

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ

на гл. ас. д-р Ирина Илиева Пашалиева, д.м.

представени за участие в конкурс за заемане на академична длъжност „Доцент“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, по научна специалност „Физиология на животните и човека“ - за факултет „Медицина“, Катедра „Медико-биологични науки“, УНС по “Физиология, патофизиология, микробиология и патоанатомия“, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна

публикуван в „Държавен вестник“, бр.95 от 29.11.2016 г.

За участие в конкурса са представени следните научни трудове:

- ✓ автореферат на дисертационен труд – 1 бр.
- ✓ монография – 1 бр.
- ✓ съавторство в глава от монография – 1 бр.
- ✓ пълнотекстови публикации в български (38 бр.) и чуждестранни научни списания (8 бр.), подредени в хронологичен ред
- ✓ учебни пособия – 2 теми от ръководство за практически упражнения по физиология на човека
- ✓ публикувани резюмета от участия с постери и доклади в български (10 бр.) и чуждестранни научни форуми (3 бр.), подредени в хронологичен ред

I. ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“. „Мелатонин-инициирани ефекти върху пусковия механизъм на хемостазата у плъхове“. **АВТОРЕФЕРАТ.** Варна, 2015.

Дисертационният труд е посветен на ролята на мелатонина в процесите на хемостазата. Въпреки широкия спектър на биологична активност на епифизния хормон, все още за участието му в тези процеси се знае недостатъчно.

Целта на дисертационния труд е да се проучи влиянието на мелатонина върху пусковия механизъм на хемостазата у плъхове. Изследват се ефекта на мелатонина и инхибитора на неговите рецептори – лузиндол върху интегрални показатели на хемостазата; броя и функционалната активност на тромбоцитите; плазмения фактор на фон Вилебранд (vWF);

тъканния фактор (TF) и инхибитора на пътя на тъканния фактор (TFPI). Изследвани са 156 мъжки плъха Wistar, отглеждани при естествен режим светло/тъмно 12:12 часа. Дневната доза мелатонин от 0.2 mg/kg b.w. и лузиндол 0.4 mg/kg b.w. бяха приложени s.c. два пъти дневно, през 12 часа, в три последователни дни. Плъховете бяха разделени в четири групи: първа група - инжектирани с мелатонин, втора група - с лузиндол, трета група - с лузиндол и един час по-късно с мелатонин, четвърта група - контролна, с физиологичен разтвор, разтворител на хормоните.

Резултатите сочат, че мелатонинът предизвиква значимо скъсяване на активираното парциално тромбoplastиново време (aPTT), протромбиновото време (PT) и тромбиновото време (TT). Лузиндолът, приложен самостоятелно и в комбинация с мелатонин, силно удължава aPTT, PT и TT.

Мелатонинът увеличава плазмената концентрация на бета-тромбоглобулин (β -TG) и тромбоцитен фактор 4 (PF4), а самостоятелно приложеният лузиндол и претретирането с лузиндол редуцира значимо нивата на тези показатели. Епифизният хормон значимо увеличава броя на тромбоцитите, плазменото ниво на vWF:Ag и активността на vWF, а лузиндолът (самостоятелно и в комбинация с мелатонин) ги понижава. Мелатонинът повишава плазмената концентрация на TF и съществено понижава плазмените нива на свободния TFPI:Ag и активност на свободния TFPI. Лузиндолът, приложен самостоятелно и в комбинация с мелатонин, намалява плазменото ниво на TF и повишава нивото и активността на свободния TFPI.

Резултатите от проучването говорят за активиране на факторите, формиращи пусковия механизъм на хемостазата под влияние на мелатонин. Това до голяма степен обяснява тенденцията към хиперкоагулабилитет, установена чрез промените в aPTT и PT. Самостоятелното приложение на лузиндол сменя ефекта на ендогенния мелатонин, а претретирането с лузиндол – тези на ендогенния и екзогенния мелатонин. Решаващо значение за наблюдаваните ефекти на мелатонина имат мембранните MT_1 и MT_2 рецептори.

II. МОНОГРАФИЧЕН (ХАБИЛИТАЦИОНЕН) ТРУД

Пашалиева И. Мелатонин – съвременни представи за древната молекула. Варна, Университетско Издателство, МУ-Варна, 2016. ISBN 978-619-221-021-2; 204 стр.

Резюме: Монографията представлява подробно проучване на функциите на главния хормон на епифизата – мелатонин. Разгледани са физиологичното действие на мелатонина, значението на променената му секреция при различни нарушения, както и терапевтичният му потенциал. Целта на монографията е да бъдат обобщени експериментални и клинични данни, доказващи огромното значение на епифизния хормон за съществуването на организмите, в това число и човешкия, както и за тяхната адаптация към променящите се условия на заобикалящата среда; да се проследи участието на мелатонина в патогенезата на

редица функционални и органични нарушения; да се разкрие универсалната природа и многоплановата красота на тази древна молекула.

След кратки исторически бележки в монографията се прави анализ на настоящия етап на изследване на функциите на епифизата. Обсъдено е и съществуването на екстрапинеален мелатонин в организма на бозайниците. Разгледани са основните етапи в синтеза и метаболизма на хормона, както и фактори, които повишават или понижават неговата секреция. Анализират се литературни данни за рецепторите на хормона и за тяхната експресия в тъканите, обстойно се разглеждат вътреклетъчните механизми на действие на мелатонина.

Единият от акцентите е върху физиологичното действие на епифизния хормон в организма. Анализират се изследвания, доказващи участие на мелатонина във физиологичната регулация на съня, подробно се разглеждат двупосочни взаимодействия между секрецията на мелатонин и хормони на хипофизата, щитовидната жлеза, надбъбречните жлези и панкреаса. Специално внимание е отделено на ролята на епифизния хормон за репродуктивната система. Обсъждат се механизмите – директни и индиректни, чрез които мелатонинът може да повлияе секрецията на други хормони. Предмет на анализ е влиянието на хормона върху функциите на имунната система. Обсъжда се участието на епифизния хормон при нарушения на имунитета като инфекция, възпаление, автоимунни заболявания, рак. По-нататък в монографията се разглежда антиоксидантното действие на епифизния хормон и механизмите, чрез които то се осъществява. Антиоксидантната защитна система на организма също както много други физиологични функции притежава денонощен ритъм. Отбелязва се, че мелатонинът намалява или противодейства на оксидативния стрес и регулира клетъчния метаболизъм както във фармакологични, така и във физиологични концентрации. В монографията е отделено място и на участието на мелатонина в сложните процеси на хемостазата, включваща системите на коагулация, антикоагулация и фибринолиза. Представени са и резултати от собствени изследвания, насочени към изясняване ролята на епифизния хормон в пусковия механизъм на хемостазата в експериментални условия.

Съществено място е отделено на значението на епифизния хормон при различни функционални и органични нарушения и заболявания. Тъй като мелатониновата секреция е комплексно регулирана, съществуват много ситуации, в които тя може да бъде нарушена. Част от разгледаните заболявания са социално значими – нервни, сърдечно-съдови, заболявания на стомашно-чревния тракт. Обръща се внимание на невро- и кардиопротективния ефект на мелатонина, доказан в различни съвременни проучвания. Обсъждат се механизмите, чрез които епифизният хормон осъществява тези свои ефекти и противодейства на хипоксията и оксидативния стрес. В изложението е отделено място и на онкостатичните свойства на мелатонина – проблем, който се обсъжда от средата на миналия век и към който съвременната наука добавя много нови шрихи. Разгледани са и данни от проучвания в подкрепа на противоболковия и противовъзпалителен ефект на епифизния хормон.

Специално внимание е отделено на терапевтичния потенциал на хормона. Употребата на екзогенен мелатонин има за цел възстановяване нивата на ендогенния хормон (melatonin replacement), когато това е необходимо. Прави се кратък преглед на състоянията, при които е удачно прилагането му. Обсъжда се приложението на различни форми на екзогенен мелатонин у хора с нарушена ендогенна секреция, както и оптимални дози на хормона според литературни данни. На анализ са подложени както ниската му токсичност, така и състояния, при които той трябва да се прилага с повишено внимание. Разгледани са някои мелатонинови агонисти и техните особености и предимства, обръща се внимание и на страничните им ефекти, които биха могли да се проявят при продължителната им употреба.

Библиографската справка за цитираните източници включва 554 заглавия, от които 45 на кирилица и 409 на латиница.

III. СЪАВТОРСТВО в глава „Невроендокринни фактори в генезата на рака на гърдата“ в „Ендокринология на рака на гърдата“, издателство „Парадигма“, София, 2017, 322 стр. (под печат, приложена служебна бележка)

Автори: Златислав Стоянов

Пиарета Николова

Ирина Пашалиева

Резюме: В главата „Невроендокринни фактори в генезата на рака на гърдата“ това сложно и многофакторно обусловено заболяване се разглежда като резултат от комплексното взаимодействие на индивидуалния генетичен фон и факторите на околната среда. В патогенезата на заболяването ключова роля играят ендокринните фактори. В изложението подробно са представени двете невроендокринни оси (хипоталамус–хипофиза–гонади, хипоталамус–хипофиза–надбъбречни жлези) и взаимоотношенията в тях. Освен важната роля на естрогените в регулирането на пролиферацията и диференциацията на млечната жлеза, която се реализира при взаимодействие с прогестерон, са взети предвид взаимодействията с пролактин и растежен хормон, които също са продукти на хипофизата. В обсъждането на рака на гърдата в невроендокринния аспект са включени данни и за свойствата на мелатонина, секретирани от епифизата.

Обсъжда се ендокринната продукция на яйчниците, хормоните, които женските гонади синтезират и секретират, техните ефекти и регулация, както и двата типа естрогенови рецептори, чрез които естрогените осъществяват своите ефекти. В изложението е отделено внимание на функционалните нарушения на дейността на системата хипоталамус–хипофиза–яйчници, свързани с канцерогенезата на млечната жлеза.

Отчитайки способността на гърдите да конвертират надбъбречните андрогени в естрадиол, по-нататък в изложението се изтъква ролята на хипоталамо-хипофизо-адреналната (адренокортикалната) ос в генезата на рака на гърдата. Някои от физиологичните ефекти на глюкокортикоидите (ГК), (кортизола) са в основата на физиологичните промени в организма при стрес. Той обхваща психологични и физиологични отговори, настъпващи в организма при рязко променяща се околна среда. Във функционалните промени водещо значение имат активацията на симпатико-адреналната система и на хипоталамо-хипофизо-адренокортикалната ос. Хроничният или свръхмерен стрес обаче може да има негативни последици за здравето и един от аспектите, в които се проявява този негативен ефект, е канцерогенезата. В тази връзка интензивно се проучва и възможният принос на психологичния стрес за развитието на рак на млечната жлеза. Разглеждат се резултати от мета-анализи на литературни данни от епидемиологични проучвания, сочещи връзка между стресогенни жизнени събития и рак на гърдата. Посочени са изследвания на молекулярно ниво, които разкриват важни за канцерогенезата в млечната жлеза ефекти на кортизола в три аспекта – модулация на апоптозата, регулация на имунните функции и механизмите на възстановяване на увреждания в молекулите на ДНК.

По-нататък се обсъжда ендокринната продукция на епифизата като фактор сред невроендокринните въздействия при рака на гърдата. Биологичните ефекти на мелатонина са разнообразни, но в тази глава вниманието е съсредоточено върху онези, които са значими за ендокринологията и патогенезата на рака на гърдата. Подчертава се установената ясна корелация между мелатонина и гонадотропините (и половите стероиди), както и наличието на мелатонин-свързващи места в репродуктивни органи (например гранулозните клетки). Акцентира се върху разбирането, че мелатонинът участва в половото съзряване, овулацията, фертилитета, менопаузата. Привеждат се доказателства, че хормонът притежава противотуморно действие. Анализират се резултати от проучвания, които разкриват атоксични, апоптотични, онкостатични, диференциращи и антипролиферативни ефекти на мелатонина срещу различни видове тумори. Данните от експериментални изследвания с животни са в унисон с резултатите от клинични наблюдения. Изследванията показват, че прогресията на карциномите е свързана със съпътстващо понижаване на ендокринната функция на епифизата. Може да се обобщи, че със своите мощни антиоксидантни, антипролиферативни, имуномодулиращи и хормон-модулиращи свойства мелатонинът препяства процеси, водещи до стареене и рак, снижава продукцията на хормони, благоприятстващи тези процеси и стимулира системата на имунен надзор. Едновременно с това потиска продукцията на свободни радикали и стимулира системата на антиоксидантна защита.

IV. ПЪЛНОТЕКСТОВИ ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ

A. Публикации в български списания, свързани с придобиване на ОНС „Доктор“

1. **Pashalieva I**, Stancheva E, Decheva L, Nyagolov Y, Negrev N. Experimental data about melatonin effects on platelet count and functional activity. *Comptes rendus de l'Academie bulgare des sciences* **2012**; 65(6): 855-860. (**IF=0.211**)

Abstract: There are insufficient data about the effects of melatonin on hemostasis. The purpose of the study is to investigate the effect of melatonin and of luzindole, an inhibitor of melatonin receptors MT₁ and MT₂, on the count and functional activity of thrombocytes, as estimated according to the changes in the plasma levels of betathromboglobulin (β -TG) and platelet factor 4 (PF 4). The study included 52 white male Wistar rats weighing 200–220 g on a 12/12 h light/dark regimen. Daily doses of melatonin of 0.2 mg/kg b.m. and luzindole of 0.4 mg/kg b.m. were applied. Melatonin was administered s.c. twice daily at intervals of 12 h, for three consecutive days. The animals were divided into 4 equal groups (n = 13) and injected as follows: group one – with saline, group two – with melatonin, group three – with luzindole, and group four – with luzindole and 1 h later – with melatonin. The results demonstrated that melatonin significantly increased the thrombocyte count (p < 0.001) and plasma levels of β -TG (p < 0.001) and PF 4 (p < 0.001) known as markers of platelet functional activity. When applied independently, luzindole significantly reduced (p < 0.001) thrombocyte count, β -TG and PF 4, which allowed for the assumption that it probably inhibited the effect of endogenous melatonin to a significant extent. Luzindole pretreatment suppressed the effects of both endogenous and exogenous melatonin. Melatonin represents an important non-specific regulator of platelet homeostasis. It significantly increases the count and functional activity of thrombocytes, as estimated by means of the plasma concentrations of β -TG and PF 4.

2. **Pashalieva I**, Decheva L, Stancheva E, Nyagolov Y, Negrev N. Melatonin and luzindole-induced effects on integral blood coagulation parameters in rats. *Comptes rendus de l'Academie bulgare des sciences* **2014**; 67(9): 1269-1274. (**IF=0.284**)

Abstract: The role of melatonin in haemostasis is insufficiently determined. The study is aimed to investigate the effects of melatonin and luzindole (MT₁ and MT₂ melatonin receptor inhibitor) on integral haemocoagulation parameters. The study was performed on 52 male Wistar rats, kept at 12/12 h natural regimen dark/light. The daily doses of melatonin 0.2 mg/kg b.m. and luzindole 0.4 mg/kg b.m. were applied twice daily subcutaneously for three consecutive days. The rats were distributed into four equal groups (n=13) and were treated as follows: the first group (control group) – by saline; the second group – by melatonin; the third group – by luzindole; and the fourth group – by luzindole and an hour later by melatonin. The results indicate that melatonin significantly shortens the activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT) and thrombin time (TT) (p < 0.001). Luzindole applied alone elongates aPTT, PT and TT (p < 0.001),

which probably is a result of a suppressed endogenous melatonin secretion. Melatonin applied after luzindole pretreatment to a great extent repeats the effect of separate luzindole application. The results of the study suggest melatonin is significantly involved in haemocoagulation regulation leading to a tendency of hypercoagulability. The effects observed are accomplished both by modulation of the intrinsic and the extrinsic coagulation pathways, as well as by influence on conversion of fibrinogen to fibrin.

3. Negrev N, Nyagolov Y, Zarkova A, **Pashalieva I**, Stancheva E, Radkova D. Effects of melatonin and luzindole on plasma levels of tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and von Willebrand factor in rats. *Scripta Scientifica Medica* 2015; 47(1):64-69.

Abstract:

Introduction: The role of melatonin in hemostasis is still poorly studied.

Purpose: The purpose of this study was investigate the effects of melatonin and luzindole, inhibitor of the melatonin receptors – MT₁ and MT₂, on plasma levels of tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and von Willebrand factor.

Material and methods: The study was performed on 52 male Wistar rats, kept at 12/12 h natural regimen dark/light. The daily doses of melatonin 0.2 mg/kg b.m. and luzindole 0.4 mg/kg b.m. were applied subcutaneously twice daily at intervals of 12 h for three consecutive days. The rats were distributed into four equal groups (n=13) and were treated as follows: the first group (control group) – by saline; the second group – by melatonin; the third group – by luzindole; and the fourth group – by luzindole and an hour later by melatonin.

Results: The results show that melatonin significantly increases the plasma levels of TF, reduces the values of free TFPI antigen and free TFPI activity, and increases the values of vWF antigen and vWF activity. Applied alone, luzindole lowers the plasma levels of TF, increases the values of free TFPI antigen and free TFPI activity; decreases the values of vWF antigen and vWF activity. Pretreatment with luzindole repeats the effect of self-administration. The received data show that melatonin induces a pronounced tendency to hypercoagulability in rats by a significant increase in TF, a decrease of free TFPI and free TFPI activity, as well as an increase in vWF antigen and vWF activity.

Conclusions: Luzindole self-administration and pretreatment show a decisive involvement of MT₁ and MT₂ receptors for accomplishing the effects of the hormone.

Б. Публикации в български списания, несвързани с придобиване на ОНС „Доктор“

4. Милева В, Ганчев Т, Великова М, **Пашалиева И**. Роля на неселективната бета-адренергична медиация върху желязната абсорбция и обмяна. *Годишен сборник ИМАБ* 1997; т.3:233-236.

Резюме: Целта на проучването е да се изследва влиянието на неселективния бета-адренергичен агонист изопреналин, бета-антагониста пропранолол и тяхната комбинация

върху желязната абсорбция (in vivo и in situ), и желязната обмяна след 5 дневно третиране на мъжки плъхове Wistar. Установи се, че бета-адренергичната стимулация повишава ⁵⁹Fe абсорбция in vivo и in situ, намалява плазмените нива на желязото на фона на стимулирана еритропоеза. Неселективната бета-блокада повлиява слабо in vivo абсорбцията на ⁵⁹Fe, но предизвиква повишаване на мукозния трансфер in situ и намаляване на плазменото желязо. Претретирането с бета-антагонист потенцира ефектите на бета-агониста върху плазмените нива на желязото и тоталния желязо-свързващ капацитет и премахва напълно неговите ефекти върху желязната абсорбция in vivo. Еритропоезата се активира в по-малка степен от самостоятелно третиране с изопреналин, докато за ⁵⁹Fe in situ абсорбцията се наблюдава повишаване на мукозалния трансфер и намаляване на мукозалната ретенция. В заключение, желязната абсорбция в условия in vivo и желязната консумация от еритроидния костен мозък са бета-адренергично зависими процеси.

5. Милева В, Дянков Е, Ганчев Т, Желязков Д, Великова М, **Пашалиева И**. Ефекти на неселективни и селективни бета-адренергични агенти върху костно-мозъчната еритропоеза. *Годишен сборник ИМАБ 1998*; 4(2):284-287.

Резюме: Целта на нашето изследване беше да се проучат ефектите на неселективната и селективна бета-адренергична стимулация и инхибиция върху костно-мозъчната еритропоеза в комбинация с периферните показатели на еритропоезата след 5-дневно третиране на плъхове Wistar. Установи се, че неселективната бета-адренергична активация с изопреналин стимулира еритроидната пролиферация и диференциация (изразена в повишаване на младите еритробласти и гранулоцитно-еритробластния индекс), а така също ускорява съзряването и изплаването на клетки в циркулацията. Претретирането с пропранолол редуцира стимулиращия ефект на агониста върху тези показатели. Не бяха установени сигнификантни промени в костно-мозъчната еритропоеза след приложение на селективния бета 1- агонист добутамин и бета 1- блокера ацебутолол самостоятелно или в комбинация. Повишеният ретикулоцитен брой вероятно е свързан с неспецифично, индиректно повлияване. Третирането със селективния бета 2- агонист салбутамол стимулира еритропоезата, докато този ефект беше сигнификантно редуциран след претретиране с бета 2- блокера бутоксамин. В заключение, експерименталните данни показват, че процесите на костно-мозъчната еритропоеза са бета 2- адренергично зависими.

6. **Пашалиева И**, Дянков Е, Ганчев Т, Великова М, Милева В. Влияние на неселективни и селективни бета-адренергични агенти върху левкопоезата у плъхове. *Годишен сборник ИМАБ 1998*; 4(2):288-290.

Резюме: Проучват се промените в левкоцитния брой, левкограмата и костно-мозъчната миелограма след 5-дневно третиране на плъхове с неселективни и селективни бета-адренергични агонисти и блокери. Неселективният бета-адренергичен агонист изопреналин намалява левкоцитния брой и сигнификантно стимулира пролиферацията на незрелите

миелоидни клетки в костния мозък, докато приложението на пропранолол редуцира тези ефекти. Добутаминът (бета 1- адренергичен агонист) повишава броя на левкоцитите и младите миелобласти в костния мозък, докато третирането с бета 1- блокер ацебутолол премахва частично този ефект. Инжектирането на бета 2- адренергичния агонист салбутамол увеличава левкоцитния брой и води до несигнификантна промяна в миелограмата. Несигнификантни промени бяха наблюдавани след третиране с комбинацията от бутоксамин и салбутамол. Резултатите показват, че бета 1-адренергичните рецептори предоминантно участват в контрола на пролиферацията, диференциацията и съзряването на миелоидните клетки в костния мозък.

7. Ganchev T, Dyankov E, Zaharieva R, **Pachalieva I**, Velikova M, Kavaldjieva B. Influence of aluminium on erythropoiesis, iron metabolism and some functional characteristics of erythropoiesis in rats. *Acta Physiologica & Pharmacologica Bulgarica* **1998**; 23(1):27-31.

Резюме: The increased aluminium (Al) levels in serum of patients with chronic renal failure on hemodialysis are associated with impaired erythropoiesis and iron metabolism. The long term Al loading of rats (20 to 90 days) has similar effect. Data are still lacking about the effects after short-term aluminium treatment. The 7 day`s treatment with $Al_2(SO_4)_3$ in a dose 67.5 mg/kg b.w., i.m. significantly decreased hemoglobin, hematocrit, incorporation of ^{59}Fe in newly formed erythrocytes and increased reticulocytes in absolute and relative counts. We observed a mild degree hypochromic, ferropenic, microcytic anemia and polychromazia in the available macrocytes. The immature erythroblasts were predominant forms in the erythroblastogram while the number of mature erythroblasts was decreased. Index of maturation of erythroblasts was lower, indicating inhibited erythroblasts maturation. Plasma iron, TIBC, transferrin saturation and ^{59}Fe absorption in the experimental group were significantly decreased. Spontaneous and mechanical hemolysis of erythrocytes were lower while erythrocyte deformability was increased. Obviously, Al treatment inhibits erythropoiesis and iron metabolism, probably hinders hemoglobin synthesis and erythroid cell maturation but does not affect the studied functional characteristics of mature erythrocytes negatively.

8. **Пашалиева И**, Ганчев Т, Зорчева Р. Влияние на еритропоетина върху левкопоезата и фагоцитарната функция у плъхове. *Годишен сборник ИМАБ 2002*; 8(1):18-20.

Резюме: Проучва се левкопоезата и фагоцитната функция на плъхове след приложение на рекомбинантен еритропоетин (Еро). Еро намалява общия брой на левкоцитите, сигнификантно намалява пръчкоядрените, полиморфонуклеарните неутрофилни гранулоцити и лимфоцитите. Установява се повишена фагоцитарна активност и понижено фагоцитарно число. Експерименталните резултати показват, че Еро във фармакологични дози и условия на нормоксия повлиява левкоцитния брой, левкоцитната формула и потиска фагоцитозата на *St. aureus* от полиморфонуклеарните неутрофилни гранулоцити.

9. Бончева И, Стоянов З, Годоров С, Пашалиева И. Личностов профил на леворъки и десноръки пациенти в зряла възраст. *Известия на съюза на учените - Варна* (2), 2002/(1), 2003:41-43.

Резюме: Проучват се психологичните различия при здрави леворъки и десноръки лица в зряла възраст. С помощта на ММРІ (Минесота-тест) бяха изследвани 36 леворъки (15 мъже и 21 жени) и 41 десноръки (18 мъже и 23 жени) на възраст между 20 и 30 години, със сходно образование и социален статус. Статистическата достоверност при сравненията на получените психологични профили в двете групи се търсеше чрез методите на контингентния анализ (Fisher's Exact Test). Резултатите показват, че леворъките са по-емоционални отколкото десноръките. Десноръките търсят „по-разумна“ социална адаптация, докато леворъките правят това по-емоционално.

10. Пашалиева И. Функции на еритропоетина-нови аспекти. *Медицина и фармация* 2003; (3):14-15.

Резюме: Еритропоетинът, секретиран от клетките на бъбречния интерстициум, контролира еритропоезата чрез регулиране на пролиферацията, диференциацията и преживяемостта на еритроидните прогениторни клетки. Еритропоетинът се произвежда също в мозък, матка и маточни тръби. Той индуцира молекулни промени в човешки съдов ендотел. Рекombинантният човешки еритропоетин повлиява продукцията и функциите на полиморфонуклеарните гранулоцити.

11. Пашалиева И, Манчева П. Въвеждането на ранните сърдечни маркери в доболнични условия-възможност за подобряване на ранната диагноза на острия миокарден инфаркт. *GP news* 2003; (4):25-27.

Резюме: Социално-значимите заболявания (ССЗ) нарастват по честота и засягат все повече млади възрастови групи, увеличавайки своя относителен дял в общата нозология на смъртността, като определят нейното развитие и тенденции. В последните години ССЗ надхвърлят 56% в общата структура на смъртните случаи, като само две от тях – мозъчно-съдова болест (МСБ) и исхемична болест на сърцето (ИБС), обуславят 40-43% от общата смъртност. ИБС заема втора позиция в нозологията на смъртността в страната. Артериалната хипертония (АХ) е един от четирите главни рискови фактора за възникване на остър миокарден инфаркт (ОМИ), а от АХ боледува 10-20% от населението на България (1,5 млн. души). При това АХ увеличава с 1,5 пъти заболяемостта от ИБС. Особен интерес при ранната диагноза на ОМИ предизвикват ранните сърдечни маркери – миоглобин (МВ), МВ-изоензим на креатинкиназата (СК-МВ), СК-МВ изоформи на двата сърдечни тропонина – тропонин I (сТnI) и тропонин Т (сТnТ). Изследването на ранните

сърдечни маркери още в доболнични условия дава възможност в много по-голяма степен да се прецизира диагнозата ОМИ, да се окаже своевременна първична медицинска помощ на пациентите и да се увеличи вероятността за по-добра прогноза на заболяването.

12. **Пашалиева И.** Полови различия и протективен ефект на дексразоксан при доксорубицин – индуцирана миелотоксичност у плъхове. *Онкологос* 2003; (4):38-41.

Резюме: Целта на проучването е установяване въздействието на антрациклина Адриаамидин (Доксорубицин) самостоятелно и в комбинация с кардиопротектора Дексразоксан (Кардиоксан) върху броя и разпределението на левкоцитите в периферна кръв на плъхове в условия на 24-часов остър опит.

Материал и методи: Изследвани са 32 мъжки и женски плъха порода Wistar, третирани съответно с Кардиоксан (К) и Доксорубицин (Д), само с Доксорубицин и с физиологичен разтвор. Промените в левкопоезата са определени въз основа на левкоцитния брой и диференциалната кръвна картина (ДКК).

Резултати: Установи се по-нисък левкоцитен брой у плъховете, третирани с Д в сравнение с тези, третирани с К+Д. Наблюдават се значително по-малки промени в левкограмата на плъховете, получили К+Д в сравнение с тези, получили само Д. Тези промени са по-добре изразени при мъжките плъхове.

Заключение: Експерименталните резултати показват, че претретерирането с К и вероятно женските полови хормони имат протективен ефект по отношение на доксорубицин-индуцираната миелотоксичност. Тези факти биха могли да послужат за разработка на подходи за профилактика и ограничаване на пораженията от цитостатичното лечение върху миелопоезата.

13. Манчева П, **Пашалиева И**, Делийски М. Съвременни аспекти на затлъстяването-поведение на общопрактикуващия лекар в здравно-промотивен и терапевтичен план. *GP news* 2003; (6): 13-15.

Резюме: Затлъстяването е първостепенен обществен здравен проблем на развитите и на развиващите се страни: 30-40% от населението на икономически развитите страни, 15% от възрастното население в Европа и всеки втори възрастен човек в България е с наднормена телесна маса (висок индекс на телесна маса - ИТМ). У нас с ИТМ >25 са 3 750 000 души, а тези с ИТМ >30 са 1 млн. Тези факти поставят България на трета позиция в Европа и показват, че затлъстяването е най-масовият сред сериозните рискови фактори за българския народ. То е косвен фактор за изявата на социално-значимите заболявания. Разглежда се ролята на мастната тъкан, в която се експресират ендокринни и паракринни фактори – лептин, резистин, тумор-некротизиращ фактор- α , ангиотензиноген, интерлевкини – IL-1 β , IL-6, IL-8. Обсъжда се връзката на затлъстяването със сърдечно-съдовите, бъбречните, ендокринните и някои метаболитни заболявания. Наднорменото телесно тегло се счита за „най-лесно предотвратим рисков фактор за страната ни“. Борбата със затлъстяването е едно

от приоритетните и перспективни направления на превантивната медицина и заема основно място в дейността на общопрактикуващите лекари.

14. Пашалиев Н, **Пашалиева И**, Цветков Ц. Криохирургично лечение на кожни карциноми. *Медицина и фармация* 2003; (4):16-17.

Резюме: Ниските температури се използват за два вида криогенно въздействие върху кожата – криобиостимулация и криодеструкция. Успехите на криохирургията в последно време са свързани в значителна степен с приложението на течен азот. Криохирургията е метод на безкръвно, безболезнено (в болшинството случаи) премахване на патологично променените тъкани по пътя на криодеструкцията. Тя се развива на базата на постиженията на физиката на ниските температури. Създава се модерна криогенна техника, позволяваща приложение на нови съвременни методи за лечение на много заболявания у човека. Бързото охлаждане на патологично изменените тъкани до $-160^{\circ}\text{C}/-192^{\circ}\text{C}$ води до тяхното умъртвяване с последващо отделяне на некротичните участъци. При това самото криовъздействие и последващото премахване на тъкани и регенерацията не се съпровождат от значителна болка и кръвотечение, не довеждат до развитие на груби белези и козметични дефекти. В статията се разглеждат два клинични случая, илюстриращи предимствата на лечението с ниски температури. Криогенното въздействие не потиска имунния статус на болните с рак на кожата или то е незначително и имунологичната активност впоследствие се възстановява. Локалната реакция около огнището на поражение е минимална. Това позволява да се оцени криогенния метод като един от най- „физиологичните“ сред прилаганите в медицината. В онкологичната практика криогенното лечение широко се използва самостоятелно и в комбинация с хирургично лечение, химиотерапия, лъчево и лазерно въздействие, ултразвук, имунотерапия, фотодинамична терапия.

15. Манчева П, **Пашалиева И**, Делийски М. Здравнопромотивно и терапевтично поведение на общопрактикуващия лекар при пациенти със затлъстяване. *Обща медицина* 2003; 5(4): 6-8.

Резюме: Проблемът затлъстяване е от първостепенна обществена значимост както в световен, така и в национален план. В България всеки втори възрастен човек е със затлъстяване, а то се явява най-предотвратимият от основните рискови фактори, с които често се комбинира. Това определя необходимостта от повишаване качеството на здравнопромоционалната работа в първичната здравна помощ, с оглед подобряване на здравния статус на българското население и намаляване честотата на социалнозначимите заболявания.

16. **Пашалиева И**. Еритропоетинът-потенциален участник в терапевтичната стратегия за онкологични, сърдечни и нервни заболявания. *Медицински преглед*.

Онкология и радиология 2006; (4):17-22.

Резюме: Еритропоезата е процес, обхващащ пролиферацията и диференциацията на хемопоетичните стволови клетки до зрели еритроцити. Той стимулира растежа, предотвратява апоптозата и повишава диференциацията на еритроидните прогениторни клетки. Въпреки, че еритропоетинът (Епо) е главен регулатор на продукцията на еритроцитите, той и неговият рецептор са локализирани върху някои нехемопоетични тъкани и клетки. Приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин (rЕпо) на пациенти с карциномни клетки, експресиращи еритропоетинов рецептор (Епо-Р), може да повиши туморния растеж. Епо е тъканнопротективен в експериментални модели на исхемични, токсични и възпалителни увреждания. Обсъжда се становището, че този хормон би могъл да играе роля на критичен агент за развитие, съзряване и преживяемост на клетките в целия организъм.

17. Пашалиева И. Еритропоетин и кардиопротекция. *Медицински преглед. Сърдечно-съдови заболявания 2008;* (3): 38-41.

Резюме: Еритропоетинът (ЕПО) е главен хемопоетичен цитокин, който регулира еритропоезата при бозайници. Освен това, той показва протективни ефекти в нехемопоетични тъкани като мозък, бъбреци, сърце, като ги предпазва от увреждане по време на исхемия и възпаление. Тези негови ефекти, изглежда са независими от еритропоетичната му активност. ЕПО може да действа в кардиоваскуларната система с ефекти на тромбоза и хипертензия, като повлиява тромбоцитите, васкуларния ендотел и гладките мускули, както и миоцитите на сърцето. От друга страна, хормонът инициира преки защитни сигнални събития в сърцето. Той предпазва сърдечните клетки след увреждане по типа исхемия/реперфузия. В представения обзор се обобщават настоящите схващания за кардиоваскуларните протективни ефекти на ЕПО и се дискутират вероятните механизми, по които те се осъществяват.

18. Stoyanov Z, Boncheva I, Marinov M, Radev R, **Pashaliev I.** Personality and peripheral vascular response to mental load in left- and right-handers. *Scientific research Journal of South-West University 2008;* 1(1):131-133.

Abstract: We set a goal to search out a correlation between trait anxiety (TA), state anxiety (SA) and neuroticism (N), and the peripheral vascular response to mental load in left- (LH) and right-handers (RH). The personality traits were assessed by means of Spielberger Anxiety Inventory and Eysenck Personality Inventory. The changes of vascular tone were evaluated by using the photoplethysmographic index known as “module of elasticity” (α/T). The more pronounced (insignificant) differences between LH and RH were manifested in the correlation between SA and α/T during mental load. The results, to a certain extent, support our assumption about the

relationship between the personality traits and differences in the magnitude of the peripheral vascular response to mental load in LH and RH.

19. Стоянов З, Бозов Х, Бончева И, Маринов М, Пашалиева И, Ставрев Д.
Личностова тревожност и стресова реактивност на сърдечната честота - полови различия. *Сборник доклади, VII конференция на българското сдружение по авиационна, морска и космическа медицина 2008*: 126-132.

Резюме: Добре известно е, че тревожността може да модулира стресовия отговор при човека. Противоречиви са обаче съществуващите данни относно спецификата на психофизиологичната реактивност на високотревожни и нискотревожни лица, и относно наличието на полови различия в този контекст. Целта на настоящото проучване бе; (а) да се оцени корелацията между нивата на личностова тревожност (ЛТ) и промените в сърдечната честота (СЧ) по време на психологичен стрес (моделиран чрез ментална аритметична задача) при мъже и жени; (б) да се сравнят стрес-индуцираните промени в СЧ при нискотревожни и високотревожни мъже и жени. Изследвани бяха 16 мъже и 16 жени на възраст между 20 и 25 години. При мъже бе установено, че ЛТ корелира позитивно ($r = 0.617, p = 0.011$) с промените в СЧ – в групата на нискотревожните мъже повишението на СЧ бе по-малко от повишението на СЧ в групата на високотревожните ($t = 2.019, p = 0.063$). При жени нивата на ЛТ корелираха негативно ($r = -0.220, p = 0.413$) с промените в СЧ – повишението на СЧ бе по-голямо при нискотревожните жени, в сравнение с високотревожните. Резултатите позволяват да се твърди, че нивата на ЛТ се отразяват в параметрите на психофизиологичния стресов отговор, но при мъже и жени съществува реципрочен патерн на асоциацията между ЛТ и реактивност на СЧ.

20. Стоянов З, Бозов Х, Бончева И, Маринов М, Ставрев Д, Пашалиева И.
Пренатални нива на половите хормони и тревожност. *Сборник доклади, VII конференция на българското сдружение по авиационна, морска и космическа медицина 2008*: 133-137.

Резюме: По време на интаутеринното развитие половите стероиди имат важен организиращ ефект върху мозъка с последващо трайно отражение в поведението. Надежден индиректен биомаркер за пренаталните съотношения в нивата на половите хормони е отношението между дължините на 2-и и 4-и пръст на ръката (2П:4П). Високото пренатално отношение тестостерон/естрогени определя по-ниски стойности на 2П:4П и обратно – по-ниското отношение тестостерон/естрогени се асоциира с по-високи стойности на 2П:4П. Целта на настоящото проучване бе да се провери хипотезата, че пренаталните нива на половите стероиди могат да имат проектиращ се ефект върху тревожността в по-късни периоди от

живота. Изследвани бяха 32 лица (18 мъже и 14 жени) на възраст между 20 и 25 години. Бе установена слаба позитивна корелация между 2П:4П и личностовата тревожност ($r = 0.150$, $p = 0.413$) – средната стойност на 2П:4П в групата на нискотревожните лица бе по-ниска (недостовърно) от средната стойност на 2П:4П в групата на високотревожните. Отношението 2П:4П корелираше негативно със ситуативната тревожност ($r = -0.373$, $p = 0.035$) – средната стойност на 2П:4П в групата на нискотревожните лица бе сигнификантно по-голяма в сравнение с 2П:4П в групата на високотревожните. Въз основа на получените резултати може да се предположи съществуването на връзка между пренаталното съотношение на половите стероиди и тревожността: по-високото пренатално отношение тестостерон/естрогени (манифестирано в по-ниско 2П:4П) може би предпрограмира мозъка да реагира с по-високи нива на ситуативна тревожност.

21. Пашалиева И, Стоянов З. Имунomodулаторен и антитуморен ефект на пробиотиците и рекомбинантния човешки еритропоедин. *Български медицински журнал* 2010; т. IV, (1):26-30.

Резюме: Лечението на пациенти с карциноми остава сериозен медицински проблем и развитието на алтернативни стратегии е от голямо значение. Биотерапията е сравнително ново направление, което получи разпространение през последните години, чието действие е насочено към активация на имунната система на организма. Разгледани са и са обобщени данни за възможните механизми на действие на някои хранителни компоненти, като пробиотици, при лечението или превенцията на рака. Данните от литературата сочат и антинеопластичен ефект на рекомбинантния човешки еритропоедин (рЕПО). Той може да бъде използван в имунното лечение на различни злокачествени заболявания като допълнение към текущите режими и химиотерапевтични протоколи.

22. Дечева Л, Пашалиева И, Георгиева М, Стоянов З. Обучение по физиология на студентите по дентална медицина за периода 2006-2011 година: анализ и първи изводи. *Известия на съюза на учените – Варна* 2011; т. XVI, (2):53-56.

Резюме: Физиологията е основна теоретична дисциплина с важно значение за предклиничната подготовка на студентите по дентална медицина. Цел на проучването е изследване на нагласите и мотивацията на студентите по дентална медицина при подготовката им по физиология, оценката им за получените знания и приложението им в цялостното обучение по дентална медицина. Проучването е осъществено чрез попълване на специално разработена анкетна карта от студенти от II до VI курс. Резултатите недвусмислено показваха, че студентите определят като необходими знанията по физиология и определят като важно мястото им в цялостното обучение по дентална медицина, има стремеж към трайни знания, чувстват се адекватно оценени на изпита по

физиология. Готовността и активното участие в анкетата показаха сериозното желание на студентите да изразят мнението си по различни въпроси на обучението. Поощряването на положителните нагласи у студентите помага за изграждане на по-висока отговорност при подготовката им за изпитите, както и общо като по-добри професионалисти по дентална медицина. Добрата „обратна връзка“ допринася за повишаване на качеството на обучение.

23. Стоянов З, Дечева Л, Николова П, **Пашалиева И**, Радев Р. Полови различия в пръстовите отношения 2П:3П, 2П:5П, 3П:4П, 3П:5П и 4П:5П. *Известия на съюза на учените - Варна 2011*; XVI, (2):3-6.

Резюме: Две групи Немеоох гени, НОХА и НОХD, повлияват диференциацията едновременно на гонадите (и по-общо – на урогениталната система) и пръстите на ръцете по време на интраутеринното развитие. Предполага се, че патерните на пръстовата морфология корелират с гонадната функция на плода. Най-популярният пример на тази вероятна асоциация е половата разлика в отношението между дължините на 2-ри и 4-ти пръст на ръката (2П:4П). Приема се, че по-високите пренатални нива на тестостерона определят ниска стойност на отношението 2П:4П при мъже, за разлика от жени, където ниският пренатален тестостерон и високите естрогени детерминират високо 2П:4П. Тъй като НОХА и НОХD повлияват диференциацията на всички пръсти, е логично да се предположи, че ще съществуват полови различия и в другите пръстови отношения – 2П:3П, 2П:5П, 3П:4П, 3П:5П, 4П:5П. Целта на проучването е да се провери това предположение, и дали други пръстови отношения могат също да бъдат използвани като биометричен маркер за пренаталните нива и отношенията на половите стероиди. Данните от изследваните 39 мъже и 35 жени показват, че еднотипни с 2П:4П полови различия съществуват и в други пръстови отношения - 2П:5П, 3П:4П, 3П:5П, 4П:5П, и вероятно могат да бъдат използвани като биометричен маркер за пренаталните нива и отношенията на половите стероиди, но е нужно увеличаване на изследвания контингент, за да се потвърдят тези предварителни изводи.

24. Стоянов З, Николова П, **Пашалиева И**, Дечева Л. Мозъчна асиметрия и контрол на физиологичните функции: норма и клинични проекции. *Български медицински журнал 2011*; 5(2):7-14.

Резюме: Обзорът е посветен на отражението на мозъчната асиметрия в контрола на някои автономни физиологични функции. Набелязани са диференцираните роли на дясното и лявото полукълбо в контрола на сърдечно-съдовите функции, хормоналната секреция и в невроимуномодулацията. Отделено е внимание на свързаните с типа на мануалната доминантност особености, доколкото леворъките се отличават със специфика в някои от аспектите на мозъчната латерализация.

25. Пашалиева И, Дечева Л, Станчева Е, Иванова М, Стоянов З. Обучение на студентите по фармация за периода 2011-2012 г.: анализ и изводи. *Известия на съюза на учените - Варна 2012*; т.ХVII, допълнение 1:36-39.

Резюме: Подготовката на студентите-фармацевти по физиология има важно значение в по-нататъшното им обучение. Целта на проучването е да се изследват мотивацията и нагласите на студентите по фармация при подготовката им по физиология, оценката им за получените знания, както и приложението им в цялостното обучение по фармация. Резултатите показват, че студентите оценяват важността на знанията по физиология, имат желание за дискусия при обсъждането на материала, желаят по-голям брой упражнения, с разработване на групови задачи. Готовността на студентите-фармацевти да участват в анкетата бе висока. Наличието на „обратна връзка” в двустранния процес на обучение съдейства за повишаване на качеството на обучение, и е от полза за студентите и преподавателите.

26. Дечева Л, Стоянов З, Иванова М, Пашалиева И, Николова П, Станчева Е. Калциево-фосфорна обмяна при стабилен модел с липсваща бъбречна функция. *Известия на съюза на учените - Варна 2012*; т.ХVII, допълнение 1:21-24.

Резюме: Развитието на хроничното бъбречно заболяване може да доведе до необходимост от заместително лечение на бъбречната функция чрез хемодиализа. Но изкуственият бъбрек не може да изпълни всички функции на естествения. Настъпващите нарушения в обмяната на калция и фосфора, недостигът на активен витамин D3 и напредването на хиперпаратиреозидизмът са причина за прилагане на активни метаболити на витамин D3. Цел на проучването е повлияване на нарушената регулация на калциево-фосфорната обмяна чрез прилагане на алфакалцидол, активен метаболит на витамин D3, при пациенти със заместителна терапия на бъбречната функция. Изследвани са серумните нива на паратхормон, калций, фосфор и алкална фосфатаза. Установено е благоприятното повлияване на нарушената регулация в обмяната на витамин D при прилагане на алфакалцидол. В резултат на въздействието на алфакалцидола се повишават серумните нива на калция и се намаляват стойностите на паратхормона за периода на проучването.

27. Иванова М, Стоянов З, Пашалиева И, Дечева Л. Хипокамп и депресия. *Известия на съюза на учените-Варна 2012*; т.ХVII, допълнение 1:16-20.

Резюме: Обзорът е посветен на въпроса за ролята на хипокампа в генезата на депресията. Хипокампът е част от хипокампалната формация и една от структурите на лимбичната система. Хипокампът се свързва с механизмите на паметта, пространствената ориентация, регулацията на настроението, емоциите и когнитивните процеси. Структурните и функционални промени в хипокампа имат отношение към депресията, когнитивните

промени, и редица други състояния. Обсъждат се взаимодействията на хипокампа с хипоталамо-хипофизарноадреналната ос и ролята на различни невротропни фактори във възможните механизми на патогенезата на депресията.

28. Стоянов З, Хачмериян А, Дечева Л, Станчева Е, Николова П, **Пашалиева И**, Иванова М. Псевдонеглижиране: има ли ефект очната доминантност? *Известия на съюза на учените-Варна* **2012**; т.XVII, допълнение 1:33-35.

Резюме: Псевдонеглижирането е леко изразена асиметрия в разпределението на пространственото внимание, която проявяват неврологично здравите хора. Касае се за отдаване на по-голямо внимание на лявата половина на екстраперсоналното пространство, което води до отклонение наляво при решаването на определени задачи, като например субективното разполовяване на линии. Мозъчните механизми на псевдонеглижирането не са достатъчно изяснени, но вероятно има връзка с дяснохемисферната доминантност в разпределението на пространственото внимание и по-силната активация на дясното полукълбо при изпълнение на тест за разполовяване на линии. Вероятно при лица с различен тип на функционални асиметрии, като например очната доминантност, ще има и разлики в резултатите от теста. Затова цел на проучването е да се сравнят резултатите от тест за разполовяване на линии при лица с доминантно дясно и доминантно ляво око. И при двете групи са установени леви отклонения в теста. Забелязаното по-слабо псевдонеглижиране при лицата с доминантно ляво око не е сигнификантно. Необходимо е феноменът „псевдонеглижиране“ да бъде подробно изучен, с по-голям контингент изследвани, за да се достигне до интимните механизми на пространственото внимание.

29. Nyagolov Y, Stancheva E, Decheva L, **Pashaliev I**, Negrev N. Melatonin and luzindole effects on the activity of plasma clotting factors V, XI, XII and XIII in the rat. *Comptes rendus de l'Academie bulgare des sciences* **2012**; 65(8):1151-1156. (**IF=0.211**)

Резюме: Recently melatonin has been established as a hormone with multiple biological effects. Nevertheless, the data about its effects on haemocoagulation are relatively limited. The present study was aimed to investigate melatonin effect(s) on the activity of plasma clotting factors V, XI, XII and XIII. The study included 52 white male Wistar rats weighing 200–220 g on a 12/12 h light/dark regimen. Daily doses of melatonin of 0.2 mg/kg b.m. and luzindole of 0.4 mg/kg b.m. were used. Melatonin was administered s.c. twice daily at intervals of 12 h, for three consecutive days. The animals were divided into four equal groups (n = 13) and injected as follows: group one – with saline, group two – with melatonin, group three – with luzindole, and group four – with luzindole and one hour later – with melatonin. The necessary blood volume was obtained by a cardiac puncture under urethane narcosis. Plasma clotting factor activities were determined by Diagnostica Stago (France) enzyme tests, while aPTT was estimated by a routine coagulation

method. Melatonin increased significantly ($p < 0.001$) factors V, XII and XIII, shortened aPTT ($p < 0.001$) and did not affect F XI. Luzindole applied both separately and in combination with melatonin lengthened aPTT ($p < 0.001$) and suppressed the activities of all clotting factors studied ($p < 0.001$). In conclusion, the data of this study provide evidence to assume that melatonin application is accompanied by a tendency to hypercoagulability. The decreased activity of the four clotting factors by luzindole, a nonselective inhibitor of melatonin receptors MT_1 and MT_2 , may be evidence of their direct involvement in the expression of melatonin effects. Their blockade leads to a demonstrated tendency to hypocoagulability.

30. Decheva L, **Pashalieva I**, Stancheva E, Nyagolov Y, Negrev N. Melatonin and the fibrinolytic system in the rat: effects on thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI). *Scripta Scientifica Medica* 2012; 44(1):129-132.

Резюме: There is scanty and contrarictory data about the effect of the hormone melatonin on fibrinolysis. The purpose of the present investigation is to study the effects of melatonin and its antagonist luzindole on TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor) activity and plasma antigen level of TAFIa/TAFIai (TAFI activated/TAFIa inactivated) complex which are specific markers of plasma fibrinolytic activity. It was established that melatonin induced significant alterations in the examined parameters as TAFI activity increased while the plasma level of TAFIa/TAFIai complex was strongly reduced. Luzindole being a non-selective antagonist of melatonin receptors diminished TAFI activity and elevated the plasma concentration of TAFIa/TAFIai complex. Luzindole pretreatment and subsequent melatonin application caused changes of the examined parameters which, in their essence, repeated the effect of the independent luzindole administration. The reptilase time was significantly decreased in all tested groups. The results obtained allowed us to accept that melatonin significantly reduced TAFI activity and elevated TAFIa/TAFIai. The blockade of MT_1 and MT_2 melatonin receptors by luzindole eliminated the effect of this hormone on TAFI activity and TAFIa/TAFIai.

31. Nyagolov Y, **Pashaliewa I**, Doncheva N, Negrev N. Somatotropin, somatostatin and prolactin effects on vitamin K-dependent plasma clotting factors (FII, FVII, FIX, FX) antigen concentration in rats. *Scripta Scientifica medica* 2012; Supplement 1, 44(1):137-139.

Резюме: Somatotropin, somatostatin and prolactin hormonal disorders in clinical practice are often associated with modulated haemostasis. However, the precise role of those hormones in haemocoagulation is not yet clearly defined. The present survey was designed to measure the effects of somatotropin, somatostatin and prolactin on plasma concentrations of vitamin K-dependent clotting factors FII, FVII, FIX and FX in rats. Experiments were performed on male Wistar rats. Hormones enrolled in the study were applied in three consecutive days as follows:

somatotropin (0.2 mg/kg body mass, s.c.); somatostatin (0.1 mg/kg, s.c.); somatostatin applied 3 h before somatotropin in the same doses and schema; and prolactin (2 x 0.1 mg/kg, i.p.). Blood samples were gathered by cardiac puncture under ether narcosis. Plasma clotting factor concentrations were estimated by ELISA methods. Somatotropin reduced significantly plasma antigen concentration ($p < 0.001$) of FII, FVII, and FX, but did not affect FIX. Somatostatin, as well as somatostatin applied 3 h before somatotropin, and prolactin increased ($p < 0.001$) FII, FVII, and FX, and reduced FIX ($p < 0.001$). Prolactin elevated all parameters studied ($p < 0.001$). These results evidence somatotropin, somatostatin and prolactin are substantially involved in regulation of plasma levels of the factors studied, as somatotropin reduces FII, FVII, and FX, while somatostatin and prolactin provide the opposite effects. The completely different pattern of the effects of the hormones on F IX suggest different mechanism(s) of actions related to this clotting factor.

32. Stancheva E, Zarkova A, **Pashalieva I**, Nyagolov Y, Negrev N. Melatonin inhibits the protein C- anticoagulant pathway in rats. *Scripta Scientifica Medica* **2015**; 47(1): 57-63.

Резюме: This study examines the influence of melatonin on the PC anticoagulant pathway in rats. The experiment was performed on 52 male white Wistar rats weighing 200-220 g. Animals were equally divided into 4 groups. They were treated in three consecutive days, every 12 hours, subcutaneously: 1st group – with saline solution (solvent for melatonin and luzindole); 2nd group – with melatonin, daily dose 0.2 mg/kg body weight; 3rd group – with luzindole, nonstop dose of 0.4 mg/kg body weight; 4th group – melatonin, one hour after pretreatment with luzindole. The required amount of blood was taken under urethane narcosis via direct cardiac puncture. After three days of administration of melatonin, a significant decrease in the antigen concentration of protein C, protein C activity, activated protein C and thrombomodulin was observed. The soluble form of the endothelial receptor for protein C, activity of protein S and free protein S were significantly elevated. The competitive melatonin receptor antagonist – luzindole, when administered alone and in pretreatment, effectively removes the observed effects of melatonin by blocking exogenous, as well as endogenous melatonin. In conclusion, our data give us reason to assume that melatonin significantly reduces the activity of protein C anticoagulant pathway in rats.

33. Stancheva E, Negrev N, Nyagolov Y, **Pashalieva I**, Decheva L. Melatonin – a regulator of vitamin K – dependent blood coagulation factors' plasma levels and activities. *Comptes rendus de l'Academie bulgare des sciences* **2015**; 68(3):383-390. (**IF=0.233**)

Резюме: Recently multiple pleiotropic effects on various tissues have been attributed to the hormone melatonin. However, data about the effects of the hormone on blood coagulation system are rather scarce and controversial. This study was aimed to investigate melatonin influence on

antigen concentration and plasma activities of vitamin K-dependent plasma clotting factors (F II, F VII, F IX and F X). The study was performed on 52 male Wistar rats, kept at 12/12 h natural regimen dark/light. The rats were distributed into four equal groups and were treated as follows: the first group (control group) – by saline; the second group – by melatonin; the third group – by luzindole; and the fourth group – by luzindole and an hour later by melatonin. The daily doses of melatonin 0.2 mg/kg b.m. and luzindole 0.4 mg/kg b.m. were applied twice daily subcutaneously for three consecutive days. Plasma clotting factor concentrations were measured by an ELISA method. Clotting factor activities were estimated by a kinetic coagulation method. Melatonin significantly elevated the levels of antigen concentrations of F VII: Ag ($p < 0.01$), F IX: Ag ($p < 0.01$), F X: Ag ($p < 0.01$), and F II:Ag ($p < 0.001$). The activities of all the vitamin K-dependent clotting factors studied were significantly raised ($p < 0.01$) by melatonin too. Luzindole applied alone lowered ($p < 0.001$) plasma concentrations of F VII: Ag, F IX:Ag, F X:Ag, and F II:Ag, as well as activities F II, F VII and F IX ($p < 0.001$); and F X ($p < 0.05$). Melatonin injected one hour after luzindole pretreatment decreased the antigen concentrations of the four clotting factors studied ($p < 0.001$), and reduced the activities of F II and F IX ($p < 0.001$); and F VII and F X ($p < 0.01$). The results of the study indicate a tendency of hypercoagulability after melatonin application. Blockade of MT₁ and MT₂ melatonin receptors after separate luzindole application, as well as luzindole pretreatment followed by melatonin, reveal a definite tendency of hypocoagulability.

34. Станчева Е, Вълчев Г, **Пашалиева И**. Ендокринни ефекти върху витамин К-зависимите плазмени коагулационни фактори. *Варненски медицински форум* 2015, т.4, прил.3, 551-556.

Резюме: Хемостазата е физиологична система с подчертано защитни и хомеостатични функции. Един от етапите ѝ е хемокоагулацията – съвкупност от множествени ензимни реакции с обобщено название коагулационна каскада. Централна роля в коагулационната система играят плазмените фактори на съсирването, които могат да бъдат групирани в зависимост от характеристиките им. Специалното внимание към групата на витамин К-зависимите фактори е свързано с особеното място, което заемат в коагулацията. Тяхната плазмена концентрация и активност са подложени на ендокринен контрол. Ефектите на хормоните от хипоталамо-хипофизарно-тироидната ос са в посока на намаляване на плазменото им ниво и активност и предизвикване на хипокоагулабилитет. Мелатонинът повишава плазмената концентрация и активност на тази група хормони и обуславя хиперкоагулабилитет. Соматотропинът и соматостатинът са възможни регулатори на биосинтезата на витамин К-зависимите коагулационни фактори. Соматотропинът инхибира активността им и предизвиква хипокоагулабилитет, докато соматостатинът има противоположни ефекти.

35. **Пашалиева И**, Негрев Н, Станчева Е. Терапевтично значение на мелатонина. *GP news* 2016; 2:38-39.

Резюме: Мелатонинът е метоксиндол, който се синтезира и секретира главно от епифизата през нощта. Ендогенният ритъм на секреция е генериран от супрахиазматичното ядро (СХЯ) на хипоталамуса и е подчинен на денонощния цикъл светло/тъмно. Епифизарният хормон притежава универсални адаптогенни свойства, които се реализират на различни функционални нива и засягат всички органи и системи. Като естествен хронобиотик той има ритмоорганизиращо действие и върху патологично променените колебания на различни физиологични функции. Мелатонинът притежава сънотворно и анксиолитично действие, нормализира работата на вътрешните органи, има антихипертензивен, аналгезичен и имуномодулиращ ефект, участва в циркадната организация на имунната и антиоксидантната защита, в хемостазата и глюкозната регулация в организма. Тези ефекти са особено ценни за лечението на различни психични, нервни и соматични заболявания. В последните години се налага разбирането, че епифизата изпълнява в организма активна и универсална защитна функция, встъпвайки в ролята на своеобразен адаптогенен орган. За това са налице както експериментални, така и клинични данни.

36. **Пашалиева И**. Невропротективен ефект на мелатонина. *GP news* 2016; 9:40-42.

Резюме: Хормонът на епифизата – мелатонин, притежава многобройни биологични ефекти в организма на бозайниците. В литературата преди всичко преобладават данните, свързани с неговата роля да предава информация за ежедневния цикъл светло-тъмно към тъканите и клетките. Освен ролята на посредник обаче между условията на осветеност на външната среда и живите организми, мелатонинът участва активно в регулацията на физиологичните процеси. В последните години сериозно внимание в научните изследвания се отделя на значението на променената мелатонинова секреция в патогенезата на различни нарушения – соматични, психични, функционални и органични. Все по-интензивно се проучва ролята на епифизния хормон в процесите на исхемични, травматични и невродегенеративни нарушения на нервната система. В редица експериментални и клинични изследвания се установява, че мелатонинът изпълнява защитна и адаптогенна роля по отношение функциите на нервните клетки при патофизиологични условия.

37. **Пашалиева И**, Стоянов З, Николова П, Дечева Л, Станчева Е. Проучване на мотивацията на студентите от специалности „Дентална медицина“ и „Фармация“ за обучение по физиология. *Известия на съюза на учените - Варна* 2016; т. XXI, (2):48-51. (под печат, приложена служебна бележка)

Резюме: Физиология на човека е основна дисциплина, изучавана от студентите по дентална медицина и фармация през втората година от тяхното обучение. Целта на изследването е да се проучи мотивацията на 59 студенти по дентална медицина и 57 студенти по фармация чрез попълване на анкета на доброволен принцип. Анкетата включва въпроси относно пол, гражданство (българско или чуждестранно) и форма на обучение – държавна поръчка или платено обучение (самофинансиране). Участниците в проучването отговориха и на въпроси, свързани с посещаемостта на лекциите и упражненията по физиология, използването на допълнителна литература и интернет-източници. Резултатите показват, че студентите от двете специалности – „Дентална медицина“ и „Фармация“ добре оценяват необходимостта от трайни знания и са силно мотивирани за получаването им, както и за постигане на висок успех по изучаваната специалност. Студентите по фармация заявяват по-голяма посещаемост на лекциите по физиология и в по-голяма степен търсят допълнителна информация от преподавател, библиотека или интернет. Студентите по дентална медицина в по-голяма степен предпочитат подготовка от учебник и използват електронната платформа *Blackboard*.

38. Дечева Л, Пашалиева И, Николова П. Калций-сензитивен рецептор – от теорията до практиката. *Известия на съюза на учените - Варна 2016*; т. XXI, (2):10-13. (под печат, приложена служебна бележка)

Резюме: Значението на калция за хомеостазата на организма и участието му в най-различни физиологични процеси е безспорно. Освен ролята му за формиране на костите и зъбите, или за мускулното съкращение, днес се обсъжда ролята на калция за осъществяване на клетъчната сигнализация, репродукцията, апоптозата, и редица други процеси в живия организъм. Важна крачка напред в разбирането на механизмите с участие на калция е идентифицирането на калций-сензитивния рецептор (calcium-sensing receptor, CaSR, CaR). Вече 23 години след откриването му, интересът към него не е престанал. Този кратък преглед е посветен на продължаващите проучвания, които разкриват участието на калций-сензитивния рецептор във все повече процеси в човешкия организъм - от класическата регулация на паратиреоидния хормон (ПТХ) до калцифициране на кръвоносните съдове, апоптоза, канцерогенеза и много други. Получените данни намират приложение в практиката и развитието на нови терапевтични методи. Разработват се две групи лекарствени вещества, с ефект върху CaSR – калцимитетици и калцилитици. Калцимитетиците са позитивни алостерични модулатори на CaSR и потискат производството на ПТХ. Калцилитиците – обратно, са негативни алостерични модулатори на CaSR, като повишават отделянето на ПТХ.

В. Публикации в чуждестранни списания:

39. **Пашалиева И.** Защитный эффект при применении кардиоксана при индуцированной доксорубицином миелотоксичности (экспериментальное исследование). *Гематология и трансфузиология* **2003**; 48(3):39-40.

Резюме: Известно, что терапевтические дозы цитостатиков оказывают токсический эффект на активно пролиферирующие ткани организма, в том числе и на кроветворные. В результате экспериментального исследования на крысах линии Вистар токсического действия доксорубицина отдельно и в сочетании с кардиопротектором кардиоксаном (дексразоксаном) показано защитное действие последнего на лейкопоэз. Автор предлагает использовать кардиоксан для снижения миелотоксического действия антрациклиновых антибиотиков, широко применяемых в гематологии и онкологии.

40. **Пашалиева И, Стоянов З.** Рекомбинантный человеческий эритропоетин и пробиотики - потенциальные синергисты в биотерапии рака? *Вестник Медицинского института им. Меграбяна* **2006**; т.2:10-15.

Резюме: Одним из наиболее перспективных направлений в лечении онкозаболеваний является биотерапия рака. Она является перспективным методом лечения злокачественных новообразований и по мнению ведущих специалистов онкологии в самое ближайшее время будет широко применяться в практике наряду с хирургическим, лучевым и химиотерапевтическим методами лечения. В современной онкологии особое внимание обращается на использование новых средств поддерживающей терапии и иммунореабилитации онкологических больных. Введение в организме рекомбинантного эритропоэтина и препаратов из живых микробных культур - пробиотиков, индуцируют синтез комплекса эндогенных цитокинов, которые стимулируют пролиферацию лимфоцитов и оказывает антипролиферативный эффект на опухолевые клетки.

41. **Пашалиев Н, Пашалиева И.** Пластично-восстановительная хирургия при лечении трудно-заживающих ран нижних конечностей. *Вестник Медицинского института им. Меграбяна* **2007**; т.3:28-33.

Резюме: Труднозаживающие раны на нижних конечностях являются следствием разнообразных заболеваний, нарушающих локальную гемодинамику артериальной, венозной, лимфатической систем. Независимо от форм хронической венозной недостаточности в основе нарушения трофики кожи и развития язв лежит венозная гипертензия. В результате последней развертывается каскад патологических процессов на тканевом (гипоксия), микроциркуляторном (микротромбозы и сладж форменных элементов крови) и клеточном (активизация лейкоцитов с выбросом ими лизосомальных ферментов)

уровнях. Дополнительно происходят локальные и системные сдвиги, формирующие синдром гипервязкости крови. Наиболее радикальным методом устранения флебогипертензии является хирургическая операция. Пластическая хирургия успешно дополняет этот этап лечения.

42. Stoyanov Z, Marinov M, **Pashalieva I**. Finger length ratio (2D:4D) in left- and right- handed males. *Journal Int Neurosciences* **2009**; 119:1006-1013. (**IF=0.885**)

Abstract: The finger length ratio (2D:4D) is a biomarker for the prenatal levels of testosterone. The prenatal effects of testosterone on the development of brain hemispheres are considered as a key factor in the etiology of left-handedness. We tested whether 2D:4D correlates with the type of handedness in males (18 right-handers and 18 left-handers). Right hand 2D:4D, left hand 2D:4D, average 2D:4D, and the difference between right and left 2D:4D (D_{r-l}) were compared. The value of D_{r-l} in left-handers was significantly lower than D_{r-l} in right-handers. This result can be interpreted as proof that left-handers were subjected to higher levels of testosterone in utero.

43. Stoyanov Z, **Pashalieva I**, Nikolova P. Finger length ratio (2D:4D) in left- and right-handed females: evidence supporting Geschwind and Galaburda hypothesis. *Журнал „Асимметрия“* **2011**; 5(2):20-26.

Abstract: The finger length ratio (2D:4D) is a biomarker for the prenatal levels of testosterone. The prenatal effects of testosterone on the brain are considered as a key factor in the etiology of left-handedness. In our previous study we established that handedness-related peculiarities in 2D:4D exist in males. In the present study right hand 2D:4D, left hand 2D:4D, average 2D:4D and the difference between right and left 2D:4D (D_{r-l}) were compared between left- and right-handed females. The results obtained replicated the observed in males: significant differences in D_{r-l} and reverse pattern of asymmetry in 2D:4D. D_{r-l} in left-handed was significantly lower than D_{r-l} in right-handed. The pattern of asymmetry in 2D:4D in left-handed was presented as a significantly higher left hand 2D:4D. These results suggest that left-handed females have been exposed to higher levels of testosterone in utero. Our data are in concordance with Geschwind and Galaburda hypothesis that high intrauterine levels of testosterone determine left-handedness.

44. Stoyanov Z, Nikolova P, **Pashalieva I**. Season of birth, Geschwind and Galaburda hypothesis, and handedness. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition* **2011**; 16(5):607-619. (**IF=1.135**)

Abstract: Geschwind and Galaburda (1985a, 1985b) suggested that the season of conception is a non-genetic random variable that may affect laterality and handedness, probably due to seasonal variations in the hormonal influences on the foetal brain. According to this suggestion it is logical to expect seasonal anisotropy in the incidence of birth of right- and non-right-handers. The present

study analysed data obtained from a sample of 3182 young Bulgarians: 2825 right-handers and 357 non-right-handers. Significant difference in the seasonal distribution of births of right- and non-right-handers was found in males only. The incidence of non-right-handedness was highest among participants born in winter. In right-handers increased birth rate was observed in spring and summer. The results in males seem to support the Geschwind and Galaburda suggestion. One can speculate that the high levels of mother's androgens during spring and early summer play the role of a "left shift" factor for the male foetuses with genetic potential for non-right-handedness.

45. Stoyanov Z, Decheva L, **Pashalieva I**, Nikolova P. Brain asymmetry, immunity, handedness. *Central European Journal of Medicine* 2012; 7(1):1-8. (**IF=0.262**)

Abstract: The principle of symmetry-asymmetry is widely presented in the structural and functional organization of the nonliving and living nature. One of the most complex manifestations of this principle is the left-right asymmetry of the human brain. The present review summarizes previous and contemporary literary data regarding the role of brain asymmetry in neuroimmunomodulation. Some handedness-related peculiarities are outlined additionally. Brain asymmetry is considered to be imprinted in the formation and regulation of the individual's responses and relationships at an immunological level with the external and internal environment. The assumptions that the hemispheres modulate immune response in an asymmetric manner have been confirmed in experiments on animals. Some authors assume that the right hemisphere plays an indirect role in neuroimmunomodulation, controlling and suppressing the left hemispheric inductive signals.

46. Минков М, Иванова М, Николова П, **Пашалиева И**, Костова М. Здравье как ценност в современном болгарском обществе. Современная медицина: Тенденции развития. Новосибирск. *Материалы международной заочной научно-практической конференции* 2012; 129-134.

Abstract: Здравье как ценност имеет хорошую основу в Болгарии – имея ввиду, на первом месте, объективные факторы: отличные климатические условия, наличие необходимых для здорovia природных ресурсов – вод (пресных вод, подходящих для питья, из рек, минеральных источников, подземных вод), достаточного количества почв для выращивания большого разнообразия зерновых, овощных и фруктовых культур – растений, необходимых для питания и обеспечивающих необходимых для здорovia хранительных веществ и витаминов; отличных условий для развития животноводства – обеспечивающего большого разнообразия необходимых и важных для здорovia пищевых продуктов. Существует действующая система здравоохранения, предоставляющая скорую помощь, амбулаторное лечение и госпитализацию; широкая сеть фармацевтических компаний, обеспечивающих необходимые лекарственные средства. Введение разнообразных

экономических форм в систему здравоохранения дает возможности выбора – существуют разные виды больниц, частные и государственные клиники и др. Все это показывает наличие общественной системы, ангажированной и способной обеспечить как минимум базовую защиту здоровья граждан. Несмотря на все это, оценка граждан об этой системе – негативна. Одна из проблем выходит из системы медицинского образования, а именно – отсутствие долгосрочной планировки обеспеченности здравоохранения высококвалифицированными кадрами. Прием студентов в медицинские университеты и колледжи строго планирован государством, но оно не обязывает их обучение с ангажементом к родной системе здравоохранения после окончания университета. Объективно позитивные обстоятельства, которыми располагает наша страна, не функционируют эффективно и в пользу здоровья в достаточной степени. Построение гармонических отношений в триаде „человек – общество - государство“ - возможно только на основе высокостойчивой ценностной системы, принятой тремя этими элементами триады в качестве фундамента.

V. УЧЕБНИ ПОСОБИЯ

Ръководство за практически упражнения по физиология на човека, п/р проф. Т. Ганчев, Варна, 2000, 311 стр.

Авторски колектив: Великова М, Ганчев Т, Георгиева М, Дечева Л, Димитров З, Милева В, Негрев Н, Николова П, **Пашалиева И**, Станчева Е.

Разработени са две теми от Ръководството за практически упражнения по физиология:

- **Пашалиева И.:** „Физиология на мускулите“, стр. 47-61.
- **Пашалиева И.:** „Регулация на алкално-киселинното равновесие. Водно-солева хомеостаза“, стр. 183-190.

VI. ПУБЛИКУВАНИ РЕЗЮМЕТА ОТ УЧАСТИЯ С ПОСТЕРИ И ДОКЛАДИ В БЪЛГАРСКИ И ЧУЖДЕСТРАННИ НАУЧНИ ФОРУМИ

A. Научни форуми в България:

1. Ганчев Т, Дянков Е, Захаријева Р, **Пашалиева И**, Великова М, Кавалджијева Б. Влияние на алуминия върху еритропоезата, железния обмен и някои функционални характеристики на еритроцитите у плъхове. Научна сесия „23 г. ВМИ – Плевен, 16-17.05.1997. *Сборник резюмета, 1997*: 38.

Резюме: Известно е, че увеличаването на алуминия в серума на болни с ХБН и на хемодиализа уврежда еритропоезата и железния метаболизъм. Продължителното третиране

на плъхове (от 20 до 90 дни) има подобен ефект. Липсват данни за промените при краткотрайни въздействия с алуминий. Седем-дневното третиране на плъхове с алуминиев сулфат в доза 67,5 мг/кг т.м. мускулно значимо намалява хемоглобина, хематокрита, включването на ⁵⁹Fe в новообразуваните еритроцити и увеличава ретикулоцитите в „промили“ и в абсолютни стойности. Наблюдава се умерена до силно изразена хипохромия, полихромазия с микроцитоза. Наличните макроцити са предимно полихроматофилни. Плазменото желязо, ТЖСК, КСТ и абсорбцията на ⁵⁹Fe у опитните животни значително намаляват. Намалява и спонтанната хемолиза на еритроцитите, докато механичната им устойчивост и деформабилност се увеличават. Очевидно, макар и кратковременно, алуминиевото третиране супресира еритропоезата и желязния обмен, вероятно потискайки хемоглобиновата синтеза и матurationията на еритроидните клетки, без да уврежда изследваните функционални параметри на зрелите еритроцити.

2. Velikova M, Ganchev T, Dynkov E, **Pashalieva I**. Effects of postreserpine adrenergic blockade on leucopoiesis in rats. VII Congress of the Bulgarian society of physiological sciences, Sofia, June 10-11, 1999. *Acta physiologica & Pharmacologica Bulgarica*, 1999: 36.

Abstract: Bone marrow (BM), leucopoiesis, leukocyte formula, index of maturation of granulocytes and phagocytic activity were studied in rats after 5-day treatment with reserpine (Fluka, 1 mg/kg b.m., s.c.). It is known that reserpine (RES) treatment leads to functional adrenergic blockade of NA synapses. A significant decrease of leukocyte count (by 66,52%, p<0,001) was observed in the RES-treated group, accompanied by a significant decrease of “band” neutrophils (St Neu) and polymorphonuclear neutrophils (PMNeu). Lymphocytes (Ly), monocytes (Mo), basophils (Ba) and eosinophils (Eo) were markedly reduced. The total number of myeloid cells in BM was reduced too. The absolute number of myelocytes was decreased (n.s.), a more significant reduction showed StNeu and PMNeu. Myelocytes and promyelocytes rised insignificantly. Phagocytic activity and index of granulocytes were insignificantly lowered in the RES treated group. Higher values of immature leukocyte precursors and the significantly decreased mature cells in BM (StNeu and PMNeu) may be considered sign of suppressed proliferation and differentiation of myeloid and lymphoid cells. The lowered index of maturation of granulocytes supports this consideration. It is suggested that the transition of white blood cells (WBC) to peripheral blood is suppressed by RES, as far as the numbers of StNeu, PMNeu, Eo, Ba and Ly are significantly reduced. Our conclusion is that intact adrenergic function must be present for proliferation and differentiation of myeloid and lymphoid cells, thus providing normal count WBC in peripheral blood, whereas their phagocytic activity is not significantly affected.

3. **Pashalieva I**, Stancheva E, Decheva L, Nyagolov Y, Negrev N. Experimental date of melatonin on the count and functional activity of thrombocytes. X national congress of

Bulgarian society for physiological sciences, 6-9 october, 2011, Varna. *Scripta Scientifica medica*, 2011; 43(3):229.

Abstract: There are insufficient data about the effects of melatonin on haemostasis. The purpose of the study is to investigate the effect of melatonin and of luzindole, an inhibitor of melatonin receptors MT₁ and MT₂ on the count and functional activity of the thrombocytes as estimated according to the changes in the plasma levels of beta-thromboglobulin (β -TG) and platelet factor 4 (PF 4). The study covered 52 white male Wistar rats weighing 200-220 g on a 12/12 h light/dark regimen. Daily dosages of melatonin of 0.2 mg/kg b.m. and luzindole of 0.4 mg/kg b.m. were applied. Melatonin was administered s.c. twice daily at intervals of 12 hours for three consecutive days. The animals were divided into 4 groups of 13 ones each and injected as followed: group one - with saline, group two - with melatonin, group three - with luzindole, and group four - with luzindole and one hour later on - with melatonin. The results demonstrated that melatonin significantly increased the thrombocyte count ($p < 0.001$) and the plasma levels of β -TG ($p < 0.001$) and PF 4 ($p < 0.001$) known as markers of platelet functional activity. When applied independently, luzindole significantly reduced ($p < 0.001$) the thrombocyte count, β -TG and PF 4 which allowed the assumption that, probably, it inhibited the effect of endogenic melatonin to a significant extent. Luzindole pretreatment suppressed the effects of both endogenic and exogenic melatonin. Melatonin represents an important non-specific regulator of thrombocytic homeostasis. It significantly increases the count and functional activity of the thrombocytes as estimated by means of the plasma concentrations of β -TG and PF 4.

4. Nyagolov Y, **Pashaliewa I**, Doncheva N, Negrev N. Somatotropin, somatostatin and prolactin effects on vitamin K-dependent plasma clotting factor (FII, FVII, FIX, FX) antigen concentration in rats. X national congress of Bulgarian society for physiological sciences, 6-9 october, 2011, Varna. *Scripta Scientifica medica*, 2011; 43(3):228.

Abstract: Somatotropin, somatostatin and prolactin hormonal disorders in clinical practice are often associated with modulated haemostasis. However, the precise role of those hormones in haemocoagulation is not yet clearly defined. The present survey was designed to measure the effects of somatotropin, somatostatin and prolactin on plasma concentrations of vitamin K-dependent clotting factors FII, FVII, FIX and FX in rats. Experiments were performed on male Wistar rats. Hormones enrolled in the study were applied in three consecutive days as follows: somatotropin (0.2 mg/kg body mass, s.c.); somatostatin (0.1 mg/kg, s.c.); somatostatin applied 3 h before somatotropin in the same doses and schema; and prolactin (2 x 0.1 mg/kg, i.p.). Blood samples were gathered by cardiac puncture under ether narcosis. Plasma clotting factor concentrations were estimated by ELISA methods. Somatotropin reduced significantly plasma antigen concentration ($p < 0.001$) of FII, FVII, and FX, but did not affect FIX. Somatostatin, as well as somatostatin applied 3 h before somatotropin, and prolactin increased ($p < 0.001$) FII, FVII, and FX, and reduced FIX ($p < 0.001$). Prolactin elevated all parameters studied ($p < 0.001$). These

results evidence somatotropin, somatostatin and prolactin are substantially involved in regulation of plasma levels of the factors studied, as somatotropin reduces FII, FVII, and FX, while somatostatin and prolactin provide the opposite effects. The completely different pattern of the effects of the hormones on F IX suggest different mechanism(s) of actions related to this clotting factor.

5. Decheva L, **Pashalieva I**, Stancheva E, Nyagolov Y, Negrev N. Melatonin and plasma fibrinolytic activity in rats. X national congress of Bulgarian society for physiological sciences, 6-9 october, 2011, Varna. *Scripta Scientifica medica*, **2011**; 43(3):207.

Abstract: There is scanty and contradictory data about the effect on fibrinolysis of melatonin. The purpose of the present investigation is to study the effects of melatonin and its antagonist luzindole on TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor) activity and plasma level of TAFIa/TAFIai (TAFIa activated/TAFIai inactivated) complex which are specific markers of plasma fibrinolytic activity. The study covered 52 male Wistar rats divided into four groups, i.e. injected with melatonin (in a dose of 0.2 mg/kg b.m.), with luzindole (in a dose of 0.4 mg/kg b.m.), with melatonin and luzindole both as luzindole pretreatment was performed one hour earlier. The control group was injected with saline acting as a solvent. All substances were administered two daily for three consecutive days. It was established that melatonin induced significant alterations in the examined parameters as TAFI activity increased ($p < 0.001$) while the plasma level of TAFIa/TAFIai complex was strongly reduced ($p < 0.001$). Luzindole being a non-selective antagonist of melatonin receptors diminished TAFI activity ($p < 0.001$) and elevated the plasma concentration of TAFIa/TAFIai complex ($p < 0.001$). Luzindole pretreatment and subsequent melatonin application caused some changes of the examined parameters which, in their essence, repeated the effect of the independent luzindole administration at $p < 0.001$. The alterations of the reptilase time as an integral indicator of the plasma fibrinolytic activity corresponded with the data demonstrated in this study ($p < 0.001$). Our results allowed us to accept that melatonin significantly reduced plasma fibrinolytic activity as estimated by means of TAFI activity and TAFIa/TAFIai level. The blockade of MT_1 and MT_2 melatonin receptors by luzindole eliminated the inhibitory effect of this hormone.

6. Stancheva E, Decheva L, **Pashalieva I**, Nyagolov Y, Negrev N. Melatonin- and luzindole-induced effects on the activity of V, XI, XII and XIII plasma coagulation factors. X national congress of Bulgarian society for physiological sciences, 6-9 october, 2011, Varna. *Scripta Scientifica medica*, **2011**; 43(3):236.

Резюме: Although melatonin is an intensively investigated hormone presenting with a broad spectrum of biological action, there is scanty data about its effects on haemocoagulation. To study

the influence on the activity of V, XI, XII and XIII plasma coagulation factors of melatonin. The effects on 52 white male Wistar rats of melatonin (in a daily dose of 0.2 mg/kg b.m.) and of luzindole (in a daily dose of 0.4 mg/kg b.m) applied subcutaneously every 12 hours for 3 consecutive days were investigated. The animals were divided into 4 groups: group one (controls) – injected with saline; group two - injected with melatonin; group three - injected with luzindole and group four - injected with melatonin one hour after luzindole pretreatment. Under the action of melatonin, a considerable increase of the activity of FV, FXII and FXIII occurred ($p < 0.001$) while there were no significant changes in the activity of FXI. Luzindole suppressed the activity of the four examined plasma factors ($p < 0.001$) when applied alone and after pretreatment with it as well. It is known that aPTT provides information about the disturbance in the intrinsic system of coagulation. It could be accepted that the melatonin-induced increase of the activity of FV, FXII and FXIII was directly related to the shortened aPTT. The significant prolongation of aPTT ($p < 0.001$) established not only after the independent luzindole application but also in the animal group on pretreatment with it could be due to its effect as a non-selective antagonist of MT₁ and MT₂ melatonin receptors. There are reasons to suggest that melatonin represents an important regulator of the activity of FV, FXII and FXIII as it increases it. Its effect is, however, completely inhibited after luzindole application.

7. Negrev N, Nyagolov Y, Stancheva E, **Pashalieva I**, Decheva L. Experimental data about the influence of some thymic peptides on screening parameters of haemostasis, platelet count and thrombocyte functional activity. X national congress of Bulgarian society for physiological sciences, 6-9 october, 2011, Varna. *Scripta Scientifica medica*, 2011; 43(3):226.

Abstract: There is scanty and contradictory data about the effect of thymus on haemostasis. To study the effects of thymulin (TM), thymosin-alpha1 (T α ₁), thymosin-beta3 (T β ₃), and thymosin-beta 4 (T β ₄) on the activated partial thromboplastine time (aPTT), prothrombine time (PT), thrombine time (TT), reptilase time (RT), euglobin lysis (EL), thrombocyte count (Thr) and their functional activity as determined by means of beta-thromboglobulin (β -TG) and platelet factor 4 (PF4). The study covered 65 white male Wistar rats divided into 5 groups. Each group was injected with one peptide as TM was administered in a dose of 0.4 mg/kg b.m., T α ₁, T β ₃ and T β ₄ – in a dose of 0.3 mg/kg b.m. each while the control group was treated with saline. The injections were performed s.c. once daily for three consecutive days. The parameters were estimated by using of tests of Diagnostica Stago (France) except for the platelet count which was determined by means of the phase-contrast method. All the thymic peptides significantly prolonged aPTT, PT and EL ($p < 0.001$) while RT was prolonged only in the animals treated with T α ₁, T β ₃ and T β ₄. Both T α ₁ and T β ₄ shortened TT ($p < 0.001$) and increased platelet count ($p < 0.001$). Plasma concentrations of β -TG and PF4 were elevated ($p < 0.001$) under the influence of T α ₁, T β ₃ and T β ₄. Our results suggest that TM, T α ₁, T β ₃ and T β ₄ represent important regulators of haemostasis as

they induce a tendency toward a hypocoagulability and a reduced plasma fibrinolytic activity as well.

8. Decheva L, **Pashalieva I**, Georgieva M. Complex evaluation of tuition in physiology of students of dental medicine. X national congress of Bulgarian society for physiological sciences, 6-9 october, 2011, Varna. *Scripta Scientifica medica*, 2011; 43(3): 207.

Abstract: Physiology is a basic theoretical discipline significant in the preparation for the preliminary medical examination of the students of dental medicine. The aim of the study is to research the students of dental medicine's motivation and their attitude towards the preparation in physiology. 197 students have participated in a specially devised survey. The survey inquires about: the social and demographic background – gender, age, academic year, citizenship (Bulgarian or foreign), and the form of tuition (state-paid or privately funded); marks in the examination in physiology; subjective assessment of the acquired knowledge and its application through the whole course in dental medicine. The results show that the acquired knowledge of physiology are necessary and facilitate to a great extent the understanding of the content in the upcoming academic years. The aspiration for long-lasting knowledge and high marks are predominant among the students. The students seek further information from lecturers, supplementary literature and internet-based sources. These attitudes are manifested among both Bulgarian and foreign students, as well as among the different forms of tuition. Students from later academic years assess the necessity for in-depth knowledge of physiology as more important. Predominantly, students deem their examination marks deserved. Analysis of this type is conducted for the first time and is connected to the forthcoming graduation of the first batch of graduates in dental medicine in 2011. The acquired data will serve as basis for future research regarding the problem.

9. Димитрова В, Стоянова Й, **Пашалиева И**. Приложение на пробиотиците в лечението на аутизма. X национален конгрес по хранене с международно участие, 27-30 май, 2015; Варна, КК „Св. Константин и Елена“. *Сборник с резюмета, 2015*: 120-122.

Резюме: Аутизмът представлява пожизнено разстройство в развитието на мозъчните функции, което не позволява на индивида да възприеме адекватно това, което вижда, чува и усеща. Хората с аутизм са изключително затруднени при усвояването на речеви и социални умения, както и при взаимоотношенията си с останалите индивиди. Много от децата развиват аутизм след антибиотично лечение на повтарящи се инфекции. Хроничното използване на антибиотици унищожават полезните бактерии в стомашно-чревния тракт, което води до значително увеличение на *Candida albicans* и патогенни бактерии. Това може да доведе до синдром на „течащите черва“, а това от своя страна да предизвика автоимунни реакции и хранителни алергии, често срещани при хора с аутизм. Децата с аутизм страдат по-често от стомашно-чревни проблеми в сравнение с останалите.

Освен изменения в чревната флора, настъпват промени и в ензимната активност. Чувствителността към определени храни, най-вече пшеница, захар и мляко, могат да допринесат за появата на поведенчески проблеми. Редица изследвания доказват, че пробиотиците играят важна роля в лечението на деца, страдащи от разстройства от аутистичния спектър, като подобряват поведенческите проблеми. В заключение може да се каже, че аутизмът е заболяване с неуточнена етиология. Съществуват редица хипотези за възникването му. Съчетаването на подходящ хранителен режим (лишен от глютен и казеин), пробиотици и специализирано обучение могат да бъдат ефективни при лечение на това състояние.

10. Стоянова Й, Димитрова В, **Пашалиева И**. Ролята на пробиотиците при лечение на atopичен дерматит и алергичен ринит – обзор. X национален конгрес по хранене с международно участие, 27-30 май, 2015; Варна, КК „Св. Константин и Елена“. *Сборник с резюмета, 2015*: 175-176.

Резюме: Атопичният дерматит и алергичният ринит са възпалителни заболявания, манифестиращи се с редица алергични прояви и продукция на IgA антитела. Подобно на други алергични заболявания, те се предизвикват от попаднал в организма алерген, водещ до свръхчувствителност при някои индивиди. Известна е определена наследствена предразположеност към тези заболявания. Атопичният дерматит се проявява най-често в детска възраст – през първата година от живота, но са описани и случаи на по-късно отключване на заболяването. В значителен процент от случаите (над 80%), атопичният дерматит прераства в алергичен ринит и астма. Наред с използването на кортикостероиди и антихистаминови препарати през последните години, редица проучвания предлагат използването на пробиотици като алтернативен и същевременно успешен метод за лечение на тези атопични заболявания. Чревната флора у алергични индивиди се характеризира с определени промени. Приложението на пробиотици на атопични деца в голяма степен възстановява нормалните функции, като повишава продукцията на IL-10 и води до трансформация на растежен фактор β . Тези цитокини имат противовъзпалителен ефект и могат да подпомогнат лечението на атопичните заболявания. Литературни данни показват, че при пациенти, третирани с пробиотични бактерии, проявите на атопични заболявания намаляват с почти 50%. Увеличаването на честотата на алергичните заболявания през последните години в развитите страни налага търсенето на нови и максимално близки до нормалната физиология методи за справяне с тези състояния. Приложението на пробиотиците може да бъде един от тях.

Б. Чуждестранни научни форуми:

11. Ganchev T, Dyankov E, Stancheva E, Nyagolov Y, **Pashaliev I**, Velikova M, Decheva L. Influence of postreserpine adrenergic blockade on ^{59}Fe absorption in rats. European student's conference of the charity. Berlin, Germany. October 21-23, 1993.

Abstract book 1993; p.62.

Abstract: Results showing retained iron absorption caused by depressed enterocytes' metabolism are published by Forth and Rummel (1973). Transient blockade of adrenergic transmitter system transduction following Reserpine administration - is accompanied by depression of oxygen consumption, activity of some enzymes and protein synthesis (Markova et al. 1975, Brannon and Scott, 1987).

Purpose of the study is to examine the ^{59}Fe absorption in a condition of postreserpine adrenergic blockade and depressed metabolism in rats.

The experimental Wistar rats were treated with Reserpine (Fluka) 1mg/kg b.m. subcutaneously for 6 days. Control rats were treated with the solvent only. The absorption of ^{59}Fe was determined according to Brittin et al. 1968.

Postreserpine adrenergic blockade increases ^{59}Fe absorption in digestive system after 3 and 6 days treatment, demonstrated more intensely after 6 days, e.g., expressed inhibition of metabolism after Reserpine administration does not affect negatively ^{59}Fe absorption.

The increased iron absorption in these conditions is in disharmony with increased iron level in serum (Ganchev 1975).

A possible reason for stimulated ^{59}Fe absorption is the increased stomach acidity as far as the positive role of this factor for inorganic iron absorption is determined (Conrad and Umbreit 1992).

In accordance with Baldwin 1992 a possible role of gastrin in ^{59}Fe utilization should not be excluded, as it is probably elevated after postreserpine increased parasympathetic tonicity (Carlsson 1975, Anshelevich and Okun 1976).

12. Stoyanov Z, Hristozov K, **Pashalieva I.** Finger length ratio (2D:4D) and peripheral vascular response to mental stress in males. Proceeding of the 15th world congress of psychophysiology of the International Organization of Psychophysiology (I.O.P), Budapest, Hungary. September 1-4, 2010. *Int Journal of psychophysiology* **2010**; 77(3):p.271.
(IF=2.378)

Abstract:

Background. It is well known that sex differences in cardiovascular reactivity to mental stress exist. These differences may be related, partly at least, to differences in actual levels and ratios of sex steroids in males and females. At this time, however, it is unknown whether prenatal levels of sex steroids and their organizational effects on the brain (especially of testosterone) are related to the cardiovascular stress-responses later in life. An indirect biomarker for the prenatal testosterone/estrogen ratio is the ratio between the lengths of the 2nd and 4th fingers of the hand (2D:4D). Low 2D:4D ratio testifies to high prenatal testosterone/estrogen ratio (high prenatal

levels of androgens), and vice versa – high 2D:4D indicates low prenatal testosterone/estrogen ratio (low prenatal levels of androgens). In the present study, we set the following goals: (1) to examine the correlation between 2D:4D and vascular reactivity to mental stress, and (2) to compare the values of 2D:4D in low reactors and high reactors to mental stress.

Methods. Twenty young men, aged between 20 and 22 years, were studied. The fingers' length was measured on photocopies of the ventral surface of the hands. Three measures of 2D:4D were calculated and analyzed: right hand 2D:4D, left hand 2D:4D, and the difference between right and left 2D:4D (Dr-1). By means of infrared photoplethysmographic (PPG) probe, the volume changes of peripheral blood flow were recorded at rest and during mental stress. The mental challenge was a combination of memory and mental arithmetic tasks. Vascular reactivity to mental stress was evaluated through the baseline-to-task changes of the PPG index “module of elasticity” (ME) – “a/T”, where “a” is the duration (in msec) of the ascending part of the PPG-wave, and “T” is the duration (in msec) of the whole PPG-complex. The increased values of ME testify to an increase in tonic tension of blood vessels.

Results. A significant negative correlation ($r = -0.508$; $p = 0.02$) was found between right hand 2D:4D and baseline-to-task changes of ME. Similar to it was the association between Dr-1 and vascular reactivity ($r = -0.404$; $p = 0.08$). In the high reactors group, the mean values of right hand 2D:4D (0.949) and Dr-1 (-0.005) were lower than in the low reactors group (0.970 and 0.012 respectively), but the differences were insignificant.

Conclusions. The obtained results reveal a relationship between values of 2D:4D and vascular reactivity to mental stress in males. The data suggest that higher intrauterine levels of androgens or a higher prenatal testosterone/estrogen ratio (both presented as lower 2D:4D) are associated with higher vascular reactivity to mental stress later in life. Further research is needed to clarify whether the prenatal organizational effects of sex steroids are directly responsible for such a relationship or if the effect is mediated by androgen dependent personality traits.

13. **Pashalieva I**, Decheva L, Stancheva E, Nyagolov Y, Negrev N. Screening study of melatonin effects on basic integral parameters of blood coagulation (PT, aPTT, TT, ECLT). FEPS physiology congress, Istanbul, Turkey, September 3-7, 2011. *Acta Physiologica* 2011; vol. 203, (Suppl. 686):PC177. (**IF=3.090**)

Abstract:

Objective: Though melatonin is a hormone with multiple biological effects, its particular role in hemostasis is not yet thoroughly elucidated. The present study has been designed to provide screening data of the effects of melatonin on the basic integral parameters of hemostasis: prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and euglobulin clot lysis time (ECLT) in rats.

Methods: The studies were performed on 26 male Wistar rats exposed to 12/12 h natural light/dark cycle. Thirteen rats were treated with Melatonin in a daily dose 0.2 mg/kg body mass applied twice daily s.c. for three days. The rest of the animals (control group) were treated with the vehicle by the same scheme and volume. The parameters tested were determined using standard laboratory kinetic tests on a Stago analyzer.

Results: PT, APTT, and TT were significantly shortened ($p < 0.001$), while ECLT was elongated ($p < 0.001$) by melatonin application.

Conclusions: The results indicate that melatonin inflicts substantial shifts in hemostasis by activating coagulation via both intrinsic and extrinsic pathways, and additionally enhances transformation of fibrinogen to fibrin. The elongated ECLT may be interpreted as an effect of the hormone on plasma plasminogen activators. The data suggest melatonin is involved in hemostasis regulation by generating a tendency of hypercoagulability and reduced plasma fibrinolytic activity.