

**Списък на резюметата на отпечатаните в пълен
текст научни трудове
(публикации, монографии, учебници и др.)
на д-р Армине Вардани Григорян, дм**

1. **Григорян Армине Вардани.** Значение на някои костни биомаркери в патогенезата на остеопорозата при естрогенен дефицит. Монография. 2022. ISBN:978-954-756-308-7

д-р Армине Вардани
Григорян, дм

**Значение на някои костни
биомаркери в патогенезата на
остеопорозата при естрогенен
дефицит**

Катедра по
Физиология и патофизиология
Медицински университет - Плевен

Издателски център „МУ-Плевен“
2022

Значение на някои костни биомаркери в патогенезата на
остеопорозата при естрогенен дефицит

©Автор:

д-р Армине Вардани Григорян, дм

Рецензенти:

Проф. д-р Ирен Петкова Белчева, д.м.

Доц. д-р Камелия Жечкова Братоева, д.м.

Първо издание, Плевен, 2022

©Издател: Издателски център МУ-Плевен

Печат: "ЕА" АД, гр. Плевен

ISBN 978-954-756-308-7

Корица <https://images.app.goo.gl/kKcypKKEz23dWsw9>

Всички авторски права са запазени! Не се разрешава копиране,
възпроизвеждане, както и разпространение на книгата или части
от нея по какъвто и да е друг начин, без разрешение на автора.

2. **Grigoryan A.**, A. Dimitrova, K. Kostov, A. Ruseva, M. Atanasova, A. Blazhev, T. Betova, R. Trifonov. Changes of serum concentrations of alkaline phosphatase and metalloproteinase-9 in an ovariectomized wistar rat model of osteoporosis. *Journal of Biomedical and Clinical Research*, 2017; 10(1):32-35. ISSN:1313-9053
Web of Science



DOI: 10.1515/jbcr-2017-0006

J Biomed Clin Res Volume 10 Number 1, 2017

Original Articles

CHANGES OF SERUM CONCENTRATIONS OF ALKALINE PHOSPHATASE AND METALLOPROTEINASE-9 IN AN OVARIECTOMIZED WISTAR RAT MODEL OF OSTEOPOROSIS

Armine V. Grigoryan,
Aneliya A. Dimitrova,
Krasimir G. Kostov,
Adelaida L. Russeva¹,
Milena A. Atanasova²,
Alexander B. Blagev²,
Tatyana M. Betova³,
Radoslav G. Trifonov⁴

*Department of Pathological
Physiology,
Medical University – Pleven,
Bulgaria*

¹*Department of Clinical Laboratory,
Medical University – Pleven,
Bulgaria*

²*Department of Biology,
Medical University – Pleven,
Bulgaria*

³*Department of Patholoanatomy,
Medical University – Pleven,
Bulgaria*

⁴*Student of Medical University –
Pleven,
Bulgaria*

Corresponding Author:
Armine V. Grigoryan
Department of Pathological Physiology,
Medical University – Pleven
1, St. Kliment Ohridski Str.
Pleven, 5800
Bulgaria
e-mail: armine14@abv.bg

Received: May 29, 2017
Revision received: July 07, 2017
Accepted: November 02, 2017

Summary

Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by decreased bone mass, destruction of the microarchitectonics of bone structure and a high risk for fracture. One of the criteria for altered bone homeostasis includes the changes in serum levels of alkaline phosphatase (ALP) and the activity of matrix metalloproteinases (MMPs). The purpose of this study was to determine the serum concentrations of calcium (Ca^{2+}), phosphorus (P), magnesium (Mg^{2+}), alkaline phosphatase (ALP) and MMP-9 in ovariectomized rats. We used 35 female Wistar rats at reproductive age (2 months) divided into 2 groups: a control group (G1-SHAM) – 20 animals subjected to “false” ovariectomy and placebo-operation, and an ovariectomized group (G2-OVX) – 15 animals subjected to bilateral ovariectomy. Blood was collected from the abdominal aorta for testing levels of Ca^{2+} , P, Mg^{2+} , ALP and MMP-9. No statistically significant differences in serum concentrations of Ca^{2+} , P and Mg^{2+} were found between G2 and G1 ($p > 0.05$). The values of ALP and MMP-9 in rats of G2 were statistically significantly increased, as compared to G1 ($p < 0.05$). The serum activity of ALP, which is a marker for bone formation, was increased in OVX-induced osteoporosis. Elevated serum MMP-9 levels in G2 confirmed the hypothesis that it is a marker for osteoclast activity.

Key words: osteoporosis, MMP-9, ALP

Introduction

According to the WHO, osteoporosis is a progressive systemic disease of the bone tissue, characterized by decreased mass and deteriorated microarchitectonics of the bone, leading to increased bone fragility and risk of fractures [1].

There is a variety of causes of osteoporosis. It is estimated that 10% of the human skeleton is annually updated due to the controlled and regulated activity of osteoclasts (Oc) and osteoblasts (Ob) [2]. The pathological processes that disrupt the balance between the activity of these two cell groups lead to increased bone fragility and brittleness. During menopause or after ovariectomy the level of estrogens falls and this hormone deficiency contributes to the destruction of the bones by activating osteoclasts [3, 4] and increased expression of matrix metalloproteinases (MMPs) [5,

3. **Grigoryan A.**, A. Dimitrova, K. Kostov, A. Ruseva, M. Atanasova, A. Blazhev, T. Betova. Serum concentrations of metalloproteinases -9, -13 and TIMP-1 in an ovariectomized wistar rat model of osteoporosis. Archives of the Balkan Medical Union, 2017; 52(4):391-396; ISSN:1584-9244 **Scopus Q4 SJR₂₀₁₇ 0.19**

ORIGINAL STUDY

SERUM CONCENTRATIONS OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9, -13 AND TIMP-1 IN AN OVARIECTOMIZED WISTAR RAT MODEL OF OSTEOPOROSIS

Armine V. Grigoryan¹, Anelia A. Dimitrova², Krasimir G. Kostov³, Adelaida L. Ruseva², Milena A. Atanasova³, Alexander B. Blazhev³, Tatyana M. Betova⁴

¹ Department of Physiology and Pathophysiology, Medical University - Pleven, Bulgaria

² Department of Clinical Laboratory, Medical University - Pleven, Bulgaria

³ Department of Biology, Medical University - Pleven, Bulgaria

⁴ Department of Pathoanatomy, Medical University - Pleven, Bulgaria

ABSTRACT

Introduction. Osteoporosis is a disease characterized by decreased bone density and destruction of the microarchitectonics of the bone structure. This leads to increased bone fragility and risk of fracture particularly of the hip, spine, wrist and shoulder. Osteoporosis is known as „The Silent Epidemic of the Century“ because bone loss occurs without symptoms. Altered ovarian function is one of the most common causes of osteoporosis. Indicators for altered bone homeostasis are the changes in serum levels of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs).

Objective. The aim of current study was to determine the activity of alkaline phosphatase (ALP) and serum concentrations of MMP-9, MMP-13 and TIMP-1 in the ovariectomized rats.

Materials and Methods. An experiment was performed on 35 female Wistar rats at reproductive age - 2 months divided into 2 groups: group 1 (G1)-20 animals were sham-operated (sham) and group 2 (G2)-15 were ovariectomized (ovx).

RÉSUMÉ

Concentrations du sérum des métalloprotéinases matricielles-9, -13 et TIMP-1 dans un modèle d'ostéoporose à déficit ostrogénique d'un rat Wistar femelle

Introduction. L'ostéoporose est une maladie caractérisée par une diminution de la densité de la masse osseuse et la destruction de la micro-architecture de la structure osseuse. Cela conduit à une fragilité osseuse accrue et à un risque de fracture, en particulier de la hanche, de la colonne vertébrale, du poignet et de l'épaule. L'ostéoporose est connue comme «l'épidémie silencieuse du siècle» parce que la perte osseuse se produit sans symptômes. L'altération de la fonction ovarienne est l'une des causes les plus fréquentes de l'ostéoporose. Les indicateurs de l'altération de l'homéostasie osseuse sont les changements dans les taux sériques des métalloprotéinases matricielles (MMPs) et de leurs inhibiteurs tissulaires (TIMPs).

Objectifs. Le but de cette étude était de déterminer l'activité de la phosphatase alcaline (ALP) et

Corresponding author:

Armine Grigoryan
Department of „Physiology and Pathophysiology“, Medical University-Pleven
„Kilment Ohridski“ Str., № 1, 5800 Pleven, Bulgaria
e-mail: armine14@abv.bg; phone: 0886-31-99-33

4. **Grigoryan A., T. Betova, T. Dineva, S. Popovska, R. Trifonov, A. Dimitrova.** The role of sclerostin and PGC-1 alpha in the pathogenesis of osteoporosis. Archives of the Balkan Medical Union, 2020; 55(2):282-7; ISSN:1584-9244 **Scopus Q4 SJR 2019 0.22**

THE ROLE OF SCLEROSTIN AND PGC-1 ALPHA IN THE PATHOGENESIS OF OSTEOPOROSIS

Armine V. GRIGORYAN^{1,2*}, Tatyana M. BETOVA², Theresa B. DINEVA², Savelina L. POPOVSKA², Radoslav G. TRIFONOV², Aneliya A. DIMITROVA⁴

¹Department „Physiology and Pathophysiology“, Medical University-Pleven, Bulgaria

²Department „General and Clinical Pathology“, UMHAТ „Dr Georgi Stranski“-Pleven, Bulgaria

³Medical University-Pleven, Bulgaria

Received 06 Apr 2020, Accepted 05 May 2020

<https://doi.org/10.31688/ABMU.2020.55.2.11>

ABSTRACT

Introduction. Canonical Wnt signaling pathway regulates stromal stem cells (SSCs) differentiation and controls the balance between adipogenesis and osteogenesis. Estrogen deficiency affects Wnt signaling by altering the expression of sclerostin (SCL) and the peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator 1-α (PGC-1α) in the bone tissue.

The objective of the study was to monitor whether there is a feedback mechanism between SCL and PGC-1α and to determine the extent of the immunohistochemical staining of PGC-1α and SCL in bone tissue of estrogen deficiency-induced osteoporosis in female Wistar rats.

Materials and methods. An experiment was performed on 20 female Wistar rats at reproductive age (2 months), divided into 2 groups: in group 1 (G1) 10 animals were ovariectomized (ovx) and in group 2 (G2) 10 of the remaining were sham-operated (sham).

Results. We found that the PGC-1α in the bone marrow stromal cells was reduced in the group with osteoporosis (G1 - ovariectomized rats), compared to sham-operated control group G2 ($p < 0.05$). The SCL in osteocytes was increased in the group with

RÉSUMÉ

Le rôle de la sclérostine et du PGC-1 alpha dans la pathogenèse de l'ostéoporose

Introduction. La voie de signalisation canonique Wnt régule la différenciation des SSC et contrôle l'équilibre entre l'adipogenèse et l'ostéogenèse. La carence d'œstrogènes affecte la signalisation Wnt en modifiant l'expression de la sclérostine (SCL) et du peroxisome proliférateur-récepteur-coactivateur 1-α (PGC-1α) dans le tissu osseux.

Le but de l'étude était de surveiller s'il existe un mécanisme de rétroaction entre le SCL et le PGC-1α et de déterminer l'étendue de la coloration immunohistochimique du PGC-1α et du SCL dans le tissu osseux de l'ostéoporose induite par une carence en œstrogènes chez les rats Wistar femelles.

Matériel et méthodes. Une expérience a été réalisée sur 20 rats Wistar femelles en âge de procréer - 2 mois, divisés en 2 groupes: dans le groupe 1 (G1) 10 animaux ont été ovariectomisés (ovx) et dans le groupe 2 (G2) 10 des autres ont été simulés (sham).

Résultats. Nous avons constaté que le PGC-1α dans les cellules stromales de la moelle osseuse était réduit

* Address for correspondence:

Armine V. GRIGORYAN
Department of „Physiology and Pathophysiology“, Medical University-Pleven,
Bulgaria
Address: St. Kliment Ohridski Str.no.1, 5800 Pleven, Bulgaria
E-mail: amine14@abv.bg

5. Григорян А., А. Димитрова, Т. Бетова. Промени в експресията на склеростина в костната тъкан при овариектомирани плъхове порода Wistar. Медицински преглед, 2022; 58(2): 35-39; ISSN:1312-2193 **Web of Science**

ПРОМЕНИ В ЕКСПРЕСИЯТА НА СКЛЕРОСТИНА В КОСТНАТА ТЪКАН ПРИ ОВАРИЕКТОМИРАНИ ПЛЪХОВЕ ПОРОДА WISTAR

А. Григорян¹, Т. Бетова², А. Димитрова¹

¹Катедра „Физиология и патофизиология“, Медицински университет – Плевен
²Катедра „Обща и клинична патология“, Медицински университет – Плевен

CHANGES IN EXPRESSION OF SCLEROSTIN IN THE BONE TISSUE OF OVARECTOMIZED WISTAR RATS

A. Grigoryan¹, T. Betova², A. Dimitrova¹

¹Department „Physiology and Pathophysiology“, Medical University – Pleven
²Department „General and Clinical Pathology“, Medical University – Pleven

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p> <p>Abstract:</p>	<p>Склеростинът (SCL) е секреторен гликопротеин, който се експресира в костната тъкан от зрелите остеоцити. В патогенезата на постменопаузалната остеопороза SCL играе изключително важна роля. SCL чрез свързване с LRP 5/6 рецептори инхибира Wnt/β катенин сигналния път, в резултат на което диференциацията на остеобластите се потиска. В допълнение, склеростинът стимулира остеоластогенезата чрез увеличаване на RANKL експресията от съседни остеоцити. Целта на нашето проучване е да се изследва експресията на склеростина в костната тъкан при естрогенен дефицит. Използваме 20 женски плъха Wistar в репродуктивна възраст – 2 месеца. Животните бяха разделени на 2 групи: група 1 (G1) – 10 животни, подложени на овариектомия (OVX), и контролна група 2 (G2) – 10 фалшиво оперирани животни. Приложени са рутинни хистологични методи (хематоксилин/еозин, Van Gieson) и имунохистохимичен за определяне експресията на SCL. Установихме, че експресията на SCL в костната тъкан е увеличена при OVX животните в група G1 в сравнение с контролната група G2 (p < 0,05). Хистоморфологичният анализ на бедрената кост при OVX животните показва развитието на остеопороза с изразена остеоластна активност, с намалени участъци от минерализирана тъкан и мастна дегенерация на костния мозък. Склеростинът има антинаболен ефект върху костната тъкан. Той чрез потискане на каноничния сигналния път на Wnt намалява остеоластогенезата и стимулира остеоластната костна резорбция, като по този начин активно участва в патогенезата на постменопаузалната остеопороза.</p> <p>склеростин, естрогенен дефицит, остеопороза</p> <p>Д-р Армине Григорян, e-mail: armine14@abv.bg</p> <p>Sclerostin (SCL) is a secretory glycoprotein that is expressed in bone tissue by osteocytes. SCL plays an important role in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. Sclerostin by binding to the LRP 5/6 co-receptors counteracts signaling via the canonical beta-catenin-dependent Wnt pathway in osteoblasts and thereby inhibits bone formation. In addition, SCL acts on adjacent osteocytes, increasing RANKL expression and thereby stimulates osteoclastic bone resorption. The aim of our study was to investigate the expression of sclerostin in bone tissue at estrogen deficiency. For this purpose, we used 20 female Wistar rats of reproductive age – 2 months. The animals were divided into 2 groups: ovariectomized group (G1) – 10 animals subjected to bilateral ovariectomy (OVX) and control group (G2) – 10 animals subjected to „false“ ovariectomy. Routine histological methods (hematoxylin/eosin, Van Gieson) and immunohistochemistry were used in order to determine the expression of SCL. We found that the expression of SCL in bone tissue was increased in group G1 compared to control group G2 (p <0.05). Histomorphological</p>
--	--

6. **Grigoryan A., A. Blazhev, T. Betova, A. Dimitrova.** Changes in the serum levels of estradiol and in the expression of estrogen receptor alpha at the experimental model of osteoporosis. Archives of the Balkan Medical Union, 2022; 57(1):23-29; ISSN:1584-9244 **Scopus Q4 SJR** 2021 **0.125**

ORIGINAL PAPER

CHANGES IN THE SERUM LEVELS OF ESTRADIOL AND IN THE EXPRESSION OF ESTROGEN RECEPTOR ALPHA IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF OSTEOPOROSIS

Armine V. GRIGORYAN¹, Alexander B. BLAZHEV², Tatyana M. BETOVA³,
Aneliya A. DIMITROVA⁴

¹ Department of Physiology and Pathophysiology, Medical University – Pleven, Bulgaria

² Department of Anatomy, Histology, Cytology and Biology, Medical University – Pleven, Bulgaria

³ Department of Pathoanatomy, Medical University – Pleven, Bulgaria

Received 19 Nov 2021, Accepted 23 Dec 2022

<https://doi.org/10.31688/ABMU.2022.57.1.03>

ABSTRACT

Introduction. The decrease in serum estrogens concentration at menopause disrupts the metabolic balance and leads to visceral obesity, which causes an increase in serum estradiol levels, through aromatase activity. Also, estrogen deficiency is a reason for the development of osteoporosis.

The objective of the study was to investigate the serum estradiol levels and changes in bone alpha estrogen receptor expression in an experimental model of osteoporosis.

Materials and methods. The study included 20 female Wistar rats at a reproductive age of two months, divided into two groups: group 1 (G1) – 10 ovariectomized rats, and group 2 (G2) – 10 rats sham-operated. SPSS 20 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis of the results. For the immunohistochemical study, the nonparametric test – Mann Whitney was used, by comparing the median values. Data were presented as mean ± standard deviation, with $p < 0.05$ as the limit for statistical significance.

RÉSUMÉ

Modifications des niveaux sériques d'estradiol et de l'expression du récepteur alpha des œstrogènes dans un modèle expérimental d'ostéoporose

Introduction. La diminution de la concentration sérique en œstrogènes à la ménopause perturbe l'équilibre métabolique, conduisant à l'obésité viscérale, qui provoque une augmentation des taux sériques d'œstradiol, par l'activité de l'aromatase. La carence en œstrogènes est également une cause du développement de l'ostéoporose.

L'objectif de l'étude a été d'étudier les taux sériques d'œstradiol et les changements dans l'expression des récepteurs osseux des œstrogènes alpha dans un modèle expérimental d'ostéoporose.

Matériels et méthodes. Nous avons utilisé 20 rats Wistar, femelles, en âge de procréer, de deux mois, répartis en deux groupes : groupe 1 (G1) – 10 animaux ovariectomisés et groupe 2 (G2) – 10 animaux simulés. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS 20 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Pour l'étude immunohistochimique, nous

✉ Address for correspondence:

Armine V. GRIGORYAN
Department of Pathophysiology, Medical University – Pleven, Bulgaria
Address: 1 Kliment Ohridski Str., 5800 Pleven, Bulgaria
Email: amine_ph@abv.bg

7. **Grigoryan A., A. Dimitrova, T. Betova.** The role and relationship of endothelin-1 and matrix metalloproteinases-2 and -9 in the destabilization of atheromatous plaque. Archives of the Balkan Medical Union, 2022; 57(4):332-339; ISSN:1584-9244 **Scopus Q4 SJR₂₀₂₁ 0.125**

THE ROLE AND RELATIONSHIP OF ENDOTHELIN-1 AND MATRIX METALLOPROTEINASES-2 AND -9 IN THE DESTABILIZATION OF ATHEROMATOUS PLAQUE

Armine V. GRIGORYAN¹, Aneliya A. DIMITROVA², Tatyana M. BETOVA²

¹ Department of „Physiology and Pathophysiology“, Medical University-Pleven, Bulgaria

² Department of „Pathoanatomy“, Medical University-Pleven, Bulgaria

Received 05th Sept 2022, Accepted 18th Nov 2022

<https://doi.org/10.31688/ABMU.2022.57.4.01>

ABSTRACT

Introduction. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) have a crucial role in the pathogenesis of atherosclerosis, because they are responsible for the degradation of laminae elastica in the arteries and the formation of aneurysms. The MMP-2 is also liable for cleavage of a big endothelin-1 (ET-1), resulting in the release of the vasoactive ET-1 peptide responsible for vasoconstriction and smooth muscle proliferation, activating the process of athero- and thrombogenesis.

The objective of the study was to determine the distribution of ET-1, MMP-2, and MMP-9 in the vascular wall of abdominal aorta in dead patients, with and without atherosclerotic changes by immunohistochemical staining.

Material and methods. The 24 segments of human abdominal aortas collected at autopsy within five hours of death were used: group 1 (G1) included 20 atherosclerotic segments and group 2 (G2) included 4 non-atherosclerotic segments. G1 was further divided into two sub-groups: G1-A and G1-B. Group G1-A included plaques complicated with calcifications, erosions, hemorrhages, and group G1-B uncomplicated atheromatous plaques.

RÉSUMÉ

Le rôle et la relation de l'endothéline-1 et des métalloprotéinases matricielles-2 et -9 dans la destruction de la plaque athéromateuse chez les patients décédés de diverses maladies

Introduction. Les métalloprotéinases matricielles (MMP-2 et MMP-9) ont un rôle crucial dans la pathogenèse de l'athérosclérose car elles sont responsables de la dégradation des laminae elastica dans les artères et de la formation d'anévrismes. La MMP-2 est également responsable du clivage d'une grande endothéline-1 (ET-1), entraînant la libération du peptide vasoactif ET-1 responsable de la vasoconstriction, de la prolifération et de la migration des muscles lisses, activant le processus d'athéro- et la thrombogénèse.

L'objectif de notre étude vise à déterminer la distribution de ET-1, MMP-2 et MMP-9 dans la paroi vasculaire de l'aorte abdominale chez les patients décédés avec et sans modifications athérosclérotiques par coloration immunohistochimique.

Matériel et méthodes. Les 24 segments des aortes abdominales humaines prélevés à l'autopsie dans les 5 heures suivant le décès ont été utilisés : (G1) comprend 20 segments athérosclérotiques et (G2) contient

✉ Address for correspondence:

Armine V. GRIGORYAN
Department of Pathophysiology, Medical University-Pleven, Bulgaria
Address: 1 Kliment Ohridski Str., 5800 Pleven, Bulgaria
E-mail: amine_ph@abv.bg

8. Григорян А. Участието на wnt сигнализацията в патогенезата на остеопорозата. Български медицински журнал. Български медицински журнал, 2022; 1(16):30-35; ISSN:1313-1516 **Web of Science**

УЧАСТИЕТО НА WNT СИГНАЛИЗАЦИЯТА В ПАТОГЕНЕЗАТА НА ОСТЕОПОРОЗАТА

А. Григорян

Катедра „Физиология и патологична физиология“, Медицински университет – Плевен

THE INVOLVEMENT OF WNT SIGNALING IN THE PATHOGENESIS OF OSTEOPOROSIS

A. Grigoryan

Department of Physiology and Pathological Physiology, Medical University – Pleven

Резюме. Остеопорозата се характеризира с нарушаване процеса на костното ремоделиране, при което костната резорбция преобладава над костното формиране. Постменопаузалната остеопороза е една от най-често срещаните форми на първичната остеопороза. Каноничният Wnt сигнален път регулира диференциацията на мезенхимните стволови клетки и контролира баланса между адипогенезата и остеогенезата в костната тъкан. Естрогенният дефицит, особено до изразена мастна дегенерация на костния мозък, осъществява ефекта си чрез инхибирането на Wnt каноничния път. Съответно, прилагането на медикаменти, коригиращи Wnt сигнализацията, би било крачка напред за превенция срещу фрактури, най-вече за жени в менопаузата. Средствата, които стимулират сигнализацията по пътя на Wnt, са нова посока в анаболната терапия на остеопорозата.

Ключови думи: остеопороза, сигнален път Wnt/ β -катенин

Адрес за кореспонденция: Армине Вардани Григорян, Катедра „Физиология и патологична физиология“, Медицински университет, ул. „Климент Охридски“ 1, 5800 Плевен, e-mail: armine_ph@abv.bg

Abstract. Osteoporosis reflects a disruption in the process of bone remodeling, in which bone resorption predominates over bone formation. Postmenopausal osteoporosis is one of the most common forms of primary osteoporosis. The canonical Wnt signaling pathway regulates mesenchymal stem cell differentiation and controls the balance between adipogenesis and osteogenesis in bone tissue. Estrogen deficiency, leading to marked fatty degeneration of the bone marrow, exerts its effect by inhibiting the Wnt canonical pathway. Accordingly, the use of drugs that correct Wnt signaling would be a step forward in the prevention of fractures, especially for menopausal women. Drugs that stimulate Wnt signaling are a new direction in anabolic therapy for osteoporosis.

Key words: osteoporosis, Wnt/ β -catenin pathway

Address for correspondence: Armine Vardani Grigoryan, Department of Physiology and Pathological Physiology, Medical University, 1 Kliment Ohridski St, Bg – 5800 Plevan, e-mail: armine_ph@abv.bg

WNT СИГНАЛНИ ПЪТИЩА

Остеопорозата се характеризира с нарушаване процеса на костното ремоделиране, при което костната резорбция преобладава над костното формиране. Постменопаузалната остеопороза е една от най-често срещаните фор-

ми на първичната остеопороза [1]. Естрогенният дефицит нарушава Wnt/ β -катенин сигнален път, участващ в регулацията на клетъчния цикъл, както в целия организъм, така и в костната система. През последните години сигналният път на Wnt привлече вниманието във връзка с откриването на неговото влияние върху проце-

9. **Grigoryan A., T. Betova, A. Dimitrova.** Expressional changes of osteonectin and collagen type-1 in female Wistar rats with osteoporosis. *Journal of IMAB*, 2022; 28:43-46; ISSN:1312-773X **Web of Science Q4**

Supplement Journal of IMAB, 2022, Section Varia

Expressional Changes of Osteonectin and Collagen type-1 in Female Wistar Rats with Osteoporosis

Armine Grigoryan¹, Tatyana Betova², Aneliya Dimitrova¹
¹Department of „Physiology and Pathophysiology“, Medical University-Pleven, Bulgaria
²Department of „General and Clinical Pathology“, Medical University-Pleven, Bulgaria

Abstract

Purpose: Osteonectin (SPARC) is a multifunctional protein involved in the bone remodeling by regulating cell proliferation and cell-matrix interactions. In the bone tissue, osteonectin binds minerals and collagen, and presumably thus initiates mineralization. SPARC plays a key role in the regulation of bone remodeling and maintenance of bone mass by stimulating osteoblastic differentiation and suppressing adipogenesis. The aim of our study is to determine the changes in the expression of osteonectin and collagen type 1 (COL-1) in estrogen deficiency.

Materials and Methods: We used 20 female Wistar rats at a reproductive age - 2 months, divided into 2 groups: group 1 (G1) - 10 animals were ovariectomized and group 2 (G2) - 10 animals were sham-operated.

Results: We found that the SPARC and COL-1 in the bone trabeculae was reduced in the group with osteoporosis (G1 – ovariectomized rats), compared to the sham-operated control group (G2 (p<0.05). Histomorphological analysis of femur from G1 animals indicated reduced areas of mineralized tissue and bone marrow fatty degeneration.

Conclusions: The lack of estrogens blocks osteoblastic differentiation and proliferation, which reduces their secretory capabilities.

Keywords: estrogen deficiency, osteonectin, collagen type 1, osteoporosis.

Introduction: Osteonectin (SPARC) is a multifunctional protein involved in bone remodeling by regulating cell proliferation and cell-matrix interactions [1]. In the bone tissue, SPARC is localized near mineralized trabeculae and is present in greater amounts in immature bones than in mature ones. SPARC is expressed by active osteoblasts, osteoclasts, bone marrow progenitor cells, chondrocytes and also by other cell types present in mineralized tissues including endothelial cells and fibroblasts [2]. Research shows that in the bone tissue, osteonectin binds minerals and collagen and possibly thus initiates mineralization [3, 4]. SPARC plays a key role in the regulation of bone remodeling and maintenance of bone mass by stimulating osteoblastic differentiation and suppressing adipogenesis [5]. The aim of our study is to determine the changes in the expression of osteonectin and collagen type 1 (COL-1) in estrogen deficiency.

Materials and methods:The experimental study was approved by the Scientific Ethics Committee of Medical University-Pleven, Bulgaria (certificate no. 556/ 07.05.2019). The experiment was performed on 20 female Wistar rats at a reproductive age of two months, with an initial weight of 150±20 grams, which were divided into two groups: group 1 (G1) –10 animals with bilateral ovariectomy (ovx), and group 2 (G2) –10 animals sham-operated (SHAM). All rats grew in standard rules of work with laboratory animals adopted from Medical University-Pleven, Bulgaria. The animals were prepared for the experiment by acclimating to the conditions for one week prior to the experiment. They were accommodated in an air-conditioned room (relative humidity 45-65%) over a 12-hour light/dark cycle, at 22±2°C, with free access

10. Григорян А., А. Димитрова. Цитокини и естрогендефицитна остеопороза. Български медицински журнал, 2023; 17(1):39-43; ISSN:1313-1516 Web of Science

ЦИТОКИНИ И НИВО НА ЕСТРОГЕН ПРИ ОСТЕОПОРОЗА

А. Григорян, А. Димитрова

Катедра „Физиология и патологична физиология“, Медицински университет – Плевен

CYTOKINES AND ESTROGEN LEVELS IN OSTEOPOROSIS

A. Grigoryan, A. Dimitrova

Department of Physiology and Pathological Physiology, Medical University – Pleven

Резюме. Остеопорозата е прогресивно системно заболяване на костния скелет, което се характеризира с понижена маса и влошена микроархитектоника на костта, водещи до повишена чувливост на костите и увеличен риск от фрактури. Една от честите причини за остеопорозата е естрогенният дефицит. В патогенезата на естроген-дефицитната остеопороза активна роля играят различни видове цитокини. Те са вещества с плейотропен и многофакторен ефект и понякога техните биологични ефекти се припокриват. Цитокините въздействат върху остеокластната костна резорбция чрез аутокринен, паракринен или юкстакринен механизъм. Основните цитокини, които участват в костната обмяна, са: интерлекин-1 (IL-1), IL-6, IL-11, тумор-некротизиращ фактор (TNF- α и TNF- β), интерферон- γ (IFN- γ), рецепторен активатор на нуклеарния фактор κ B лиганд (RANKL), трансформиращ растежен фактор (TGF- α и TGF- β), макрофаз-колония стимулиращ фактор (M-CSF), съдов ендотелен растежен фактор (VEGF). Повечето от тях се секретират от имунни клетки и от клетки, предшественици на остеобластите или остеокластите.

Ключови думи: остеопороза, цитокини

Адрес за кореспонденция: Армине Вардан Григорян, Катедра „Физиология и патологична физиология“, Медицински университет – Плевен, ул. „Климент Охридски“ 1, 6800 Плевен, e-mail: armine_ph@abv.bg

Abstract. Osteoporosis is a progressive systemic disease of the bone skeleton, characterized by reduced mass and deteriorated bone microarchitecture, leading to increased bone fragility and increased risk of fractures. One of the common causes of osteoporosis is estrogen deficiency. Different types of cytokines play an active role in the pathogenesis of estrogen deficiency osteoporosis. They are substances with pleiotropic and multifactorial effects, and sometimes their biological effects overlap. Cytokines affect osteoclast bone resorption through an autocrine, paracrine, or juxtacrine mechanism. The main cytokines involved in bone turnover are interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-11, tumor necrosis factor (TNF- α) and TNF- β , interferon-gamma (IFN- γ), the receptor activator of the nuclear factor κ B ligand (RANKL), transforming growth factor (TGF- α) and TGF- β , macrophage-colony stimulating factor (M-CSF), vascular endothelial growth factor (VEGF). Most of them are secreted by immune cells and osteoblast or osteoclast precursor cells.

Key words: osteoporosis, cytokines

Address for correspondence: Armine Vardan Grigoryan, Department of Physiology and Pathological Physiology, Medical University Pleven, 1 Kliment Ohridski St, Bg – 6800 Pleven, e-mail: armine_ph@abv.bg

Остеопорозата е прогресивно системно заболяване на костния скелет, което се характеризира с понижена маса и влошена микроархитектоника на костта, водещи до повишена чувливост на костите и повишен риск от фрактури [1]. От болестта страдат и двата пола особено при наличие на хор-

монален дисбаланс, но повече се засягат жените в постменопаузата. Спадът във функцията на яйчниците в резултат на менопаузата намалява производството на естрогени и паралелно увеличава нивата на FSH. Това предизвиква значително стимулиране на костната резорбция и води до бърза

11. Ivanov I., **A. Grigoryan**, M. Velikov, M-T. Hristova, D. Nguen, H. Hitkova, M. Pogorelov, A. Dimitrova, D. Dimitrov. Anti-inflammatory activity of a cream containing snail mucus and caviar and quantitative evaluation of the CD68 expression in inflammatory cells at purulent wound. Journal of IMAB, 2022; 28:39-42; ISSN:1312-773X **Web of Science Q4**

Supplement Journal of IMAB, 2022, Section Varia

Anti-inflammatory activity of a cream containing snail mucus, caviar and quantitative evaluation of the CD68 expression in inflammatory cells at purulent wound

Ivan Ivanov,² Armine Grigoryan¹, Mikiya Velikov³, Maria-Teodora Hristova⁴, Dobromir Nguen⁵, Hristina Hitkova⁶, Maxim Pogorelov⁷, Aneliya Dimitrova¹, Dobromir Dimitrov²

¹Department of „General and Clinical Pathology“, Faculty Medicine, Medical University-Pleven, Bulgaria,

²Department Physiology and Pathophysiology, Faculty Medicine, Medical University Pleven, Bulgaria.

³Hospital „Virgin Mary“ Burgas, Bulgaria,

⁴Hospital „Nadezhda“ Sofia, Bulgaria,

⁵Department of Surgical Propaedeutics, Faculty Medicine, Medical University-Pleven, Bulgaria,

⁶Head of the Department of Microbiology, Virology and Medical Genetics, Faculty Medicine, Medical University-Pleven, Bulgaria

⁷Sumy State University, Faculty Medicine, Head of Science Center at Sumy State University, Sumy, Ukraine

Purpose: The search for new antiseptic preparations against resistant strains is a topical issue of modern medicine. The research conducted in recent years is aimed at the discovery of new antimicrobial substances, with natural genesis such as plant extracts, essential oils and antimicrobial peptides isolated from various animals. Caviar and mucus from a garden snail *Helix aspersa* are rich in allantoin, vitamins, minerals, glycolic acid, glycoproteins, essential amino acids, omega-6 and omega-9 fatty acids, which reduce inflammatory reactions and have a beneficial effect on the regeneration processes. The aim of the present study was to determine the potential effect of a cream containing caviar and mucus from the garden snail *Helix aspersa* on CD68 immune cell infiltration (macrophages) at experimental model of purulent acute wound in rats.

Materials and methods: A wound defect was modeled on 20 female rats weighing 120 g, on a template 1.0 × 1.5 cm and infected with bacteria *S. aureus*, *E. coli* and *P. aeruginosa* at a concentration of 5 × 10⁹ CFU / ml. for 72 hours. The treatment lasted 21 days with the use of the regenerating cream on Cantareus Total Recovery of „Kantareus R“ LTD (RC) in the following groups: Group 1 (G1) - 14 animals treated with RC and Group 2 (G2) - 6 animals, without treatment. Histological and immunohistochemical methods were used to assess the effect of the treatment, with a biopsy taken at days 3, 7, 14 and 21. CD68 expression was evaluated under a microscope.

Results: The results of the present study showed that the RC revealed moderate presence of CD68 positive immune cells (macrophages) in the wound healing.

Conclusions: According to the obtained results, we can suggest that RC can participate in wound healing. Although morphometrically and macroscopically, the preparation seemingly accelerated the process of tissue regeneration, it is not suitable for application on acute complicated surgical wounds.

Key words: *Helix aspersa*, Inflammation, Purulent Wound.

Introduction: The uncontrolled use of antibiotics led to the search for new alternative antiseptic preparations against resistant strains [1]. The caviar and mucus of a garden snail are rich in allantoin, vitamins, minerals, glycolic acid, glycoproteins, essential amino acids, omega-6 and omega-9 fatty acids, which reduce inflammatory reaction [2, 3]. A number of research teams have reported that the caviar and mucus of *Helix aspersa* have antimicrobial properties and beneficial effects in the regeneration processes [4]. Accordingly, the use of snails and products derived from snails would help in the treatment and prevention of dermatological inflammatory processes of different localization [5]. Wound healing is a dynamic process that is divided into three phases: inflammatory, proliferative and remodeling. Macrophages

12. Kostov K., A. Dimitrova, **A. Grigoryan**, S. Tisheva, A. Ruseva, M. Atanasova, K. Gospodinov, A. Blazhev. Changes in the serum levels of endothelin-1, matrix metalloproteinases-2, -9 and C-reactive protein in patients with mild and severe degree of arterial hypertension. *Comptes Rendus de l'Académie Bulgare des Sciences*, 2014; 67(3): 427-434; ISSN:2146-3123 **Scopus Q3 SJR** ₂₀₁₄ **0.205**, **Web of Science Q4 IF** ₂₀₁₃ **0.284**

Доклади на Българската академия на науките
Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences
Tome 67, No 3, 2014

MEDECINE
Pathophysiologie

**CHANGES IN THE SERUM LEVELS OF ENDOTHELIN-1,
MATRIX METALLOPROTEINASES-2, -9 AND C-REACTIVE
PROTEIN IN PATIENTS WITH MILD AND SEVERE
DEGREE OF ARTERIAL HYPERTENSION**

**Krasimir Kostov, Anelia Dimitrova, Armine Grigoryan,
Snejana Tisheva*, Adelaida Ruseva**, Milena Atanasova***,
Constantin Gospodinov*, Alexander Blazhev*****

(Submitted by Corresponding Member R. Radomirov on October 21, 2013)

Abstract

Haemodynamic stress in arterial hypertension leads to increased production of endothelin-1 (ET-1). Changes in the extracellular matrix are controlled largely by metalloproteinase-2 (MMP-2) and metalloproteinase-9 (MMP-9) which play an important role in vascular remodelling of hypertension. C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein which is synthesized by hepatocytes under the effect of interleukin-6 (IL-6) in inflammation.

The purpose of the study was to investigate the relationship of ET-1, MMP-2, MMP-9 and CRP with the degree of arterial hypertension and the systemic and vascular inflammatory response.

Three groups were formed: group I – 31 patients with mild hypertension (MH); group II – 29 patients with severe hypertension (SH); group III – 15 persons in a control group (CG). ET-1 was determined by ELISA kit of "Biomedika", MMP-2 and MMP-9 by ELISA kit of the "R&D Systems", and the CRP – through immunoturbidimetric method with monoclonal anti-CRP antibodies. The analysis used the statistical program STATGRAPHICS.

This study was supported by Grant No 1/2012 of the Medical University of Plovdiv.

13. Григорян А., К. Костов, А. Димитрова. Влияние на MMPs върху съдовата стена. Наука и Младост, 2012; 232-239; ISSN:1314-9229

ВЛИЯНИЕ НА MMPs ВЪРХУ СЪДОВАТА СТЕНА

Армине Григорян, Красимир Костов, Анелия Димитрова
Катедра „Физиология и патофизиология“, Факултет по медицина,
Медицински университет - Плевен

Матриксните металлопротеинази (MMPs) са увеличаваща се фамилия от Zn- и Ca-съдържащи ендонептидази със сходни функционални домейни и механизъм на действие свързан с разграждане компонентите на екстрацелуларния матрикс (ЕЦМ).

Свърхекспресията и повишената активност на MMPs, както и дисбаланса между MMPs и тъканните им инхибитори (TIMPs) се наблюдава при много физиологични и патологични промени, като органично развитие, зарастване на рани, възпаление, онкологични заболявания и атеросклероза (1).

Понастоящем са известни около 28 различни вида MMPs, класифицирани в групи според вида на протеолитичния субстрат, който те разграждат. Семейството на MMPs включва: колагенази (MMP-1,-8 и -13), желатинази (MMP-2 и -9), стромелизини (MMP-3,-10,-11), матрилизини (MMP-7 и -26), тил-мембранни MMPs (MMP-14,-15,-16,-17 и MMP-23,-24,-25), енамелизини (MMP-20), металоеластази (MMP-12) и други MMPs (MMP-19,-21,-27,-28) (2).

Всички MMPs имат сходна структура: про-пептид, каталитичен домейн и haemorexin като C-терминален домейн, който от своя страна е свързан с каталитичния домейн чрез гъвкава връзка. MMPs се секретират в латентни проформи, изискващи активация за превръщането им в активни ензими (3).

Регулацията на MMPs е изключително важна в здравата тъкан, тъй като след активирането им, могат напълно да разградят всички екстрацелуларни компоненти. Поради тази причина, дейността на тези ензими се намира под строг контрол, който се осъществява на три нива: транскрипция, активация и секреция на латентни проензими, и протеолитично инхибиране.

Транскрипция

Инициращи стимули за транскрипция се явяват различни цитокини и растежни фактори като: IL-1, PDGF (тромбоцитен растежен фактор) и TNF- α , докато други, като напр. TGF- β (трансформиращ растежен фактор- β), хепарин и кортикостероиди имат инхибиторен ефект. Много от тези цитокини и растежни фактори са важни медиатори,

14. Григорян А., К. Костов, А. Димитрова, Т. Бетова, М. Апостолова. Имунохистохимично изследване на експресията на ендотелин-1 в абдоминалната аорта при пациенти с атеросклероза. Наука и Младост, 2013; 41-45; ISSN:1314-9229

Имунохистохимично изследване на експресията на ендотелин-1 в абдоминалната аорта при пациенти с атеросклероза

Армине Григорян¹, Красимир Костов¹, Анелия Димитрова¹, Татяна Бетова²,
Маргарита Апостолова³

¹Катедра „Физиология и патофизиология“ – МУ Плевен

²Катедра „Обща и клинична патология“ – МУ Плевен

³Институт по молекулярна биология, Лаборатория по медико-биологични изследвания
БАН – София

Сектор „Патофизиология“

Катедра „Физиология и патофизиология“ – МУ Плевен

e-mail: armine14@abv.bg

Въведение

Атеросклерозата е мултифакторно заболяване засягащо големите и средни по размер артерии, което се изразява в локално отлагане на липиди в артериалната стена и формиране на плаки, прояви на исхемия и/или тъканна некроза в областта на засегнатите участъци (1). Най-различни етиологични фактори действат и увреждат интимата на съда, което става предпоставка за развитието на атеросклерозата. Съществена роля за атерогенезата се отдава на дислипидемията (2) и ендотелната дисфункция (3), като от значение е и оксидативния стрес на съдовата стена (4) и възпалението (5).

Ендотелин-1 (ЕТ-1) е съдов пептид с мощно вазоконстрикторно действие, който се продуцира основно от ендотелните, но също така и от гладкомускулните клетки (ГМК) на съдовата стена. Той се образува от неактивен предшественик означен като Big-ЕТ-1. Благодарение на специфична ендопептидаза препро-ЕТ-1 се превръща Big-ЕТ-1, а чрез ендотелин-конвертиращия ензим-1 (ECE-1), неактивния Big-ЕТ-1 се превръща в ЕТ-1 (6). Основни активатори за синтеза на ЕТ-1 в

организма се явяват хипоксията, хемодинамичния съдов стрес, ангиотензин II, катехоламини, тромбин, тромбоксан A₂, окислените липопротеини (Ox-LDL) и др. фактори (7). Всички те водят до ендотелна дисфункция и възпалителен отговор на съдовата стена, които се явяват основни причини за секрецията на ЕТ-1 (3).

Цел и задачи

Целта на нашето изследване е да се определи степента на имунохистохимичната експресия на ЕТ-1 в абдоминалната аорта при пациенти с и без атеросклероза и да се сравни експресията на ЕТ-1 при различните етапи на атеросклеротичното развитие.

Материали и методи

За едногодишен период са изследвани сегменти от 26 броя човешки абдоминални аорти на пациенти с различни заболявания взети при аутопсия до петия час след смъртта в Катедра „Обща и клинична патология“ – Медицински университет, Плевен. Приложени са рутинни хистологични методи (хематокси-

15. Григорян А., К. Костов, В. Дишева, А. Димитрова. Участие на матриксните металлопротеинази в патогенезата на остеопорозата. Наука и Младост, 2014; 51-56; ISSN:1314-9229

Участие на матриксните металлопротеинази в патогенезата на остеопорозата

А. Григорян¹, К. Костов¹, В. Дишева², А. Димитрова¹

¹Катедра „Физиология и патофизиология“, Факултет по медицина, Медицински университет – Плевен

²Студент 4 курс, Факултет по медицина, Медицински университет – Плевен

e-mail: *д-р Армине Григорян – armine14@abv.bg*

Остеопорозата е многофакторно заболяване, което засяга скелета и се характеризира с намаляване на костната маса, разрушаване на микроархитектониката на костната структура и повишен риск от фрактури (1). По данни на Световната здравна организация, около 70 милиона души по света имат остеопороза (1). Подобни данни за Европа сочат, че до 2040 година броят на пациентите ще се удвои (2). Едно от най-тежките усложнения на заболяването са фрактурите на бедрената кост и гръбначния стълб (3). Остеопорозата се нарежда на трето място сред неинфекциозните заболявания, след сърдечно-съдови заболявания и онкологични проблеми (4). Особено сериозен е проблемът в България. У нас всяка година се регистрират над 90 хил. случвания в резултат на остеопороза.

Основните хормони, които регулират костния метаболизъм са: паратхормон, калцитонин, витамин D₃, стероидни хормони, като естроген и тестостерон, растежен хормон, тироксин, кортизол, инсулин, инсулиноподобния растежен фактор (IGF-1) и др. Вродената липса или придобитният дефицит на всеки един от тези хормони може да доведе до загубата на костна структура, водеща до развитието на остеопороза (5).

Ключът към разбирането на патогенезата на остеопорозата е анализът на про-

цеса на костно ремоделиране. Във връзка с това са натрупани достатъчно данни за развитието на процесите на клетъчно и молекулярно ниво, но все още липсва цялостна информация за факторите, които регулират костно ремоделиране при хора (6).

Костната резорбция и формирането на кост са два взаимно балансиращи се процеса при здрави хора. Резорбцията от остеокластите е последвана от активиране на остеобластите и образуване на остеоид, който запълва кухините за период от около три месеца. Когато синтезът на матрицата е завършен, остеобластите се вграждат в нея и започват да функционират като остеоцити. Последните продължават да играят основна роля в иницирането на костното ремоделиране чрез предаване на сигнали към остеобластите и остеокластите върху костната повърхност (7). След 30-годишна възраст костната маса намалява, а след менопаузата загубата достига до 15%. В началото тя се дължи на повишена костна резорбция, а по-късно на потиснатата остеобластна активност. Като цяло естрогеният дефицит е един от основните фактори за развитието на остеопорозата (8), включително и при млади жени след овариектомия (9).

Последни проучвания показват, че в процесите на костното ремоделиране

16. Григорян А., К. Костов, А. Димитрова. Роля на матриксните металлопротеинази в процеса на костното ремоделиране при естрогенен дефицит. Science & Technologies, 2014; IV(1):171-175, ISSN:1314-4111

Science & Technologies

РОЛЯТА НА МАТРИКСНИТЕ МЕТАЛОПРОТЕИНАЗИ В ПРОЦЕСА НА КОСТНОТО РЕМОДЕЛИРАНЕ ПРИ ЕСТРОГЕНЕН ДЕФИЦИТ

Армине Григорян, Красимир Костов, Аелия Димитрова
*Катедра „Физиология и патофизиология“
МУ-Плевен, ул. „Климент Охридски“ № 1, 5800 Плевен, България
e-mail: armine14@abv.bg*

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN BONE REMODELING PROCESS WITH ESTROGEN DEFICIENCY

Armine Grigoryan, Krasimir Kostov, Aelia Dimitrova
*Department of „Physiology and Pathophysiology“
Medical University-Pleven, 1 „Kliment Ohridski“ Str., 5800 Pleven, Bulgaria
e-mail: armine14@abv.bg*

ABSTRACT

Osteoporosis is a multifactorial disease which affects the skeleton and is characterized by loss of bone mass, alterations of bone micro-architecture and increased fracture risk. The disease is prevalent among the adult population and in postmenopausal women. The causes of the development of osteoporosis are different. Overall estrogen deficiency is a major factor for the development of osteoporosis. Bone loss after ovariectomy or postmenopausal is associated with increased bone metabolism and rapid degradation of the bone matrix.

In the pathogenesis of osteoporosis participate mainly 2 type proteolytic enzymes-cathepsin K and matrix metalloproteinases (MMPs). MMPs are a growing family of endopeptidases with similar functional domains and mechanism of action related to the degradation of extracellular matrix components (ECM). MMPs are key mediators in the extracellular matrix remodeling, bone growth and osteoclastic bone resorption. Estrogen deficiency contributes to the imbalance in the action of MMPs and their tissue inhibitors directly affects the regulation of osteoclast activity, thus playing a leading role in the pathogenesis of osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Estrogen deficiency; Matrix metalloproteinases(MMPs).

Въведение

Остеопорозата е най-често срещаното, свързано с възрастта, скелетно нарушение, характеризизирано със загуба на костна маса, промени в костната микроархитектура водещи до лесна чулливост и чести фрактури. Годишната честота на възникване на счупвания на бедрените кости в света вследствие на остеопороза е 1,5 милиона и се очаква тя да бъде 2,6 милиона през 2025 г и 4,5 милиона през 2050 г. (12). Общият размер на разходите за грижи и лечение на остеопороза вследствие фрактури на бедрените кости и таза в Европа се оценява на приблизително € 55 милиарда. Общата стойност, въпреки всичко е трудно да се изчисли, защото тя включва лечението на пациента заедно с извънболничната медицинска помощ, загуба на работни дни, както и заплащане на асистенти за помощ в домашни условия и др. Особено сериозен е проблемът в България. Изследвания извършени в периода 2005-2011 г. са показали, че около 400 000 жени и 160 000 мъже над 50-годишна възраст са застрашени от развитие на остеопороза. У нас всяка година се регистрират над 90 хил. счупвания в резултат на остеопороза. Също е установено, че средно 4000 жени годишно чупят шийката на бедрена кост, като 800 от тях умират до една година след фрактурата (13).

Костната резорбция и формирането на костта са два взаимно балансиращи се процеса при здрави хора. Резорбцията от остеокластите (OCs) е последвана от активиране на остеобластите (OBs) и образуване на остеоид, който запълва кучините за период от около три

17. Григорян А., А. Димитрова, К. Костов. Остеопороза и хранителен режим. Науката за хранене пред нови възможности и предизвикателства, 2016; 126-128; ISBN:978-954-9336-40-5

126

ОСТЕОПОРОЗА И ХРАНИТЕЛЕН РЕЖИМ

А. Григорян, А. Димитрова, К. Костов
Катедра „Физиология и патофизиология“, Медицински университет – Плевен

OSTEOPOROSIS AND NUTRITION

A. Grigoryan, A. Dimitrova, K. Kostov
Department of „Physiology and Pathophysiology“, Medical University – Pleven

Резюме: Остеопорозата е прогресиращо метаболитно заболяване на скелета, което се характеризира с намаляване на костната маса, разрушаване на микроархитектониката на костната структура и повишен риск от фрактури. Заболяването е широко разпространено сред възрастното население, особено при жени в менопауза, но има и много случаи на по-ранни форми на остеопороза. Удължаването на средната продължителност на живота и застаряването на населението увеличават значимостта на това заболяване и броя на пострадали от остеопороза. Болестта заема трето място сред сърдечно-съдовите и онкологични заболявания. В началните етапи протичането на болестта е безсимптомно и поради тази причина остеопорозата е наречена „тихата епидемия на века“. Причините за развитието на остеопорозата са различни. Една от тях е неправилното хранене, което е корелируем рисков фактор в развитието на остеопорозата. Небалансираното и нездравословно хранене в детска и юношеска възраст е предпоставка за развитието на болестта в по-напреднал етап от живота. Включването в дневния порцион на фитоестрогени (съдържащи се в соята, редица зеленчуци, зърнени и бобови храни), калций съдържащи продукти и храни, богати на микроелементи и витамини (цинк, манган, магнезий, витамин D) при жени с естрогенен дефицит би намалило или отложило изявата на заболяването.

Abstract: Osteoporosis is a progressive metabolic disease of the skeleton that is characterized by loss of bone mass, destruction of bone micro-architecture and increased risk of fracture. The disease is a widespread among the adult population, especially in postmenopausal women, but there are many cases of earlier forms of osteoporosis. The extension of the average life expectancy and an aging population are increasing the importance of this disease and the number of affected by osteoporosis. Disease ranks third among cardiovascular and oncological diseases. In the initial stages course of the disease is asymptomatic and because of this reason osteoporosis is called "the silent epidemic of the century." The causes of the development of osteoporosis are different. One of them is malnutrition, which is a changeable risk factor in the development of osteoporosis. The unbalanced and unhealthy diets in childhood and adolescence is a prerequisite for the development of the disease in an advanced stage of life. Inclusion in the daily ration of phytoestrogens (contained in soybeans, some vegetables, grains and legumes), calcium-containing products and foods rich in vitamins and microelements (zinc, manganese, magnesium, vitamin D) in women with estrogen deficiency would reduce or postpone the manifestation of the disease.

Остеопорозата е прогресиращо метаболитно заболяване на скелета, което се характеризира с намаляване на костната маса, разрушаване на микроархитектониката на костната структура и води до повишен риск от фрактури (17).

В костната тъкан се извършва непрекъснат процес на ремоделиране при различни физиологични и патологични състояния. Нарушената регулация на този процес води до развитието на остеопороза. Заболяването намалява силата на костите и едновременно с това те губят мине-

ралното си съдържание, което променя скелетната структура. В резултат на това костите стават лесно чупливи, гръбначният стълб се превишава и се нарушава правилната стойка (21).

Съществуват три основни нефармакологични начини за превенция на остеопорозата: физически упражнения, подходящ хранителен режим и прием на хранителни добавки. Най-разумният подход е тези методи да се съчетават (1). При нужда може да се приложи и фармакологично лечение.

Много важно е редовното провеждане на опре-

18. Григорян А., Т. Бетова, К. Костов, А. Блажев, А. Димитрова. Матриксна металопроотеиназа-9 и остеопороза. ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, 2023; 1:41-51; ISSN:1310-8131

Оригинална статия

Матриксна металопроотеиназа-9 и остеопороза

Григорян, Армине В.¹, Бетова, Татяна М.², Димитрова, Анелия А.¹, Костов, Красимир Г.¹, Блажев, Александър Б.³

¹ Катедра Физиология и патофизиология, Медицински Университет, Плевен,

² Катедра Обща и клинична патология, Медицински Университет, Плевен,

³ Катедра Анатомия, хистология, цитология и биология, Медицински Университет, Плевен,

Адрес за кореспонденция:

Д-р Армине Григорян, дм,

Ул. „Св. Климент Охридски“ 1

5800 Плевен, България

e-mail: amine14@abv.bg

Постъпване: 30.11. 2022

Ревизиране: 26. 01. 2023

Приемане: 13. 02. 2023

Резюме

Въведение: Матриксните металопроотеинази (MMPs) представляват фамилия от цинк-зависими протеолитични ензими участващи в разграждането на компонентите на екстрацелуларния матрикс (ЕЦМ). Свържесекспресията и повишената активност на MMPs се наблюдава при много физиологични и патологични процеси, включително и при естрогендефицитна остеопороза. MMP-9 е една от двете описани човешки желатинази в семейството на MMPs, способни да разграждат протеолитично желатин (денатуриран колаген). В костната тъкан MMP-9 се експресира от хондроцити, остеокласти, остеобласти, остеоцити, мегакариоцити и клетките на костния мозък.

Цел: Целта на нашето проучване е да се изследва експресията на MMP-9 в костната тъкан и серумната ѝ концентрация при естрогенен дефицит, моделиран върху бели плъхове порода Вистар.

Материали и методи: Изследвахме 20 женски плъха, порода Вистар на възраст 8-9 месеца, разделени на 2 групи: Група 1 (G1) – 10 животни, подложени на овариектомия (OVX) и контролна Група 2 (G2) – 10 фалшиво оперирани (SHAM). Бяха използвани имунохемични и имунохистохимични методи за определяне на експресията на MMP-9 в костната тъкан и на серумната ѝ концентрация.

Резултати. Установихме, че експресията на MMP-9 в костната тъкан и серумната ѝ концентрация са значително по-високи в групата OVX с изявена остеопороза – G1, в сравнение с контролната фалшиво оперираната група G2-SHAM ($p < 0.05$).

Заклучение. На базата на нашите изследвания установихме, че MMP-9 е маркер за повишена остеокластна активност при липса на яйчникова функция. При продължителен естрогенен дефицит увеличената серумна концентрация на MMP-9 е свързана с увеличена експресия на ензима в костната тъкан, което води до загуба на костна минерална плътност (КМП). Следователно, наличието на повишени серумни нива на MMP-9, може да служи, като биомаркер за развитието на остеопорозата.

Ключови думи: остеопороза, имунохистохимия, MMP-9

19. Григорян А., А. Димитрова, Използване на охлюви *Helix aspersa* в медицината, козметиката и хранителната индустрия. Науката за хранене. Варна, 2023; ISBN:978-954-9336-40-5 * под печат (справка)

ИЗПОЛЗВАНЕ НА ОХЛЮВИ *HELIX ASPERSA* В МЕДИЦИНАТА,
КОЗМЕТИКАТА И ХРАНИТЕЛНАТА ИНДУСТРИЯ
Адриана Григорян, Ангелия Димитрова

Катедра „ Физиология и патофизиология“, Медицински Университет-Плевен

РЕЗЮМЕ

Отглеждането на охлюви е вълнуваща икономическа дейност с активно развитие в различни отрасли като земеделието, фармацевтичното и козметичното. Използването на продуктите получени от охлюви расте с всяка по-голяма година, водеща до създаване на фарми (селскостопанство) за отглеждане на суровинни охлюви. През последните години, в резултат на интензивна научна изследователска дейност, че продуктите получени от охлюви съдържат вещества и притежават физиологични свойства, оказващи благоприятен ефект върху човешкото здраве. *Helix aspersa* е изключително богат на витамини, аминокиселини, полезни вещества, цинк, натрий и желязо. Суровините получавани от *Helix aspersa* са: слю, тубера, месо и черупка. Те оказват благоприятно влияние и оказват благоприятно влияние върху процесите на регенерация, притежават антибактериално, антипулсусно и имуностимулиращо влияние. Съответно използването на суровини от охлюви е полезно при лечение и профилактика на редица заболявания като дерматологични, възпалителни и онкологични. Месото на охлюви *Helix aspersa* е висококалорично и съдържа голямо количество витамини при различни заболявания.

USE OF THE *HELIX ASPERSA* SNAILS IN MEDICINE,
COSMETICS AND FOOD INDUSTRY
Adriana Grigoryan, Angelia Dimitrova

Department of „Physiology and Pathophysiology“, Medical University of Plevan

Abstract

Snail farming is an emerging economic activity with increasing entry into various industries such as food, pharmaceutical and cosmetics. Interest in the snail products is growing with each passing year, leading to the establishment of farms (selkhoz) for breeding land snails. In recent years, as a result of intensive scientific research, it has been proven that products derived from snails contain substances and have physiological properties that have a beneficial effect on human health. *Helix aspersa* is especially rich in essential amino acids, useful fatty acids, vitamins and minerals. The main products of helixiculture are mucus, saliva, meat and shell. They reduce the inflammatory response and have a beneficial effect on the regeneration processes, have antibacterial, antipulsus and immunostimulatory effects. Accordingly, the use of raw materials from snails is useful in the treatment and prevention of a number of diseases such as dermatological, inflammatory and oncological. The meat of the *Helix aspersa* snail is low in calories and suitable for inclusion in diets for various diseases.

Българско дружество по хранене и диететика

Потвърждаваме, че доклад на тема „Използване на охлюви *Helix aspersa* в медицината, козметиката и хранителната индустрия“ с автори Адриана Григорян, Ангелия Димитрова е приет и одобрен за публикуване в Сборник Доклади от Организационния комитет на X конгрес по хранене и диететика, който се провежда от 26 до 29 май 2022 год. в РК „Св. Св. Константин и Елена“ - МДУ „Ф.Ж.Корн“, гр. Варна.

Уважаеми колеги,

Потвърждаваме, че доклад на тема „Използване на охлюви *Helix aspersa* в медицината, козметиката и хранителната индустрия“ с автори Адриана Григорян, Ангелия Димитрова е приет и одобрен за публикуване в Сборник Доклади от Организационния комитет на X конгрес по хранене и диететика, който се провежда от 26 до 29 май 2022 год. в РК „Св. Св. Константин и Елена“ - МДУ „Ф.Ж.Корн“, гр. Варна.

Президента на БДХД

проф. д-р Божидар Попов, д-мк

20. Костов К., А. Григорян, А. Димитрова. Ендотелини и артериална хипертензия. Наука и Младост, 2012; 223-231; ISSN: 1314-9229

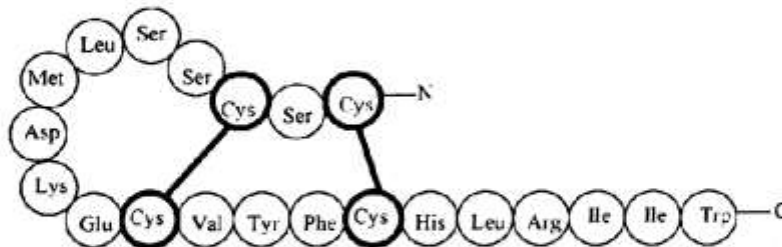
ЕНДОТЕЛИНИ И АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЯ

Красимир Костов, Армине Григорян, Анелия Димитрова
Катедра „Физиология и патофизиология“,
Факултет по медицина, Медицински университет - Плевен

I. Ендотелини и техните патофизиологични ефекти върху различните органи и системи.

I. Ендотелини.

През 1985 г. Hikey и сътр. публикуват доклад, който описва съществуването на ендотелен контрактилен фактор. Впоследствие Masashi Yanagisawa и Hiroki Kurihara, заедно със Sadao Kimura и Katsutoshi Goto, започват работа по изолирането на това вещество. През 1988 г. този фактор е успешно пречистен и идентифициран, като нов пептид означен с наименованието - ЕНДОТЕЛИН, поради ендотелния си произход. (1, 2)



Фиг. 1. Структура на ET-1

ET-1 съдържа 21 АК и 2 дисулфидни връзки Cys1-Cys15 и Cys3-Cys11, както и хидрофобен С-терминал Trp 21.

Семейството на ендотелините включва три изоформи, които се означават като ET-1, ET-2, ET-3, състоят се от 21 аминокиселини и съдържат по две дисулфидни връзки в молекулата си (фиг. 1) ET-1 е с молекулно тегло 2492 D и се кодира от ген, който се намира в хромозома 6. Кодираният ген на ET-2 се намира в хромозома 1. ET-2 съдържа две замествания на АК и има 90% хомоложни последователности с ET-1. Кодираният ген на ET-3 се намира в хромозома 20. ET-3 съдържа шест замествания на АК и има 71% хомоложни последователности с ET-1 и ET-2.

Най-важно значение от трите ендотелини пептида има ET-1. (3, 4)

Ендотелин-1 е най-мощният вазоконстриктор открит досега. Неговото действие е от 30 до 50 пъти по-силно от това на норадrenalина и ангиотензин II (АПН) (5). Генерира се

21. Костов К., А. Григорян, А. Димитрова, С. Тишева, А. Русева, М. Атанасова, К. Господинов, А. Блажев. Ендотелин-1 и матриксни металлопротеинази-2 и 9 при пациенти с различна степен на артериална хипертензия. Наука и Младост, 2013; 85-90; ISSN:1314-9229

Ендотелин-1 и матриксни металлопротеинази-2 и 9 при пациенти с различна степен на артериална хипертензия

К. Костов¹, А. Григорян¹, А. Димитрова¹, С. Тишева², А. Русева³, М. Атанасова⁴, К. Господинов⁴, А. Блажев⁴

¹Катедра „Физиология и патофизиология“, Сектор „Патофизиология“

²Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“, Клиника по „Кардиология“

³Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“, ЦКЛ

⁴Катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология“, Сектор „Биология“
Медицински университет – Плевен

e-mail: dr.krasi_kostov@abv.bg

Въведение

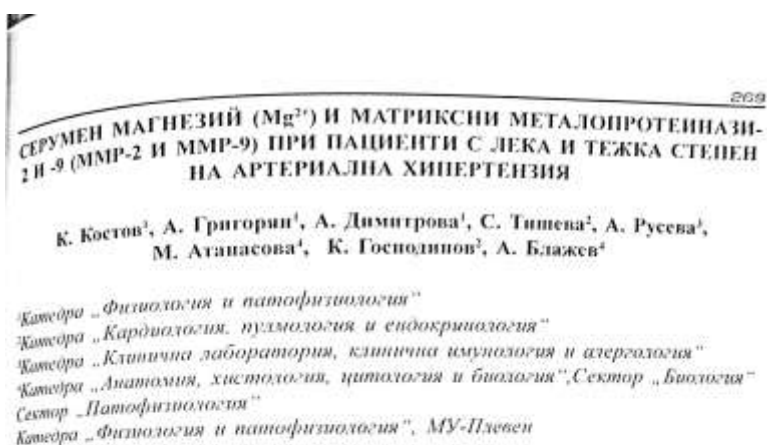
Хипертонията е многофакторно заболяване, което е свързано с патологични промени в нервните, бъбречните, хормоналните и съдовите механизми за контрол на кръвното налягане. Най-важната регулация се осъществява на нивото на ендотела чрез отделяне на вазодилаторни (азотен оксид – NO, простаглицин – PGI₂, endothelium-derived hyperpolarizing factor – EDHF) и вазоконстрикторни вещества, като: ендотелин-1 (ET-1), тромбоксан A₂ (TxA₂), ангиотензин II (AT II). Нарушеният баланс между тях, води до трайно повишаване на съдовия тонус и структурни промени в съдовата стена (1).

Хемодинамичният стрес води до повишена продукция на ET-1, който е един от най-силните открити до момента вазоконстриктори. Неговото действие е от 30 до 50 пъти по-силно от това на норадrenalина и AT II (2) и между 8-110 пъти по-слабо от това на уротензин II (U-II) (3, 4). Генерира се основно от ендотелните клетки. Концентрациите на ET-1 в съдовата стена са над 100 пъти по-високи от циркулиращите му плазмени нива. Така ET-1 действа основно като автокринен / паракринен пептид, а не

като циркулиращ хормон (5). Освен в ендотела, ET-1 се произвежда в сърцето, бъбречите, надбъбречната жлеза, задния дял на хипофизата и ЦНС, макар и в изключително ниски концентрации (6).

ET-1 взаимодейства с два типа ендотелинови рецептори: ETA и ETB. Те представляват G-protein свързани трансмембранны белтъци. Въз основа на своите in vivo фармакологични ефекти, ETB-рецепторите се класифицират в два подтипа – ETB1 и ETB2. ETA-рецепторите се експресират предимно в съдовите гладкомускулни клетки и кардиомиоцитите. Ефектите свързани с ETA-рецептора водят до засилен Ca²⁺ мобилизация в гладкомускулните клетки на съдовете и вазоконстрикция. ETB-рецепторите се експресират предимно върху съдовите ендотелни клетки. ETB-рецепторната стимулация и по-специално тази на ETB1 – рецептора, активира сигнални пътища, които водят до освобождаване на релаксиращи фактори като NO, PGI₂ и EDHF (1,2). ETB2 – свързаният отговор е вазоконстрикция, подобно на действието на ETA рецептора. През последните години се натрупаха и неопровержими доказателс-

22. Костов К., А. Григорян, А. Димитрова, С. Тишева, А. Русева, М. Атанасова, К. Господинов, А. Блажев. Серумен магнезий (Mg^{2+}) и матриксни металлопротеинази-2 и -9 (MMP-2 и MMP-9) при пациенти с лека и тежка степен на артериална хипертензия. Сборник от XII-та национална научна сесия за студенти и преподаватели, октомври МУ- Плевен, 2014; 269-276; ISBN:987-954-756-150-2



Резюме

Въведение: Магнезият е естествен антагонист на йоните на калция. Той модулира съдовия тонус и реактивност чрез промяна на отговорите към редица вазоконстрикторни и вазодилаторни агенти. В сърдечно-съдовата система промените на екстрацелуларния матрикс се контролират от MMPs и техните тъканни инхибитори- TIMPs. MMP-2, MMP-9 и TIMP-1 играят важна роля за съдовото ремоделиране при хипертензия.

Цел: Настоящото изследване има за цел да проучи серумните концентрации на Mg^{2+} , MMP-2 и MMP-9 при пациенти с различна степен на артериална хипертензия.

Методи: Сформирани бяха три групи: I група- 31 пациента с лека хипертензия (ЛХ); II група- 29 пациента с тежка хипертензия (ТХ); III група- 15 здрави лица, контролна група (КГ). MMP-2 и MMP-9 са определени чрез ELISA kit на „R&D Systems“, а серумният Mg^{2+} - чрез количествен колориметричен метод. За анализите е използвана статистическа програма STATGRAPHICS.

Резултати: Установи се, че съществуват статистически значими разлики в серумните концентрации на Mg^{2+} (mmol/l), между ЛХ спрямо КГ ($p=0,0145$) и между ЛХ спрямо ТХ ($p=0,0187$). Има също статистически значими разлики между концентрациите на MMP-9 (ng/ml) при ТХ спрямо КГ ($p=0,0010$), както и между ЛХ спрямо ТХ ($p=0,0006$). Съществува обратна корелационна зависимост между нивата на серумния Mg^{2+} и MMP-2 в групата с ТХ ($p= 0,0340$).

Обсъждане: Серумните концентрации на Mg^{2+} са по-високи при пациентите с ЛХ и ТХ в сравнение с КГ. Нивата на MMP-9 намаляват с нарастване степента на хипертензията в следния порядък: КГ>ЛХ>>ТХ, като при ТХ те са понижени почти двукратно в сравнение с КГ. MMP-2 не показва специфични промени при различните степени на хипертензия.

Ключови думи: артериална хипертензия, магнезий, металопротеинази -2 и -9

Въведение. Магнезият е вторият най-разпространен вътреклетъчен катион в организма и е кофактор в над 300 ензимни реакции. Участва в множество процеси

23. Костов К., А. Димитрова, С. Тишева, А. Русева, М. Атанасова, А. Блажев, А. Григорян, К. Господинов. Роля на магнезия в патогенезата на артериалната хипертензия. Наука и Младост, 2014; 114-120; ISSN:1314-9229

Роля на магнезия в патогенезата на артериалната хипертензия

Красимир Костов¹, Анелия Димитрова¹, Снежана Тишева², Аделаида Русева³, Милена Атанасова⁴, Александър Блажев⁴, Армине Григорян¹, Константин Господинов²

¹Катедра „Физиология и патофизиология“, Сектор „Патофизиология“

²Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“, Клиника по кардиология

³Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“, ЦКЛ

⁴Катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология“, Сектор „Биология“
Медицински университет – Плевен

e-mail: *dr.p.Красимир Костов – dr.krasi_kostov@abv.bg*

Въведение

Магнезият (Mg^{2+}) е вторият най-разпространен вътреклетъчен катион и е кофактор в над 300 ензимни реакции. Участва в множество процеси регулиращи сърдечно-съдовата функция (1,2). При нормални физиологични условия нивата на Mg^{2+} в серума се поддържат в границите на тесен референтен диапазон – 0,7 до 1,1 mmol/l, което се осъществява чрез строг контрол върху стомашно-чревната абсорбция и бъбречната му секреция (1). Малки промени в екстрацелуларната и интрацелуларната Mg^{2+} концентрация може да имат значителен ефект върху съдовия тонус, еластичност и растеж (3). Магнезиевият транспорт се осъществява чрез два основни механизма – трансцелуларен и парацелуларен (4). Трансцелуларният транспорт включва инфлуксни и ефлуксни транспортни системи. Mg^{2+} инфлукс се контролира от редица транспортери, като *Mrs2p*, *SLC41A1*, *ACDP2*, *Mag T1*, както и от специализирани катнионни канали – *TRPM6* и *TRPM7* (*transient receptor potential melastatin -6 и -7 cation channels*) (5). *TRPM6* се експресира главно в бъбреците и щекума, където регулира Mg^{2+} реабсорбция. *TRPM7* се ек-

спресира повсеместно и неговата липса е летална (1). Mg^{2+} ефлукс се осъществява чрез Na^{+} -зависими и Na^{+} -независими пътища (5). В Mg^{2+} транспорт участват и Na^{+}/Mg^{2+} и Mg^{2+}/Ca^{2+} помпа (1). Парацелуларният транспорт на Mg^{2+} е пасивен процес, който се осъществява през плътните междуклетъчни контакти на епителните клетки в интестиналния тракт и бъбреците. Той зависи от специални структурни белтъци – клаудини. Чревното усвояване на Mg^{2+} е свързано с относително ниската експресия на „затягащи“ клаудини 1, 3, 4, 5 и 8. В бъбреците парацелуларния Mg^{2+} транспорт зависи основно от клаудини 16 (*paracellin-1*) и 19 (4).

Промените в нивата на Mg^{2+} могат да допринесат за патофизиологията на хипертензията (3). Mg^{2+} играе важна роля в регулацията на артериалното налягане, като модулира съдовия тонус и реактивност (6) чрез различни механизми:

1) Нарушенията на Mg^{2+} транспорт могат да предразполагат към развитие на хипертензия и последващи сърдечно-съдови заболявания (5). Макар и оскъдни, данните докладвани до момента показват потенциалната регулаторна роля

24. Костов К., А. Димитрова, **А. Григорян**, С. Тишева, А. Русева, М. Атанасова, К. Господинов, А. Блажев. Промени в серумните концентрации на ендотелин-1 (ЕТ-1) и С-реактивния протеин (CRP) при пациенти с лека и тежка степен на артериална хипертензия. Сборник от XII-та национална научна сесия за студенти и преподаватели, октомври МУ- Плевен, 2014; 264-268; ISBN:987-954-756-150-2

264

ПРОМЕНИ В СЕРУМНИТЕ КОНЦЕНТРАЦИИ НА ЕНДОТЕЛИН-1 (ЕТ-1) И С- РЕАКТИВНИЯ ПРОТЕИН ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЛЕКА И ТЕЖКА СТЕПЕН НА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЯ

К. Костов¹, А. Димитрова¹, А. Григорян¹, С. Тишева², А. Русева³, М. Атанасова⁴, К. Господинов², А. Блажев⁴

¹Катедра „Физиология и патофизиология“

²Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“

³Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“

⁴Катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология“, Сектор „Биология“

Сектор „Патофизиология“

Катедра „Физиология и патофизиология“, МУ-Плевен

Резюме

Въведение: Хемодинамичният стрес при артериална хипертензия води до повишена продукция на ендотелин-1, който е един от най-силните открити до момента вазоконстриктори. С-реактивният протеин е острофазов белтък, който се синтезира от хепатоцитите под въздействието на интерлевкин-6 (IL-6), интерлевкин-1 β (IL-1 β) и тумор некротизиращ фактор- α (TNF- α) при възпаление.

Цел: Настоящото изследване има за цел да проучи връзката на ЕТ-1 и CRP със степента на артериалната хипертензия и възпалителния системен и съдов отговор.

Методи: Сформирани бяха три групи: I група- 31 пациента с лека хипертензия- ЛХ (АН е"140/90 и д"160/100); II група- 29 пациента с тежка хипертензия- ТХ (АН е"160/100); III група-15 лица, контролна група- КГ (АН е"120/80 и д"130/85). ЕТ-1 е определен чрез ELISA kit на „Biomedika“, а CRP- чрез имунотурбидиметричен метод с латексови частици покрити с моноклонални анти-CRP антитела. За анализите е използвана статистическа програма STATGRAPHICS.

Резултати и обсъждане: Експерименталните данни от изследването показват, че серумните нива на ЕТ-1 са повишени при артериалната хипертензия ($p<0,05$), което доказва ролята му в патогенезата на заболяването. Стойностите на ЕТ-1 в групата с ЛХ са по-високи от тези при ТХ, което показва, че ЕТ-1 играе основна роля за хипертензивното състояние още в началните етапи, преди да са настъпили процесите на стабилно съдово ремоделиране. Средните концентрации на CRP при ЛХ и ТХ са значително повишени, което потвърждава патогенетичната връзка на артериалната хипертензия със системното и съдово възпаление. Те са по-високи при пациентите с ЛХ в сравнение с КГ ($p<0,05$) и тези с ТХ, което показва, че възпалителният процес е доминиращ в ранните етапи на хипертоничната болест.

Ключови думи: артериална хипертензия, ендотелин-1, С-реактивен протеин

Въведение. Хипертонията е многофакторно заболяване, което е свързано с патологични промени в нервните, бъбречните, хормоналните и съдовите механизми за контрол на кръвното налягане. Най-важната регулация се осъществява на ниво

25. Костов К., А. Димитрова, А. Григорян, А. Блажев, М. Атанасова, С. Тишева, А. Русева, И. Цинликов. Ендотелин-1 при пациенти с артериална хипертензия и захарен диабет тип 2. Science and Technologies, 2014; 4(1): 420-424; ISSN:1314-4111

Science & Technologies

ЕНДОТЕЛИН-1 ПРИ ПАЦИЕНТИ С АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТЕНЗИЯ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

Красимир Костов¹, Аелия Димитрова¹, Свежана Тишева², Александър Блажев³, Милена Атанасова³, Аделаида Русева⁴, Иван Цинликов⁵, Армине Григорян¹

¹Катедра „Физиология и патофизиология“,

²Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“,

³Катедра „Анатомия, хистология, цитология и биология“,

⁴Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“,

⁵Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“

МУ-Плевен, ул. „Климент Охридски“ №1, 5800 Плевен, България

e-mail: dr.krasi_kostov@abv.bg

ENDOTHELIN-1 IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Krasimir Kostov¹, Anelia Dimitrova¹, Svejana Tisheva², Aleksander Blazhev³, Milena Atanasova³, Adelaida Ruseva⁴, Ivan Tsinlikov⁵, Armine Grigoryan¹

¹Department of "Physiology and Pathophysiology",

²Department of "Cardiology, Pulmonology and Endocrinology",

³Department of "Anatomy, Histology, Cytology and Biology",

⁴Department of "Clinical Laboratory, Clinical Immunology and Allergology",

⁵Department of "Propaedeutics of Internal diseases"

Medical University of Plevan, 1 "Kliment Ohridski" Str., 5800 Plevan, Bulgaria

e-mail: dr.krasi_kostov@abv.bg

ABSTRACT

The role of endothelin-1 (ET-1) in arterial hypertension has been established through measurement of its serum levels. Although some studies have demonstrated an increase of ET-1 in hypertensive patients, others show normal or lightly elevated levels. In patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), the disease is often combined with arterial hypertension, which leads to a more severe complications of diabetes. ET-1, which is a powerful vasoconstrictor with proliferative, profibrotic and proinflammatory properties, may contribute through various mechanisms to the development of diabetic vascular diseases and hypertension. Furthermore ET-1 causes a reduction in insulin sensitivity and may so participate in the development of the metabolic syndrome. The objective of the study was to compare the serum concentrations of ET-1 in patients with mild and severe degree of arterial hypertension with and without T2DM with those of normotensive individuals without DM. The survey results show that in patients with arterial hypertension with and without T2DM, the levels of ET-1 are higher than those of the control group. The average levels of ET-1 in patients with arterial hypertension with T2DM are significantly increased compared with those in patients with arterial hypertension without DM.

Key words: endothelin-1, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus

ВЪВЕДЕНИЕ

Хемодинамичният стрес при артериална хипертензия води до повишена продукция на ET-1, който е един от най-силните открити до момента вазоконстриктори [4]. Неговото действие е от 30 до 50 пъти по-силно от това на норадrenalина и ангиотензин II (AT II) [1] и между 8-110 пъти по-слабо от това на уротензин II (U-II) [8,9]. Генерира се основно от ендотелните клетки. Концентрациите на ET-1 в съдовата стена са над 100 пъти по-високи от циркуиращите му плазмени нива. Така ET-1 действа основно като автокринен/паракринен

26. Himcheva I., G. Stavreva, **A. Grigorian**, A. Dimitrova & A. Bocheva. Involvement of the Nitricoxidergic System in the Analgesic Effects of Newly Synthesized Nociceptin Analogues After Chronic Immobilization Stress. In Varna Medical Forum, 2021; 10(3):50-54; ISSN:1314-8338

**УЧАСТИЕ НА НИТРИКОКСАЙДЕРГИЧНАТА СИСТЕМА
В АНАЛГЕТИЧНИТЕ ЕФЕКТИ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ
НОЦИЦЕПТИНОВИ АНАЛОЗИ СЛЕД ХРОНИЧЕН
ИМОБИЛИЗАЦИОНЕН СТРЕС**

Ivelina Himcheva¹, Galya Stavreva², Armine Grigorian¹, Aneliya Dimitrova¹,
Adriana Bocheva¹

¹Катедра „Физиология и патофизиология“, Факултет по медицина, МУ-Плевен

²Катедра „Фармакология и токсикология“, Факултет по фармация, МУ-Плевен

**INVOLVEMENT OF THE NITRICOXIDERGIC SYSTEM
IN THE ANALGESIC EFFECTS OF NEWLY SYNTHESIZED
NOCICEPTIN ANALOGUES AFTER CHRONIC
IMMOBILIZATION STRESS**

Ivelina Himcheva¹, Galya Stavreva², Armine Grigorian¹, Aneliya Dimitrova¹,
Adriana Bocheva¹

¹Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine,
Medical University of Pleven

²Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Pleven

РЕЗЮМЕ

Стресът е сред причините за редица нервно-психични заболявания. При стрес в резултат от сложното взаимодействие между ендокринната, имунната и централната нервна система се наблюдават функционални и структурни промени в организма. Променят се болковата перцепция и поведенческите отговори. Аналгезията, индуцирана от стрес, може да бъде предизвикана от различни стресори. Стресът предизвиква стрес-индуцираната аналгезия (СИА).

Ноцицептин/орфантин FQ (N/OFQ) е невропептид със 17-аминокиселинна последователност, който повлиява ноцицепцията. Ноцицептин и аналозите са невропептиди, невромодулатори, които намаляват различните форми на стрес-индуцираната аналгезия.

Азотният оксид (NO) има важна роля в болковата перцепция. Известно е, че повлиява ноцицепцията при остър и хроничен стрес. Следователно, опиоидните невропептиди и NO медиат ноцицепцията и СИА.

Целта на изследването беше изучаване участието на нитрикоксидергичната система в аналгетичните ефекти на нови N-модифицирани ноцицептинови аналози N/OFQ(1-13)NH₂ -

ABSTRACT

Stress is known to exert an influence on neuroendocrine, autonomic, hormonal, and immune functioning. Various stress models have been reported to induce analgesia. This is a phenomenon referred to as stress-induced analgesia (SIA). Nociceptin and analogues are neuropeptides, neuromodulators, which are able to inhibit the expression of some forms of SIA. Nociceptin/orphanin FQ(N/OFQ) is a heptadecapeptide, which has been found to play a direct role on pain perception.

Nitric oxide (NO) plays an important role in the initiation and maintenance of pain. It is also known that acute and chronic stress induce biochemical changes affecting both pain threshold and behaviour. Thus, endogenous opioid peptides and NO mediate a wide variety of physiological processes, including pain transmission and SIA.

The aim of the present study was to investigate the effects of novel analogues of N/OFQ(1-13)NH₂, where lysine (Lys) at position 9 and/or 13 was substituted by L-ornithine (Orn) on nociception after chronic immobilization stress (IS) and the involvement of the nitric oxidergic systems in these effects. Analgesic activity was examined by nociceptive test – paw-pressure (PP). All novel analogues of N/OFQ were injected at

27. Кръстев Д., А. Кастелова, А. Димитрова, А. Григорян, Н. Кръстев, М. Калниев, И. Химчева, А. Бочева. Невропептиди: невромодулаторната им роля в цнс при норма. *Здраве и наука*, 2022; 3-4(047-048):28-31; ISSN:1314-3360

НЕВРОПЕПТИДИ: НЕВРОМОДУЛАТОРНАТА ИМ РОЛЯ В ЦНС ПРИ НОРМА

NEUROPEPTIDES: THEIR NEUROMODULATORY ROLE IN THE NORMAL CNS

Кръстев Д.^{1,2}, А. Кастелова³, А. Димитрова⁴, А. Григорян⁴, Н. Кръстев⁵, М. Калниев², И. Химчева⁶, А. Бочева⁴

Krastev D.^{1,2}, A. Kastelova³, A. Dimitrova⁴, A. Grigoryan⁴, N. Krastev⁵, M. Kalniev², I. Himcheva⁶, A. Bocheva⁴

Резюме

Невропептиди могат да бъдат и пептидните семейства, експресирани от глията. Невропептидите имат различни биологични ефекти: регулация на генната транскрипция, локалния кръвоток, синаптогенезата и глиялната архитектура. В ревиюто акцентираме на функцията на невропептидите в клетъчната комуникация в ЦНС с цел определяне колко типа невропептиди и невротрансмитерно обосноваване съществува, и може ли невропептидите да се считат за „истински, невротрансмитери.

Ключови думи: невропептиди, невротрансмитери, глия, синаптогенеза

Abstract

Neuropeptides can also be peptide families expressed by glia. Neuropeptides are involved in the regulation of gene transcription, local blood flow, synaptogenesis and glial architecture. In the review, we focus on the role of neuropeptides in CNS cell communication and the different types of neuropeptides and neurotransmitters. We try to answer the question of whether neuropeptides can be considered „true, neurotransmitters.

Key words: neuropeptides, neurotransmitters, glia, synaptogenesis

Въведение

Днес са известни над 70 гена в генома на базилите, които кодират невропептиди. Уточняването чрез ултраструктурни имунохимични техники успоредно с количествени измервания посредством все по-чувствителни антители не само срещу самите пептиди, но и срещу техните рецептори. Това е крайният камък в тази област, която предлага възможността за отиферкиране ролята на невропептидите в химичната трансмисия и тяхното взаимоотношение с други нискомолекулни невротрансмитери.

Deübig de Büüg (De Wied, 1971) през 70-те год на 20 век предлага терминът невропептиди. Пептиди могат да бъдат и пептидните семейства, експресирани от глията (Vurbach, 2010).

Невропептидите имат различни биологични ефекти: регулация на генната транскрипция (Landgraf and Neumann, 2004), локалния кръвоток (Cauli et al., 2004), синаптогенезата и глиялната архитектура (Theodosis et al., 1986).

В обзора акцентираме на функцията на невропептидите в клетъчната комуникация в ЦНС, с цел определяне колко типа невротрансмитери и неврот-

¹Медицински Колеж „И. Филаретова“, МУ – София

²Катедра по Анатолия и Физиология, ЮЗУ – Благоевград

³Факултет по Обществено здраве и здравни грижи – Русе

⁴Катедра по Физиология и Патфизиология, МУ – Плевен

⁵Катедра по Анатолия и Хистология, МУ – София

⁶College of Medicine „I. Filaretova“, Medical University – Sofia

⁷Department of Anatomy and Physiology, South-West University „Neofit Rilski“ – Blagoevgrad

⁸Angel Kanchev“ University of Ruse, Faculty of Public Health and Health Care

⁹Department of Physiology and Pathophysiology, MU – Pleven

¹⁰Department of Anatomy and Histology, MU – Sofia

28. Бочева А., А. Кастелова, И. Химчева, А. Димитрова, А. Григорян, Н. Кръстев, М. Калниев, Димо Кръстев. Биологично активни пептиди: концепции. Здраве и наука, 2022; 3-4(047-048):18-22; ISSN:1314-3360

БИОЛОГИЧНО АКТИВНИ ПЕПТИДИ: КОНЦЕПЦИИ BIOLOGICALLY ACTIVE PEPTIDES: CONCEPTS

Бочева А.¹, А. Кастелова², И. Химчева¹, А. Димитрова¹, А. Григорян¹, Н. Кръстев³, М. Калниев⁴, Димо Кръстев^{4,5}

Bocheva A.¹, A. Castelova², I. Himcheva¹, A. Dimitrova¹, A. Gngorian¹, N. Krastev³, M. Kalniev⁴, Dimo Krastev^{4,5}

Резюме

С обогатяване на познанията и натрупването на значителна информация в областта на биохимията и физиологията на биологично активните пептиди и тяхното значение изниква нуждата за изясняване на тяхното значение. В медицинската наука възниква въпроса на кои структури влияят те. Ето защо представяме обзор за разкриване на местото им в живия организъм.

Ключови думи: биологично активни вещества, неuropeптиди, neurotransmiteri, opioide

Summary

Science has accumulated a great amount of knowledge, while working in the field of biologically active peptides, their biochemistry and physiology. We need to clarify their great significance and discuss as to what structures they might have affect on. The following is an overview of the role of biologically active peptides in the living organism.

Key words: biologically active substances, neuropeptides, neurotransmitters, opioide

Обзор

Съществуват няколко концепции за биологично активните пептиди: 1. хипоталамичните пептиди действат върху мозъка и хипофизата; 2. периферните пептиди влияят върху мозъка; 3. пептидите могат да преминават през кръвно-мозъчната бариера; 4. пептидите действат по дълго, отколкото техния период на полуразпад в кръвта; 5. перинаталното администриране на пептиди може да окаже действие при всяка възраст; 6. един пептид може да има повече от едно действие; 7. отношението на реакция на дозата при пептидите не е задължително да бъде дименсионно; 8. мозъкът произвежда антиопиоидни, както и опиоидни пептиди; 9. наличието е селективен високо-афинитетен ендогенен лиганд на пептид

за микроопиоидния рецептор; 10. името на пептида не ограничава неговото влияние; 11. астроцитите имат активна роля в отговора на метаболитните разстройства и хиперлипидемия.

В обзора са разглеждани всяка една от концепциите

1. Хипоталамичните пептиди могат да действат на мозъка и на хипофизната жлеза

Хипотезата, че пептиден хормон от хипоталамуса може да действа върху останалата част от мозъка, беше за пръв път доказана с MIF-1 [1, 2]. Доказани са сложни проективни пътища, които включват и хипоталамични пептиди [3–6]. Множество примери за хипоталамични пептиди, които действат върху по-високи центрове на централната нервна система се съдържат в Раздел Мозъчни пептиди от

¹Катедра по Физиология и Патфизиология, МУ – Плевен

²Факултет по Обществено здраве и здравна грижа – Русе

³Катедра по Анатомия и Физиология, ЮЗГ – Благоевград

⁴Медицински колеж „И. Филаретов“, МУ – София

⁵Department of „Physiology and Pathophysiology“, MU – Plovdiv

⁶Faculty of Public Health and Health Care „Angel Kanchev“ University – Puzos

⁷Department of Anatomy and Histology, MU – Sofia

⁸Department of Anatomy and Physiology, South West University „Neofit Rilski“ – Blagoevgrad

⁹College of Medicine „I. Filaretov“, Medical University – Sofia