлъстяване, подагра, захарен диабет, тиреотоксикоза, пептична язва, пародонтити, екземи, псориазис, глаукома, еректилна дисфункция и др.

Отделните глави започват с обща част, в която се прави фармакологична и/или фармакотерапевтична характеристика на съответната група лекарства и се представят съвременни терапевтични подходи за тяхното оптимално използване. Обсъжданата материя е онагледена и пояснена с 237 фигури, 111 таблици и др.

Информацията, отнасяща се за *отделните фармакотерапевтични групи*, отразява съвременните данни за тяхната кинетика, фармакодинамика, показания, взаимодействия и нежелани реакции. В някои случаи при важни за клиничната практика препарати се дават основни лекарствени форми с дозирането им, но много по-големи подробности в това отношение могат да се намерят в лекарствените, респ. фармакотерапевтичните справочници.

Учебникът по фармакология е съобразен с актуализираните учебни програми по фармакология за студенти не само по хуманна медицина, но също по денатална медицина и фармация. При неговото разработване са използвани едни от най-добрите съвременни литературни източници и компютърни информационни системи по фармакология и фармакотерпия, както и учебници и програми на водещи университети в ЕС. Отразен е също богатият многогодишен опит на *тридесет и тримата автори от цялата страна* в преподаването по медицинска фармакология, а също и в разработване на учебници, тестове, фармакотерапевтични справочници и монографии. В продължителния, труден и отговорен процес на редактиране на учебника е запазен духът и индивидуалният стил на всеки автор, отразен в разработените от него теми, подчинен на принципа за актуалност.

63. Фармакология. Учебник за студенти по медицина. Под редакцията на Ив. Ламбев и Н. Бояджиева. II изд. София: Медицинско издателство „APCO”; 2010 г.

- Ламбев И, Ставрева Г. Фармакотерапия на сърдечната недостатъчност. стр. 223-8.
- Радева Е, Пендичева Д, **Ставрева Г**, Ламбев И. Основни лекарства за дентална локална терапия и профилактика. стр. 345-55.
- **Ставрева Г**, Ламбев И. Бета-лактамни антибиотици. стр. 414-23.
- Пендичева Д, **Ставрева Г**. Антихерпесни лекарства. стр. 447-9.
- **Ставрева Г**, Марев Интерферони. стр. 449-51.
- Радева Е, **Ставрева Г**, Пендичева Д, Ламбев И. Основни лекарства за дентална локална терапия и профилактика. стр. 804-17.

ПРЕДГОВОР

Второто издание на "ФАРМАКОЛОГИЯ" се състои от 10 раздела, обхващащи 60 глави. В раздел I се дискутират общите принципи на медицинската фармакология. Разделите от II до VII са посветени на специалната фармакология. В тях системно и обобщено се разглеждат лекарствата, повлияващи тъканните медиатори, нервната, сърдечно-съдовата, отделителната, дихателната, храносмилателната, репродуктивната, кръвотворната и ендокринната система. Отделно се описват антиинфекциозните, противотуморните и имуоактивните лекарства.

Отделните глави започват с обща част, в която се прави фармакологична характеристика на съответната група лекарства и се представят съвременни терапевтични подходи за тяхното оптимално използване. Обсъжданата материя е онагледена и пояснена с 248 фигури, 114 таблици и 83 прескрипции.

При неговото разработване са използвани едни от най-добрите съвременни литературни източници и компютърни информационни системи по фармакология и фармакотерапия, както и учебници и програми на водещи университети в ЕС. Отразен е също богатият многогодишен опит на *тридесет и тримата автори от цялата страна* в преподаването по медицинска фармакология, а също и в разработването на учебници, тестове, фармакотерапевтични справочници и монографии.

В продължителния, труден и отговорен процес на редактиране на учебника е запазен духът и индивидуалният стил на всеки автор, подчинен на принципа за актуалност.

Настоящият учебник е предназначен за студенти по хуманна медицина. Той обаче съдържа необходима информация по фармакология също за студенти по дентална медицина, фармация и колежани от медицинските факултети у нас, а също за лекари, зъболекари и фармацевти.

64. Basic & Clinical Pharmacology with toxicology. N. Boyadjieva, ed. Sofia:APCO; 2012.

- **Stavreva G**, Pendicheva D. Antimycobacterial drugs. p. 260-5.

PREFACE

There are many books dealing with the pharmacology. This book is designed to provide a complete, current and readable pharmacology textbook for medical, pharmacy, dental medicine, and other health science students and specialists.

Our text bridges the gap between fundamental pharmacology and clinical application of drugs. Moreover, the present book is for teaching of students on basic pharmacology, clinical pharmacology and toxicology. It is crucial for students to study pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and clinical use of drugs. Each chapter contains strong and basic information. In each chapter, we emphasize the integrative nature of pharmacology. Each chapter on drugs includes knowledge on classification/chemical characteristics of drugs in the certain pharmacological group, their pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical use, side effects (adverse reactions) and toxicity. In addition, each chapter has questions for students and general conclusions. References documented the literatures were used during the preparation of each chapter. Clinical Pharmacology is a part of the book. According to the importance of toxicology for medical and pharmacy students as well as for various specialists, the final parts of book are focused on toxicology (general principles, embryotoxicity, teratogenicity, carcinogenesis, mutagenesis, drug interactions in toxicology, etc.). According to the interest of students in the human homeopathy, Bulgarian team of doctors-specialists and teachers on homeopathy in Europe wrote a chapter.

The text offers a blueprint to future professionals. On the other hand, readers will develop an appreciation for the combination of basic pharmacology with clinical pharmacology and toxicology in one book. Also, the pharmacology development progression is often applied to new medication programs and we present various news as epigenetics, pharmacogenetics with pharmacogenomics in different chapters.

65. Принципи на медицинската фармакология с тестове за студенти. Под ред. на И. Ламбев. София: Медицина и физкултура: 2006 г.

- **Ставрева Г.** Гонадоактивни лекарства (семинарни тестове по фармакология). стр. 305-6.
- **Ставрева Г.** Бета-лактамни антибиотици. Небета-лактамни антибиотици (семинарни тестове по фармакология). стр. 311-2.
- **Ставрева Г, Пендичева Д.** Фармакотерапевтични тестове (бактериални и други инфекции). стр. 331-2.

ПРЕДГОВОР

ПРИНЦИПИ НА МЕДИЦИНСКАТА ФАРМАКОЛОГИЯ се състои от четири основни модула (части) - *обща фармакология и рецептура, специална фармакология, лекарствена токсикология и компютърно съвместими тестове* (семинарни, модулни, фармакотерапевтични), обхващащи 24 глави. Книгата не подменя съществуващите учебници по фармакология за студенти по медицина, стоматология и фармация. Нейната главна цел е да улесни и задълбочи изучаването на медицинската фармакология, представляваща гръбнакът на модерната фармакотерапия, и по този начин да допринесе за профилактиката и лечението особено на социално значимите заболявания. В ПРИНЦИПИ НА МЕДИЦИНСКАТА ФАРМАКОЛОГИЯ основните акценти са поставени върху класификацията, фармакодинамиката, главните показания и нежеланите реакции на лекарствата, но в редица случаи на важни за клиничната практика препарати се дават още техните фармакокинетични особености, взаимодействия и противопоказания.

Благодаря на колегите - асистенти от медицинските факултети на София, Ст. Загора и Плевен, които на основата предимно на тази книга бяха любезни да разработят 5 Теста с 934 въпроса и 3726 възможни отговора. Петте модулни теста са преведени на английски език.

ПРИНЦИПИ НА МЕДИЦИНСКАТА ФАРМАКОЛОГИЯ е предназначена за студентите по медицина, стоматология и фармация от III, IV и V (за медиците - и VI) курс. Тя представлява определен интерес също за специализанти, докторанти, преподаватели от фундаменталните и клиничните дисциплини, научни работници и представители на фармацевтични фирми.

66. Тестове по фармакология за студенти по медицина и стоматология. Под ред. на Иван Ламбев. София: Медицина и физкултура; 1995. **(1 цитиране)**

- **Ставрева Г.** Трансмембранен транспорт на лекарствата. Пътища на въвеждане на лекарствата. стр. 17-18.

- **Ставрева Г.** Токсични ефекти на лекарствата. стр. 26-28.

- **Ставрева Г.** Средства, повлияващи храносмилателната система. стр. 68-70.

- **Ставрева Г.** Бета-лактамни антибиотици. Аминогликозиди. Тетрациклини. Амфениколо. Макролиди. Линкозамиди (линкомицини). Полимиксини. Сулфонамиди. стр. 77-83.

Ставрева Г. Антимикотични средства. Антивирусни средства. стр. 84-85.

ПРЕДГОВОР

В 66 тематични единици настоящите тестове обхващат цялата преподавана материя (обща рецептура, обща и специална фармакология). Те имат програмиран характер и съдържат 1835 основни въпроса с повече от 8100 възможни отговора. Отговорите на тестовете са представени по прегледен начин.

Съществуват три степени (нива) на трудност на тестовете. Всички 248 въвеждащи теста са от I степен на трудност и са предназначени за студенти медици и стоматолози. Поради по-малкия хорариум по фармакология за студенти стоматолози в редица случаи въвеждащите тестове са единствени за тях. Тестовете за медици, респ. медици и/или стоматолози са от II или III степен на трудност, като последните (от III степен) са написани в курсив. Самите тестове са свързани с изясняване на съществени въпроси от класификацията, фармакокинетиката, фармакодинамиката, лекарствените взаимодействия, основните показания, страничните и токсичните ефекти на лекарствата. Повечето от рецептурните задачи за медици (298) и стоматолози (125) имат също характер на тестове, но с *предимно фармакотерапевтична насоченост*.

Предлаганите тестове са солидна предпоставка за провеждане на творческа научнообоснована дискусия по всяка тематична единица, което допринася за развиване на аналитичното и синтетичното мислене на студентите в областта на фармакологията и фармакотерапията. Освен това с тях в значителна степен се увеличава възможността за програмирана работа на преподавателя с отделен студент или група студенти и се повишава ефективността на учебния процес.

Тестовете по фармакология са *предназначени* предимно за студентите по медицина и стоматология от трети курс, но те представляват интерес още за студентите по фармация и стажант-лекарите при медицинските факултети, респ. университети у нас. Тестовете могат да се използват по време на практически упражнения, колоквиуми и изпити, както и за самоподготовка. Тяхната структура позволява включването им в компютърни програми, функциониращи в режими на изпитване и самообучение.

67. Тестове по фармакология за студенти по медицина и стоматология. Под ред. на Иван Ламбев. II изд. София: Медицина и физкултура; 2002 г.

- **Ставрева Г.** Трансмембранен транспорт на лекарствата. Пътища на въвеждане на лекарствата. стр. 20-1.

- **Ставрева Г.** Токсични ефекти на лекарствата. стр. 28-30.

- **Ставрева Г.** Средства, повлияващи храносмилателната система. стр. 71-2.

- **Ставрева Г.** Бета-лактамни антибиотици. Аминогликозиди. Тетрациклини. Амфениколо. Макролиди. Линкозамиди (линкомицини). Полимиксини. Сулфонамиди. стр. 79-85.

- **Ставрева Г.** Антимикотични средства. Антивирусни средства. стр. 87-88.

ПРЕДГОВОР

Предлаганите тестове включват 70 тематични единици и обхващат цялата преподавана материя (обща рецептура, обща и специална фармакология). Те имат програмиран характер и съдържат близо 2000 основни въпроса с около 10 000 възможни отговора.

Бяха взети под внимание направените от колегите препоръки, свързани с първото издание и още през 1997—1998 г. беше осъществена актуализация на тестовете във връзка с проекти по програмите TEMPUS и PHARE. Настоящото второ издание доразви тази тенденция. Тестовете бяха отново актуализирани и допълнени. Сега те съдържат и въпроси, изискващи дописване на верните отговори. Освен това за първи път се публикува разширен вариант на учебната програма по фармакология за студенти по медицина, учебните планове и конспектите за студенти по медицина и стоматология, както и най-общите принципи за предписване на лекарствените форми.

Освен учебниците по фармакология за медици, стоматолози и фармацевти при разработване на тестовете са използвани още редица други наши и чужди съвременни ръководства по фармакология, клинична фармакология и фарма-котерапия, а също — компютърно интегрирани програми и учебни видеофилми по фармакология на университети в Лондон, Лийдс, Ливерпул, Манчестер, Бат, Брадфорд, Оксфорд, Съндърланд (Великобритания).

С тестовете в значителна степен се увеличава възможността за програмирана работа на преподавателя с отделния студент или с група студенти и се повишава ефективността на учебния процес.

Тестове по фармакология са предназначени предимно за студентите по медицина и стоматология от трети курс, но те представляват интерес още за студентите по фармация и стажант-лекарите при медицинските факултети, респ. университети у нас. Вече седем години тестовете успешно се използват по време на практически упражнения, колоквиуми, изпити и за самоподготовка на студентите медици и стоматолози. Структурата на тестовете позволява много лесното им включване в компютърни програми, функциониращи в режими на изпитване и самообучение.

Резюмета от международни научни форуми, публикувани в научни списания или сборници с резюмета на научни прояви

68. **Stavreva G**, Dossev D, Todorov V, Marev R. Renal insufficiency as a risk factor for development of adverse drug reactions. EP210. *XLIV congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), June 21-24, 2007 Barcelona, Spain. Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(Suppl 6):vi89. (IF 3.167; инд. IF 0.7917).

Abstract

Introduction and Aims: Adverse drug reactions (ADRs) cause significant patient morbidity, mortality, and cost. Patients with chronic renal insufficiency (CRI), including hemodialysis patients are at high risk for ADRs and drug-drug interactions. The frequency of ADRs increases with number of medications need, the age of the patient, the number of comorbid conditions and the degree of renal dysfunction. A 3-month prospective pharmacovigilance study was managed in Clinic of Nephrology and Hemodialysis among hospitalized patients to: (i) detect ADRs as cause of admissions and manifested during hospital stay; (ii) study characteristics of ADRs; (iii) assess the importance of CRI as a risk factor.

Methods: All suspected ADRs were collected by clinical pharmacologist and nephrologists via everyday patient examination, review the patient charts, all medications and laboratory measurements. The prevalence of ADR, types (Edwards&Aronson classification), causality (Naranjo index) and severity of ADR, length of hospital stay, avoidability, and outcome were evaluated.

Results: Patients were 58,0 (range 18-81) years old, had 4,8±2,0 comorbid conditions, were taking 5,93±1,97 (range 2- 14) medications, 52,47% had renal insufficiency. Among 223 inpatients, we found

17,04% with ADR; incidence – 197,3‰. 70,45% were determined to be Type A, 25% - Type B and 2,27% - Type C and D according to Edwards&Aronson. 55,16% (n=21) of patients with ADR had CRI (4 patients – I degree; 7 – II degree; 10 – III degree). Five severe ADRs were detected; all were occurred in patients with CRI; 4 in hemodialysis patients.

Conclusions: The number of ADRs experienced by patients with renal insufficiency was not significantly greater than by patients without CRI, but ADRs were more severe. Most ADRs were predictable and possibly avoidable, considering the degree of CRI and co-morbidity; pharmacokinetics and nephrotoxicity of drugs; limitation of polypharmacy.

69. Tablov B, Tablov V, **Stavreva G**, Popov J, Konova E. Do parecoxib sodium and ketoprofen modulate the immune response and therapeutic outcome after abdominal hysterectomy. Abstracts and Programme of *Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology, Munich, Germany, June 9-12, 2007. European Journal of Anaesthesiology*. 2007;24:116.9AP4-6. (IF 1.435; инд. IF 0.287).

Abstract

Background and Goal: Surgery is associated with immune alterations, which are the combined result of tissue damage, anesthesia, postoperative pain and psychological stress (1). There are insufficient empirical data on the effects of postoperative pain management on immune function. Previous studies concluded that some NSAID (ketorolac, diclofenac) have immunomodulatory effect, affecting the therapeutic outcome (2); there is a lack of experience about the influence of COX-2 selective inhibitors on postoperative immune response. The aim of our study was to determine how the use of selective COX-2 inhibitor parecoxib sodium for postoperative analgesia after abdominal hysterectomy affected the immune response and to compare such modulation with the effect of ketoprofen.

Materials and Methods: Forty patients who underwent abdominal hysterectomy were randomly divided into two groups: one in which the postoperative pain was managed with opioid and IV parecoxib sodium, and in the other group - with opioid and IV ketoprofen. Blood samples were collected at three points: before surgery, 24 and 72 h postoperatively. Plasma was separated and frozen; the concentrations of cytokines were evaluated via enzyme-linked immunosorbent assays. Temperatures, some populations of T-lymphocytes (CD4, CD8, total CD3 and activated CD3) were measured. Postoperative pain was assessed by VAS; sedation - by Ramsay sedation score.

Results and Discussions: IL-6 concentrations increased, reaching peak levels at 24 h postoperatively and decreased to the initial levels at 72 h in both groups. At 24 h and 72 h, the IL-10 concentration was not significantly higher than before surgery in both groups. The pain intensity, sedation and side effects were similar in two groups of women.

Conclusion: Selective COX-2 inhibitor parecoxib sodium and traditional NSAID ketoprofen as components of postoperative analgesic strategy have demonstrated similar modulation of cytokine response. Parecoxib sodium may have beneficial effect on therapeutic outcome after abdominal hysterectomy.

70. **Stavreva G**, Shopova V, Atanasova M, Dancheva V, Georgieva M, Dimitrova A, Stoyanova A, Tisheva S. Changes of elastin turnover in Wistar-Kioto rats with amiodarone-induced pneumotoxicity. *ESC Congress, 30 August - 3 September, 2008, Munich, Germany. European Heart Journal*. 2008;29(Suppl 1):634. (IF 8.917; инд. IF 1.11463).

Abstract

Objectives: Amiodarone (AD) is an efficacious, first-line antidysrhythmic agent with a propensity to cause pulmonary toxicity, including potentially fatal fibrosis. Elastin is insoluble cross linked polymer of tropoelastin

(monomer units) which forms fibers endowing tissues with elasticity. It is one of the main structural proteins of the aorta, lung and skin in humans and vertebrates. In the present study, the potential effect of intratracheally instilled AD (alone and combined with U-74389G or α -tocopherol) on elastin turnover was examined via assessment of anti- α -elastin (AEAb) and anti-tropoelastin antibodies (ATEAb) in male Wistar-Kioto rats (WKY).

Methods: The study was carried out on 48 male WKY weighing 220-250 g. The animals were divided into four treatment groups: (1) – controls; (2) – treated intratracheally with AD; (3) – treated with AD and 21-aminosteroid U-74389G; (4) – treated with AD and α -tocopherol. AD was installed intratracheally on days 0 and 2 (6.25 mg/kg with a 3.125 mg/ml water solution). U-74389G (dissolved in CS-4) was injected i.p. at a dose 15 mg/kg and α -tocopherol (as an emulsion) was injected i.p. at a dose 50 mg/kg on day 0, 1 and 2. Serum samples were tested for the levels of antibodies directed against α -elastin and tropoelastin on day 3th and 28th using enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA).

Results: AEABs in the sera of WKY from the group, treated with AD and α -tocopherol were significantly increased ($p=0.001$) on day 3th compared to the levels measured in the other groups. ATEABs in the sera taken on day 3th were elevated in the group, treated with AD plus U-74389G and decreased in groups, treated with AD and AD plus α -tocopherol. ATEAb to AEABb ratio was significantly decreased in the group, treated with AD and α -tocopherol ($p=0.02$) and elevated in the group, treated with AD plus U-74389G on day 3th. No significant differences in all groups on 28th day compared to control group.

Conclusions: These results suggested an altered elastin metabolism. There was a tendency to diminished elastin synthesis due to AD, applied alone. AD combined with α -tocopherol showed a negative effect on elastin turnover (increased elastin degradation and reduced elastin production) on day 3th. Elevated ATEAb to AEABb ratio in the group, treated with AD plus U-74389G showed a stimulation of elastin synthesis.

71. **Stavreva G**, Dancheva V, Shopova V, Stoyanova A, Yordanov Y, Ivanov Y, Popova T. Effect of U-74389G and α -tocopherol on amiodarone-induced pulmonary fibrosis in rats, European Respiratory Society, Annual Congress, October 4-8, 2008, Berlin, Germany. www.ersnet.org/learning_resources_player/abstract...08/.../419.pdf

Abstract

Pneumotoxicity is an adverse effect of great concern in patients on amiodarone (AD) pharmacotherapy. This is primarily due to the potential for development of pneumonitis and pulmonary fibrosis, a condition for which there is no effective treatment and the prognosis is poor. We tested the potential effect of 21-aminosteroid U-74389G and α -tocopherol against AD-induced pulmonary toxicity in the rat model.

Methods: The study was carried out on 64 male Wistar rats weighing 220-250 g. The animals were divided into four treatment groups: (1) – controls; (2) – treated intratracheally with AD; (3) – treated with AD and 21-aminosteroid U-74389G; (4) – treated with AD and α -tocopherol. AD was instilled intratracheally on days 0 and 2 (6.25 mg/kg with a 3.125 mg/ml water solution). U-74389G was injected at a dose 15 mg/kg and α -tocopherol was injected at a dose 50 mg/kg on day 0, 1 and 2, intraperitoneally. Pulmonary fibrosis was assessed biochemically by measuring hydroxyproline (HP) content in lung homogenate (LH) and histopathologically on day 7 and 28 after AD administration.

Results: AD altered HP levels on day 7 and did result in significant (50%) increase on day 28 after treatment in comparison with controls. The content of HP in AD + U-74389G (0.68 ± 0.08 mcg/ml LH) in AD + α -tocopherol (0.83 ± 0.31 mcg/ml LH) groups were decreased compared to AD alone (1.07 ± 0.17 mcg/ml LH) on day 28. Intratracheal AD resulted in increased histopathological damage on day 28, as indicated by thickening of interstitial spaces, and these damages were attenuated by both combinations.

Conclusions: The antioxidants U-74389G and α -tocopherol can substantially protect animals from amiodarone-induced pulmonary fibrosis.

72. **Stavreva G**, Dancheva V, Stoyanova A, Terziev L, Popova T, Ivanov Y. Effect of Mn(III) tetrakis (4-benzoic acid) porphyrin on inflammation and fibrosis in amiodarone-induced pneumotoxicity in rats. European Respiratory Society, Annual Congress, September 12-16, 2009, Vienna, Austria. European Respiratory Society, Annual Congress, September 12-16, 2009, Vienna, Austria. *European Respiratory Journal*. 2009;34(Suppl 53):558s. (IF 5.527; инд. IF 0.9212).

Abstract

Pneumotoxicity is an adverse effect of great concern in patients on amiodarone (AD) pharmacotherapy. This is primarily due to the potential for development of pneumonitis and pulmonary fibrosis, a condition for which there is no effective treatment and the prognosis is poor. We tested the potential effect of 21-aminosteroid U-74389G and α -tocopherol against AD-induced pulmonary toxicity in the rat model.

Methods: The study was carried out on 64 male Wistar rats weighing 220-250 g. The animals were divided into four treatment groups: (1) – controls; (2) – treated intratracheally with AD; (3) – treated with AD and 21-aminosteroid U-74389G; (4) – treated with AD and α -tocopherol. AD was instilled intratracheally on days 0 and 2 (6.25 mg/kg with a 3.125 mg/ml water solution). U-74389G was injected at a dose 15 mg/kg and α -tocopherol was injected at a dose 50 mg/kg on day 0, 1 and 2, intraperitoneally. Pulmonary fibrosis was assessed biochemically by measuring hydroxyproline (HP) content in lung homogenate (LH) and histopathologically on day 7 and 28 after AD administration.

Results: AD altered HP levels on day 7 and did result in significant (50%) increase on day 28 after treatment in comparison with controls. The content of HP in AD + U-74389G (0.68 ± 0.08 mcg/ml LH) in AD + α -tocopherol (0.83 ± 0.31 mcg/ml LH) groups were decreased compared to AD alone (1.07 ± 0.17 mcg/ml LH) on day 28. Intratracheal AD resulted in increased histopathological damage on day 28, as indicated by thickening of interstitial spaces, and these damages were attenuated by both combinations.

Conclusions: The antioxidants U-74389G and α -tocopherol can substantially protect animals from amiodarone-induced pulmonary fibrosis.

73. **Stavreva G**, Dancheva V, Popova Tz, Terziev L, Stoyanova A, Yordanov Y, Shopova V, Ivanov Y. Effect of prednisolone and imatinib mesylate on inflammation and fibrosis in amiodarone-induced pulmonary toxicity in rats. European Respiratory Society, Annual Congress, September 18-22, 2010, Barcelona, Spain. *European Respiratory Journal*. 2010;36(Suppl 54):223s. (IF 5.922; инд. IF 0.7403).

Abstract

The experimental model of amiodarone (AM)-induced lung toxicity is one of the relevant models to study idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). AM administered intratracheally, induces inflammatory response and activation of fibroblasts, and subsequent fibrosis. We tested the antiinflammatory and antifibrotic effect of prednisolone (PR) and imatinib mesylate (IM) against AM-induced pulmonary fibrosis in a rat model.

The study was carried out on 72 male Wistar rats weighing 220-250 g. The animals were divided into six treatment groups: control; treated intratracheally with AM; treated with AM and PR or IM from day 1 to day 10; treated with AM and PR or IM from day 10 to day 28. AM was instilled on days 0 and 2 (6.25 mg/kg with a 3.125 mg/ml water solution). PR (10 mg/kg) and IM (50 mg/kg) were given orally. Pulmonary fibrosis was assessed biochemically by measuring hydroxyproline (HP) and collagen (C) content in lung homogenate (LH) and histopathologically on 28 after AM administration.

AM resulted in significantly increased HP and C content in LH on day 28 in comparison with controls. The content of HP in animals, treated with AM+IM, given after day 10 (4.76 ± 0.36 mcg/ml LH) and AM+PR, given after day 1 (4.76 ± 0.36 mcg/ml LH) was decreased compared to AM alone (4.79 ± 0.18 mcg/ml LH) on day 28

($p < 0.05$). Intratracheal AM led to moderate interstitial and perivascular fibrosis, thickening of interstitial spaces and cellular infiltration; these damages were attenuated by above-mentioned dosing regimes.

The results obtained from our study showed that IM, given from day 10, attenuated fibrosis, whereas corticosteroid PR was effective during the inflammatory phase of the model.

74. Lazarov N, Itzev D, **Stavreva G**, Radomirov R. The role of some neurotransmitters in the recto-anal motility in a rat model. 3-rd international symposium of neurogastroenterology. 17-19.11.2011, Iasi, Romania. *Program of Neorogastro Humboldt Kolleg*. p. 11.

Abstract

In the present study we examined by histochemical and immunotechniques the presence and distribution of certain classical (ACh) and peptide transmitters as well as gaseous mediators (NO) in the recto-anal region and its reflex evacuator activity was physiologically assessed using an isolated rat recto-anal segment as an experimental model.

Electrical field stimulation applied to the anal canal or to the distal part of the rectum provoked tetrodotoxin (10^{-7} M)-sensitive descending contractions of the anal canal (5.3 ± 0.7 mN at frequency of 5 Hz). The balloon-induced distension of the distal rectum evoked descending responses of the anal canal consisting of a short contraction (1.50 ± 0.18 mN) followed by deep relaxation (3.12 ± 0.34 mN).

The partitioned organ bath method used in the study allowed for recording the different patterns of distension-induced motor reflex responses in the anal canal. The results also suggest that cholinergic excitatory ascending and descending pathways and NO-dependent inhibitory neurotransmission to rectal circular muscle and inhibitory descending to the internal anal sphincter and anal canal are involved in the reflex circuitry controlling the motor activity of the recto-anal region. It can be inferred that the physiological topography of the recto-anal descending motor reflex involves a topical distribution of longer excitatory cholinergic and non-cholinergic (peptidergic and nitrergic) pathways along the entire length of the rectum.

Key words: cholinergic ascending pathways, descending pathways, NO-dependent inhibitory neurotransmission

75. Radomirov R, **Stavreva G**. Locality-dependent modular motor responses in rat anorectum – cholinergic and nitrergic contribution, 6th European Congress of Pharmacology, EPHAR 2012; July 17th-20th, Granada, Spain. *Proceedings of the British Pharmacological Society* at http://www.bps.conference-services.net/resources/344/.../EPHAR2012_0855.pdf

Abstract

Objective: The role of local neuronal circuitry in the motor activity of rectum and anal sphincters is not fully understood. Small rings of circular muscle can contract independently and these rings and the associated enteric neurons can be regarded as functional modules.

Methods: Male Wistar rats weighing 250-280g ($n=38$) were sacrificed in the experimental programs. Electrical field stimulation (EFS, 0.8 ms, 40 V, 2, 5 or 10 Hz, 20 s), computerized mechanographic on-line setup and drugs were used to characterize the contribution of cholinergic and nitrergic neurotransmission systems to modular nerve networks in different regions of anorectum by evaluation of motor responses of isolated rings from circular muscle of rectum (proximal, middle, and distal part), internal anal sphincter, and anal canal in a rat experimental model.

Results: Twitch-like frequency-dependent contractions, more pronounced in distal rectal preparations (12.55 ± 0.66 mN, at 10-Hz EFS), characterized the modular motor responses of rectal circular muscle rings and anal canal ($4.64 \pm 0.51/2$ Hz; $7.84 \pm 0.78/5$ Hz; $9.27 \pm 0.93/10$ Hz; $n=13$; $p < 0.05$). The electrically-induced response of internal anal sphincter at a frequency of 2 Hz was a deep long-lasting relaxation (-3.57 ± 0.43 mN); at 5 Hz – less pronounced shorter relaxation; at 10 Hz – an initial short-lasting relaxation (-2.00 ± 0.31

mN) followed by a contraction (3.95 ± 0.28 mN). The electrically-evoked responses of anorectal preparations were tetrodotoxin ($0.1 \mu\text{M}$)-sensitive. In the presence of atropine ($0.3 \mu\text{M}$) the contractions of rectal rings decreased, the relaxation of internal anal sphincter increased and inhibition of the contractions of the anal canal were observed. During atropine treatment NG-nitro-L-arginine (0.5 mM) increased the contractile responses and suppressed the relaxations of the internal anal sphincter. L-arginine (0.5 mM) decreased the contractions and extended the relaxations of internal anal sphincter and anal canal.

Conclusion: The most expressed by amplitude contractile responses of the circular rings preparations from the distal rectum most probably demonstrate the higher potency of rectum to overcome the resistance of the contracted anal canal. The present results suggest that cholinergic and nitrgenic systems are involved unequally in modular nerve networks in the different regions of anorectum. Cholinergic neurotransmission contributes to excitatory modular nerve networks in the distal rectum, underlying the contractile potency in circular axis. Nitric oxide-dependent neurotransmission controls the relaxation ability of internal anal sphincter and anal canal. Cholinergic and nitrgenic transmissions are involved in integrative neuronal circuitry mediating the coordinated motor activity of rat anorectum.

76. **Stavreva G**, R Radomirov, K Marinov. Pharmacological aspects of electrically-induced descending motor responses of anal canal in a rat model. 32nd Balkan Medical Week, 21-23 September, 2012. Nis, Serbia. *Proceedings of Balkan Medical Union*; University of Nis, Serbia. P86.

Abstract

Aim: The involvement of cholinergic, nitrgenic, substance P-ergic, and P_2 -purinergic mechanisms in descending motor responses of the anal canal was studied in an isolated rat anorectum.

Methods: Electrical field stimulation (EFS, 0.8 ms , 40 V , 5 Hz), partitioned organ bat, computerized mechanographic on-line setup, and drugs were used to evaluate the responses of the anal canal. Immunohistochemical technique was used to study the distribution of ChAT, substance P, and ATP-synthase in neuronal structures of the myenteric plexus, and histochemical – of NADPH-diaphorase.

Results: EFS applied to the distal part of the rectum elicited tetrodotoxin (10^{-7} M)-sensitive local or descending contractions of the anal canal and the amplitude of local responses was higher ($14.9 \pm 1.35 \text{ mN}$) than the descending contractions ($5.3 \pm 0.7 \text{ mN}$, $p < 0.05$). In the presence of atropine ($3 \times 10^{-7} \text{ M}$) descending contraction of anal canal was suppressed and a relaxation revealed. During atropine treatment, spantide (10^{-7} M) lowered the contractile component of the descending response of anal canal. NG-nitro-L-arginine ($5 \times 10^{-4} \text{ M}$) enhanced the contraction, prevented the atropine-dependent relaxation. L-Arginine ($5 \times 10^{-4} \text{ M}$) suppressed the contraction and extended the relaxation. Cibacron blue increased contractile response ($1.28 \pm 0.20 \text{ mN}$) and inhibited relaxation ($-0.21 \pm 0.07 \text{ mN}$) without a statistically significant difference compared to descending nonadrenergic noncholinergic motor response. Suramin inhibited both contraction ($0.90 \pm 0.17 \text{ mN}$), and relaxation ($-0.42 \pm 0.12 \text{ mN}$). ChAT-, substance P-, ATP-synthase-positive nerve fibers and NADPH-diaphorase-positive perikarya and nerve fibers were observed in myenteric ganglia of the anal cana.

Conclusion: The results suggest complex interactions of cholinergic, nitrgenic, tachykininergic, and purinergic neurotransmitter systems in neuro-muscular communications in the rat anorectum.

Key words: rat anorectum, descending motor response, atropine; L-arginine; NG-nitro-L-arginine, ATP

НАУЧНАТА АКТИВНОСТ
НА Д-Р ГАЛЯ ЦВЕТАНОВА СТАВРЕВА-МАРИНОВА, ДМ

**Списък на резюмета от научни прояви в България, публикувани в
непълен размер и без книгопис в списания или сборници**

1. Марев Р, Герчева Л, Съловски П, Пандурска А, Рускова А, **Ставрева Г**, Пендичева Д. Влияние на ЕДТА върху хемопоеза на плъхове. Юбилейна научна сесия - 20 години ВМИ-Плевен, 20-22.X.1994 г., гр. Плевен. Сборник резюмета. стр.140.
2. Марев Р, Каменова А, Пендичева Д, **Ставрева Г**, Пандурска А. Медикаментозно обусловени промени в нивото на 2,3 дифосфоглицерата у плъхове 20 години ВМИ-Плевен, 20-22.X.1994 г., гр. Плевен. Сборник резюмета. стр.140.
3. Bocheva A, **Stavreva G**, Payranova T, Kazakov L. Comparative Study of Opioid Effects of Canavanin Analogues of Leu-Enkephalin and Dalargin. VI Congress of the Bulgarian Physiological Society. Basic Mechanisms of Regulation in the Organism under Normal and Pathologic Conditions. Sofia, June 8-9, 1995. *Acta Physiologica and Pharmacologica Bulgarica*. 1995;21(1-2):6.
4. **Ставрева Г**, Николова М, Пайпанова Т. Изследване на улцеропротективния ефект на даларгин и канаванин-даларгин върху експериментални стомашни язвени модели. IV Национален конгрес по фармакология, 9-11.X. 1997 г., София; П 161. Фармакотерапия. 1997;3(1-2):78.
5. **Ставрева Г**, Пайпанова Т, Илиев М. Изследване влиянието на даларгин и канаванин-даларгин върху експериментален модел на дуоденална язва. IV Национален конгрес по фармакология, 9-11.X. 1997 г., София; П 162. Фармакотерапия. 1997;3(1-2):79.
6. Пендичева Д, Пандурска А, **Ставрева Г**, Тодорова Я, Кръстева Г, Марев Р. Протективен ефект на моноамониева сол на глициризиновата киселина върху експериментална улцерогенеза. IV Национален конгрес по фармакология, 9-11.X. 1997 г., София; П 163. Фармакотерапия. 1997;3(1-2):79.
7. **Stavreva G**, Marinov A, Beshev L, Marev R. Pharmacoeconomic comperison in patients with deep vein thrombosis treated with Heparin and Phraxiparin. First joint symposium of the Bulgarian and German societies of Clinical pharmacology and Therapy, September 3-4, 1998, Plovdiv, Bulgaria. *Folia medica*. 1998;XXX(2A):78-79.
8. **Ставрева Г**, Каменова А. Изследване на ефекта на dalargin и canavanin-dalargin върху улцерогенезата, предизвикана от имобилизационен стрес /пилорна стеноза/ и стомашната киселинност. Юбилейна научна сесия - 25 години Медицински университет - Плевен, 9-11 декември 1999 г. Сборник резюмета, стр. 18.
9. **Stavreva G**, Marinov A, Pendicheva D. Pharmacoeconomic profile of therapy of peripheral obstructive arterial disease stage IIA-IIB - Национална конференция с международно участие с кръгла маса "От предклиничните изследвания до лекарствените продукти" - 26-27.X.2000 г., София. Фармация. 2000;XLVII(1 Supp. 1):58.
10. Pendicheva D, Pandurska A, **Stavreva G**, Slavcheva V, Tzvetcov N, Marev R, Krusteva G, Todorova J. Antifungal prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies - Fungolon vs. Diflucan. IIIrd International and IInd Bulgarian-German symposia of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1-3 November 2001, Sofia. Abstract book, P 36, p. 82.

11. **Stavreva G**, Beshev L, Marinov A. Wound infection in arterial reconstructions - perioperative antibiotic prophylaxis, efficacy and cost - IIIrd International and IInd Bulgarian-German symposia of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1-3 November 2001, Sofia. Abstract book, P 36, p. 83.
12. Пендичева Д, Славчева В, **Ставрева Г**, Пандурска А. Антимикотична профилактика при неутропенични пациенти с хематологични малигнени заболявания. Тринадесета асамблея на ИМАБ, гр. Варна – 28-31 май 2003 г. Програма, стр. 6.
13. Пендичева Д, **Ставрева Г**, Христова П. Избор на Р-лекарство от студенти – медици в V-ти курс. Научна конференция с международно участие, Стара Загора – 2004, 3-4 юни 2004 г. Програма, стр. 39-40.
14. **Ставрева Г**, Пендичева Д, Христова П. Аprobация на писмено представени казуси по клинична фармакология. Научна конференция с международно участие, гр. Стара Загора – 2004, 3-4 юни 2004 г. Програма, стр. 39.
15. Пандурска А, Михайлова М, Пендичева Д, **Ставрева Г**. Клинични и лабораторни доказателства за ефективността на хомеопатичните лекарства. Юбилейна научна конференция 30 години ВМИ-Плевен, 15-17.10.2004 г. Сборник резюмета, П6, стр. 48.
16. **Ставрева Г**, Пендичева Д, Пандурска А. Критерии ли са сурогат-крайни цели за реалния клиничен изход. Юбилейна научна конференция 30 години ВМИ-Плевен, 15-17.10.2004 г. Сборник резюмета, Д10, стр. 69.
17. Бешев Л, **Ставрева Г**, Маринов А. Ilomedin – приложение, резултати и рискове. Юбилейна научна конференция 30 години ВМИ-Плевен, 15-17.10.2004 г. Сборник резюмета, П1, стр. 135.
18. Пендичева Д., **Г. Ставрева**, А. Пандурска – Формира ли проблемно-базираното обучение комуникативни умения у студенти-медици V-ти курс при назначаване на рационална лекарствена терапия. Юбилейна научна конференция 20 години Педагогически факултет „Образованието в глобализация се свят“, Велико Търново, 15-16 октомври 2004 г.
19. **Ставрева Г.**, Д. Пендичева – Оценка на уменията на студентите за избор на рационална лекарствена терапия чрез тест, базиран на писмен клиничен случай. Юбилейна научна конференция 20 години Педагогически факултет „Образованието в глобализация се свят“, Велико Търново, 15-16 октомври 2004 г.
20. Pendicheva D, Duhlenki I, **Stavreva G**, Pandurska A. Solian and quality of life in schizophrenic patients. Fifth National Congress of Pharmacology and Toxicology, Sofia, 21-23 October 2004. Abstract book, P131, p 186.
21. **Stavreva G**, Pendicheva D, Hristova P. Case-based test assessment of student skills in rational drug selection. Fifth National Congress of Pharmacology and Toxicology, Sofia, 21-23 October 2004. Abstract book, P137, p 181.
22. **Ставрева Г**, Пендичева Д, Пандурска А. Сурогат-крайни цели като предиктори на клиничния изход. Научна конференция с международно участие, гр. Стара Загора, 2-3 юни 2005 г. Програма, стр. 28.
23. Пендичева Д, Духленски И, **Ставрева Г**, Пандурска А. Amisulpride – ефективност и качество на живот при лечение на пациенти с незадоволителен терапевтичен отговор на други антипсихотици. Научна конференция с международно участие, гр. Стара Загора – 2005, 2-3 юни 2005 г. Програма, стр. 25.
24. **Ставрева Г**, Пендичева Д, Христова П, Пандурска А, Марев Р, Кръстева Г. Нежелани лекарствени реакции, довели до хоспитализация – проспективен фармакоепидемиологичен

- анализ на 485 пациенти. Научна конференция с международно участие, гр. Стара Загора, 1-2 юни 2006 г. Програма, стр. 38.
25. **Ставрева Г**, Пендичева Д, Христова П, Пандурска А. Характеристика на нежелани лекарствени реакции, водещи до хоспитализация или проявени в хода на болнично лечение при пациенти в клиника по нефрология и хемодиализа, УМБАЛ – Плевен. Дни на общественото здраве, МУ – Плевен, ФОЗ, 5 – 7 октомври 2006 г. Програма, стр. 8.
 26. Данчева В, Шопова В, **Ставрева Г**, Стоянова А. Ефект на U-74389G върху маркери за цитотоксичност в бронхоалвеоларна лаважна течност на плъхове, третирани с блеомицин. Международна научна конференция на СУБ Стара Загора, 7-8 юни 2007 г.
 27. **Ставрева Г.**, А. Бочева, Е. Лакова, Е. Джамбазова, Х. Ночева, Р. Марев. Ефект на $[Cys(O_2NH_2)_2]$ -енкефалин върху антиноцицепцията, предизвикана от топлинен и имобилизационен стрес при плъхове. Международна научна конференция на СУБ Стара Загора, 7-8 юни 2007 г.
 28. Данчева В, Шопова В, **Ставрева Г**, Стоянова А. Влияне на U-74389G върху пневмотоксичния ефект на блеомицин в белодробен хомогенат на плъхове. Юбилейна научна конференция на Медицински Факултет, Тракийски Университет, 27-29 септември 2007 г. Програма, стр. 9
 29. **Ставрева Г**, Бочева А, Лакова Е, Джамбазова Е, Начева Х, Марев Р. Модулиращ ефект $[Cys(O_2NH_2)_2]$ -енкефалин върху стрес-индуцирана аналгезия, предизвикана от студов стрес при плъхове. Юбилейна научна конференция на Медицински Факултет, Тракийски Университет, 27-29 септември 2007 г. Програма, стр. 10.
 30. **Ставрева Г**, Пендичева Д, Пандурска А, Марев Р. Проучване на нежелани лекарствени реакции, предизвикани от антибактериални лекарства. Националната научна конференция с международно участие „Антимикробни и противопаразитни средства в хуманната и ветеринарната медицина. Лекарствена резистентност”, 8-10 ноември, 2007 г., Стара Загора, България.
 31. **Stavreva G**, Bocheva A, Lakova E, Dzambazova E, Marev R. Effects of Leu-Enkephalin Analogues containing Canavanine and cystein on immobilization stress-induced analgesia. IX Национален Конгрес на Българското Дружество по физиологични науки, 9-11 ноември, 2007 г. – Благоевград. Сборник резюмета, стр. 64.
 32. Tablov B, Tablov V, **Stavreva G**, Popov J, Konova E. Effect of parecoxib sodium and ketoprofen on immune response after abdominal hysterectomy. IV international symposium of clinical pharmacology and therapeutics, 25-16 October 2007, Sofia. Book of abstracts, p. 35.
 33. **Ставрева Г**, Шопова В, Стоянова А, Данчева В, Йорданов Й. Сравнение на два експериментални модела на амиодарон-индуцирана белодробна фиброза при плъхове, Международна научна конференция Стара Загора, 5-6 юни, 2008 год. Програма, стр. 54.
 34. Шопова В, **Ставрева Г**, Данчева В, Стоянова А. Ефект на алфа-токоферол върху маркери за пневмотоксичност в бронхоалвеоларна лаважна течност на плъхове, третирани с амиодарон, Международна научна конференция Стара Загора, 5-6 юни, 2008 год. Програма, стр. 54.
 35. Dancheva V, **Stavreva G**, Stoyanova A, Terziev L, Shopova V, Popovska S, Betova T. Effect of Mn(III)tetrakis(4-benzoic acid)porphyrin (MnTBAP) on paraquat-induced pulmonart fibrosis in rats. VI национален конгрес по фармакология, 1-4 октомври 2009, Варна. Autonomic & Autacid Pharmacology. 2010;30:8-9.
 36. **Ставрева Г**, Вълчева-Кузманова С, Данчева В, Терзиев Л, Стоянова А, Шопова В. Ефект на плодов сок от *Aronia melanocarpa* върху амиодарон-индуцирана белодробна фиброза при

- плъхове. Трети конгрес на Българско дружество по белодробни болести, 3-6 Юни 2010, Пловдив. Сборник резюмета. стр. 40.
37. Dancheva V, Shopova V, **Stavreva G**, Terziev L. Effect of Mn(III)tetrakis (4-benzoic acid) porphyrin (MnTBAP) on markers for antioxidant defense system and lipid peroxidation in rat lung homogenate after paraquat treatment. Third Congress of Clinical Toxicology. Varna, 30 September – 3 October 2010. Programme. P. 1.
38. Dancheva V, **Stavreva G**, Stoyanova A, Terziev L, Shopova V. Effect of Mn(III)tetrakis(4-benzoic acid)porphyrin (MnTBAP) on markers for cytotoxicity in rat bronchoalveolar lavage fluid after paraquat treatment. VI национален конгрес по фармакология, 1-4 октомври 2009, Варна. Autonomic & Autacoid Pharmacology. 2010;30:8.
39. **Stavreva G**, Dancheva V, Stoyanova A, Terziev L, Dimitrova A, Alexandrova M, Shopova V. Protective effects of 21-aminosteroid U-74389G against amiodarone-induced pneumotoxicity in rats. VI национален конгрес по фармакология, 1-4 октомври 2009, Варна. Autonomic & Autacoid Pharmacology. 2010;30:50.
40. Terziev L, Shopova V, Dancheva V, **Stavreva G**, Atanasova M, Lukanov Tz, Stoyanova A. Effect of L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid on markers for inflammation and lipid peroxidation in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) in mouse model of asthma. Юбилейна научна конференция с международно участие 'Здравеопазването през 21 век – Реалности и перспективи, МУ-Плевен, Факултет „Обществено здраве“, 30 септември – 2 октомври 2010, Плевен. J Biomed Clin Res. 2010;3(1, Suppl 1):108.
41. **Ставрева Г**, Радомиров Р. Модуларни и десцендентни рефлексни отговори на ректоанална област при плъх. Двадесет и първа международна научна конференция, СУБ, Стара Загора, 2-3 юни 2011. Програма, П 10, стр. 46.
42. **Ставрева Г**, Радомиров Р. Модуларни моторни отговори в ректална област на плъх – участие на холинергична и нитрергична невротрансмисия. Двадесет и първа международна научна конференция, СУБ, Стара Загора, 2-3 юни 2011. Програма, П 11, стр. 46.
43. Кръстева Г, Лакова Е, Пендичева Д, **Ставрева Г**. Интрацелуларната ренин-ангиотензинова система в сърцето – ново предизвикателство пред фармакотерапията. Двадесет и първа международна научна конференция, СУБ, Стара Загора, 2-3 юни 2011. Програма, П 15, стр. 46.
44. **Stavreva G**, Radomirov R. Cholinergic and nitregeric implications in modular nerve network of anal region, X Национален Конгрес по Физиология, Варна, 6-9 октомври, 2011 год. Scripta Scientifica Medica. 2011;43(3):237.