

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ
на гл.ас. д-р Даниела Симеонова Цекова,
представени за участие в конкурс за доцент
с шифър 4.2. Химични науки (Органична химия)

1. L. Tancheva, E. Encheva, L. Alova, N. Belova, R. Klisurov, M. Novoselski, V. V. Petkov, **D. Tsekova**, Effects of newly synthesized peptide mimetics on exploratory behaviour, memory and serotonin release in the hippocampus of rats with social isolation syndrome, *Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences*, 66, 2013, 133-138, ISSN: 1310–1331 (Print) ISSN: 2367–5535 (Online). (IF = **0.198**) (индивидуален IF = 0.0247)

Изследвано е влиянието на два новосинтезирани пептидомиметика (производни на валин и никотинова/изоникотинова киселина) върху плъхове от серията „Wistar“, които са били подложени на шестседмична социална изолация. В текста на публикацията двете съединения са обозначени кодово със символите М6 и Р6. Влиянието на тези съединения върху променените когнитивни функции в експериментално стимулираната агресия на плъховете е изследвана с помощта „Hole board“ теста (за изследователско поведение), както и със „Step-through“ теста на седмия и на тридесетия ден (за краткосрочна и дългосрочна памет). Изследвано е и влиянието на съединенията върху освобождаването на серотонин (5-НТ) в хипокампуса на агресивни плъхове, прилагайки сцинтилационен метод. Установено е, че използваните съединения проявяват различен модулиращ ефект върху изследователското поведение и памет, а също и върху освобождаването на серотонин (5-НТ) в хипокампуса на групови и на социално-изолирани мъжки плъхове. Двете съединения се отличават по въздействие върху изследователското поведение и процесите на приспособяване в агресивни животни. Съгласно данните от тестовите, съединението М6 оказва положително въздействие върху паметта на груповите животни, но има обратния ефект върху агресивни плъхове. Най-вероятно, съединението М6 има афинитет спрямо 5-НТ рецептора в хипокампуса.

2. **D. S. Tsekova**, D. R. Williams, J. Y. Y. Heng., Effect of Surface Chemistry on Crystallization of Proteins, *Chemical Engineering Science*, 77 (2012), 201-206, ISSN: 0009-2509. (IF= **2.431**) (индивидуален IF = 0.810)

Докладвана е хетерогенната кристализация на четири моделни белтъка (Лизоцим, Тауматин, Каталаза и Феритин) върху нови органични повърхности. Описана е модификацията на стъклените повърхности с помощта на органосиланови реагенти до органични покрития. Получените органични повърхности са охарактеризирани чрез измерване на контактен ъгъл и на тази база са изчислени полярната и дисперсионната компонента на повърхностната енергия. Експериментите за кристализация са извършени, прилагайки варианта – висяща капка на парно-дифузионния метод.. Намерено е, че химическата структура на повърхността на подложките оказва влияние върху кристализацията на белтъци в няколко аспекта: брой образувани кристали, размери на

кристалите и морфология на кристалите. Получените данни потвърждават теоретичните предположения, че образци със специфична химична повърхност могат да бъдат успешно прилагани за контрол върху процеси на зародишообразуване и върху морфологията на белтъчни кристали.

3. **D. S. Tsekova**, Thaumatin Crystallization in Hanging Drop and in Thin Layer by Vapor Diffusion Method, *Bulgarian Chemical Communications*, 44(3) (2012) 267-271, ISSN: 0324-1130. (IF=0.32)

Изследвана е кристализацията на белтъка Тауматин в капка и в тънък слой, прилагайки парно-дифузионния подход във варианта „висящата капка“. Тауматинът, при условията в които са проведени експериментите, образува кристали, принадлежащи към тетрагоналната пространствена група. Наблюдаваните кристали имат морфология, която е типична за кристали, образувани и нарастнали върху плоска (чужда) подложка, като доминират две основни ориентации. Кристалите са добре оформени, когато са нараствани в капка и с променен хабитус, често с образуване на вдлъбнатини, когато са нараствани в тънък слой. Образуваните и нарастнали в края на слоя кристали, нерядко групирани в агломерати, също проявяват специфична морфология.

4. L. P. Tancheva, E. N. Encheva, **D. S. Tsekova**, L. G. Alova, S. L. Stancheva, V. V. Petkov, M. T. Novoselski, R. Klisurov, New L-Valine Peptide Mimetics as Potential Neuropharmacological Agents, *Bulgarian Chemical Communications*, 44(3) (2012) 262-276, ISSN: 0324-1130. (IF=0.32) (индивидуален IF = 0.04)

Представеното тук изследване цели да се оцени ефекта на четири новосинтезирани пептидомиметика, производни на L-валин, съдържащи остатъци от никотинова/изоникотинова киселини, и хидрофобни спейсери с две различни дължини, върху когнитивните функции у гризачи.

Използвани са мъжки лабораторни мишки, които са били третирани с тези съединения в дневни дози по 125 и 250 mg/kg т.м. за три последователни дни. Техните памет и обучение са изследвани, прилагайки Step-through тест, изследователското им поведение – с Hole-board тест, а невро-мускулната им координация – с Rota-rod тест.

Способността на изследваните вещества да повлияват метаболизма на биогенни амини в хипокамп, е изследван при плъхове Wistar, 1 час след единична доза (250 mg/kg i.p.).

Резултатите разкриват значителен дозо-зависим ефект на две от съединенията, които представляват позиционни изомери и съдържат по-дълъг хидрофобен спейсер. Ефектът им върху параметрите на обучение и памет, изследователска активност и невро-мускулна координация е бил добре изразен. Нивата на невромедиатори в хипокампа са били значително променени след единично третиране. Серотониновите (5-НТ) нива също са били завишени значително и от двете съединения, едно от които е увеличило също норадреналиновите нива.

Подобряващият когнитивни функции у гризачи ефект на веществата се обяснява с наличието на L-валинов, както и на никотинов или изоникотинов остатък.

Много по-силното повлияване от страна на двойката с по-дълъг хидрофобен спейсер, за да могат да бъдат модулирани нивата на биогенни невромедиатори в плъшия хипокамп, се смята, че се дължи на по-добрата липорастворимост на тези съединения, което е свързано с техния транспорт през кръвно-мозъчната бариера.

5. **D. S. Tsekova**, Formation and Growth of Tetragonal Lysozyme Crystals at Some Boundary Conditions, *Crystal Growth and Design*, 9(3) (2009) 1312–1317, ISSN: 1528-7483. (IF=4.162)

Изследвано е образуването и растежа на тетрагонални лизоцимни кристали на граничната повърхност на разтвори от въпросния белтък и стъклени подложки. В статията са описани и дискутирани ориентациите и морфологията на кристалите, образувани и нарастнали върху плоска стъклена повърхност. Влиянието на втора плоска стъклена подложка, ограничаваща слоя белтъчен разтвор, също е представено. Показано е, че на мястото на четирите пирамидални (101) стени, които изчезват от хабитуса на нарастнатите при тези условия кристали, се развива или полусфера, или се появява „нова“ (001) стена, нетипична за хабитуса на тетрагоналния лизоцимен кристал.

6. **D. S. Tsekova**, J. A. Sáez, B. Escuder, J. F. Miravet, Solvent-free Construction of Self-Assembled 1D Nanostructures from Low-Molecular-Weight Organogelators: Sublimation vs Gelation, *Soft Matter*, 5 (2009) 3727-3735, ISSN: 1744-683X. (IF=4.869) (индивидуален IF = 1.817)

Представено е образуването на нишки, вследствие на самоорганизация на молекулите на гелообразуващи вещества, принадлежащи на един общ клас съединения. Съединенията са производни на амоникселина и съдържат никотинови и изоникотинови крайни групи. Получаването на мрежа от нишки става лесно вследствие на сублимационни процеси. В тази статия за първи път се докладва за сравнение на структурата на микрониишки, получени от гелообразуващи вещества в разтвор (ацетонитрил и толуен) и в отсъствие на разтворител. Използваните за охарактеризиране на тези материали различни техники, каквито са сканиращ електронен микроскоп (SEM), широкоъгълна рентгенова дифракция (WAXD) и инфрачервена спектроскопия (IRS) показват че при всички тези съединения разтворителят не оказва значително влияние върху присъщото на молекулите им свойство да се самоорганизируют анизотропно до 1D нано и/или микро-кристални структури. Подробните изследвания показват също, че ефектът на разтворителите е очевиден при повисоки нива на организация във връзка с явлението сливане на нишки с нишки (SEM изследвания), а на молекулно ниво ефектът на разтворителя се проявява в стабилизирането на различни полиморфни структури (XRD).

Изследваните в този труд съединения са 16 на брой, почти всички за първи път са синтезирани за целите на това проучване. Данни за синтетичните процедури и охарактеризирането им чрез спектроскопски методи са представени като допълнителен файл към публикацията („supporting information“).

7. **D. S. Tsekova**, V. B. Stoyanova, Microstructure of new metal-organic gels obtained by low molecular weight gelators, *Bulgarian Chemical Communications*, 41(2) (2009) 149-152, ISSN: 0324-1130. (**IF=0.156**) (индивидуален IF = 0.078)

Изследвано е свойството самоорганизация на наскоро синтезирани нискомолекулни съединения, съдържащи L-валин и пиридинови компоненти в молекулите си, в присъствието на някои метални йони. Установено бе, че в етанолов разтвор те реагират с CuCl_2 до образуване на метало-органични полимери с гелова структура.

Разгледани са също хидрогелове на същите органични съединения, включващи Na^+ и K^+ йони. Тук са представени някои топологични характеристики на такива продукти, включващи Na^+ , K^+ и Cu^{2+} йони в структурата си.

8. **D.S. Tsekova**, B. Escuder, J. Miravet, Solvent-free self-assembly of small organic molecules into fibrillar microstructures, *Bulgarian Chemical Communications*, 41(2) (2009) 110-115, ISSN: 0324-1130. (**IF=0.156**) (индивидуален IF = 0.052)

Самоорганизацията представлява ефикасен подход за получаването на надмолекулни комплекси с размери от порядъка на нано- до микрометри. Изучаването на този процес, в случай на образуване на нишки и влакнести структури, е обект на активни научни изследвания, тъй като получените с такава морфология материали имат потенциално приложение в тъканното инженерство, като шаблони за неорганични нано-нишки, материали в електрооптиката и др. Тук съобщаваме за наскоро синтезирани нискомолекулни производни на L-валина и пиридина, които се самоорганизируют в нишкови структури в твърда фаза, т.е. в отсъствие на какъвто и да е разтворител. Нагряването на сухото разпрасено вещество води до образуването на игловидни частички с наноразмери, които се развиват в микро-пръчици при продължаващо нагряване. Хабитусът на нарастнатите нишки се запазва и след охлаждане. Получените резултати представят интересна алтернатива за получаването на кристалинни органични нанообекти и микронишки в условие на отсъствие на разтворител.

9. **D. S. Tsekova**, E. Ts. Makakova, P. S. Alov, G. A. Gorneva, I. K. Pajeva, L. P. Tancheva, V. V. Petkov, A. R. Surleva, B. Escuder, J. F. Miravet, E. Katz, Structure-activity relationships of new L-valine derivatives with neuropharmacological effects, *Bulgarian Chemical Communications*, 41(2) (2009) 133-137, ISSN: 0324-1130. (**IF=0.156**) (индивидуален IF = 0.014)

Изследвани са четири производни на L-валина като потенциални фармакологични агенти. От N-края си α -аминокиселината е свързана с никотинова (*m*-пиридинова) киселина или с изоникотинова (*p*-пиридинова) киселина, а от C-края си – с алкилов остатък, съдържащ 3 или 6 метиленови групи. При експерименти, проведени *in vivo* (бели мишки) и *in-vitro* (клетъчни култури F4N), и четирите съединения показаха много ниска токсичност (интраперитонеално и орално въведени веществата проявяваха токсичност над 2000 мг/кг, а при клетъчните култури токсичността бе по-ниска от тази на витамин C). Същевременно бе отчетена значителна невро-фармакологична активност при доста по-ниски дози на изследваните вещества. Експериментално получените данни, отнасящи се до тяхната

разтворимост във вода и октанол ($\log P$), както и изчислените данни за $\log P$, са в добра корелация с резултатите, свързани с техните ефекти върху централната нервна система.

10. **D. S. Tsekova**, B. Escuder, J. F. Miravet, Solid-state polymorphic transition and solvent-free self-assembly in the growth of organic crystalline microfibers, *Crystal Growth and Design*, 8(1) (2008) 11-13, ISSN: 1528-7483. (IF=4.215) (индивидуален IF = 1.405)

Изследван е кристалинен ксерогел, получен от новосинтезирано съединение, принадлежащо на групата гелообразуващи вещества с ниска молекулна маса, което съдържа в молекулата си L-валинов и пиридинов остатък, свързани с пептидна връзка. Изследваният ксерогел претърпява полиморфен преход при загряване до температури над 225 °C, който преход е последван от образуването на микрофибри. Получените при тези условия микроишки запазват хабитуса си при охлаждане. Едно възможно обяснение на това поведение е, че след полиморфния преход микроишките се получават вследствие на сублимация и рекристализация. Получените резултати разкриват и че присъщо на това съединение е свойството да се самоорганизира анизотропно в нишки, което би позволило и органични кристалини микро- и нано- нишки да се получават в условия, при които отсъства разтворител. Изследваното съединение е синтезирано за първи път от авторския колектив и данни за синтеза и охарактеризирането му са представени като допълнителен файл към публикацията („supporting information“). Такова поведение на морфологична трансформация от прахообразно изходно състояние без дефинирана форма и размер на частиците до ясно дефинирани 1D кристалини образувания от органични съединения, без наличие на разтворител, а само при загряване, е докладвано за първи път.

11. C. N. Nanev, I. Dimitrov, **D. Tsekova**, Adhesion of protein crystals: Measurement of the detachment force, *Crystal Research and Technology*, 41(5) (2006) 505–509, ISSN: 0232-1300. (IF=0.863) (индивидуален IF = 0.288)

Представен е нов технически подход, специално разработен за директно измерване на силата на адхезия на белтъчни кристали, които са хетерогенно зародени и нарастнати върху различни подложки. Предложеният нов подход е приложен при белтъчни кристали, нарастнати върху следните подложки: стъкло; стъкло, покрито с поли-ел-лизин, стъкло обработено с хексаметилдисилазан и стъкло, силиконизирано със силиконов препарат, съдържащ групи от типа (Si)-O-R). Силата на свързване на кристала с подложката е измерена с помощта на гъвкаво стъклоно влакно, чието огъване е калибрирано чрез използването на серия теглилки. По този начин еластичната константа, характеризираща всяко отделно влакно е определена индивидуално. Важно изискване при прилагането на тази техника е стъклението влакно, да се огъват под 10 %, за да е в сила законът на Хук. Силата, приложена за да се отдели кристала от подложката, е измерена с помощта на микроманипулатор и е приета за количествена мярка за силата на адхезия. За различно ориентирани тетрагонални лизоцимни кристали и кубични феритинови кристали, измерените сили на адхезия са в границите - от 10 N.cm⁻² до 1 N cm⁻², а за ромбодрични инсулинови и орторомбични трипсинови кристали, те са от порядъка на 0.1 N cm⁻². При тетрадричните лизоцимни и ромбодрични инсулинови кристали е установена анизотропия в силата на адхезия. За сравнителни цели, прилагайки същия подход, е измерена и адхезията на кристали от натриев хлорид и захар. На базата на данните за сила

на адхезия, получени експериментално, е предложен и вариант за оценка на адхезионната енергия.

12. **D. S. Tsekova**, V. Savov, Energy barrier for protein adhesion and crystal nucleation on flat alien substrates, *Protein and Peptide Letters* 12(6) (2005) 541-546, ISSN: 0929-8665. (IF=0.84) (индивидуален IF = 0.420)

От експериментално определената скорост за хетерогенно образуване на белтъчни кристали върху различни повърхности, прилагайки уравнението на Болцман за разпределение на енергията, е определен енергетичният бариер за адхезия на съответната белтъчна молекула и конкретна повърхност, Изчислените данни показват стойности за енергетичния бариер от порядъка на 10^{-12} erg, което е близо до стойностите на енергията, необходима за образуване на кристални зародиши.

13. **D. Tsekova**, S. Popova, C. N. Naney, Nucleation rate determination by a concentration pulse technique: application on ferritin crystals to show the effect of surface treatment of a substrate, *Acta Crystallographica D58* (2002), 1588-1592, ISSN: 0365-110X. (IF=1.76) (индивидуален IF = 0.62)

Изследвано е зародишообразуването на кристали от феритин от конски далак върху подложки, чрез прилагане на двойно импулсната техника за разделяне на етапа на зародишообразуване от този на растеж. Проследено е влиянието на три различни безструктурни подложки (стъкло, стъкло покрито с метилови групи и поли-ел-лизинов слой) върху зародишообразуването. Построена е фазова диаграма, в която са установени границите на зародишообразователната зона и метастабилната (зоната на растеж на кристали) при използването на CdSO_4 като кристализиращ реагент и константен 0.2 М натриевоацетатен буфер с pH=5. Експериментално е определена стационарната скорост на зародишообразуване. Енергията за образуване на критичен зародиш е оценена от порядъка на 10^{-13} erg, а размерът на критичния зародиш е изчислен като 2 или 5 молекули, в зависимост от повърхността (5 молекули за стъклена и поли-ел-лизинова повърхност и 2 молекули – за хидрофобната, покрит с метилови групи повърхност).

14. **D. S. Tsekova**, R. Klissurov, L. Tancheva, E. Encheva, M. Genadieva, The influence of solvents on the molecular structure and biological activity of N,N'-bis(N-nicotinoyl-L-valyl)-diaminohexane, *J. Chem. Technol. Metall.*, 48(6) 2013, 637-641, ISSN: 1314-3859

Съединението N,N'-бис(N-никотиноил-L-Валил)-диаминохексан, с кодово наименование в публикацията - М6, е било приложено за *in vivo* експерименти с плъхове. За целта идентични концентрации от споменатото съединение са били приготвени в три различни разтворителя: слънчогледово олио, вода и диметилсулфоксид (ДМСО). Водните и маслени разтвори/емулсии не са предизвикали никакви симптоми на интоксикация в лабораторните животни, докато силно изявена бъбречна и чернодробна токсичност се наблюдава в плъховете, третирани с разтвор на съединението в ДМСО. УВ спектроскопски изследванията на разтвори на съединението М6 в няколко различни разтворителя, между които вода и ДМСО, показват солватохромни отмествания, дължащи се на междумолекулни нековалентни взаимодействия от типа разтворител-разтворено вещество.

15. **D. S. Tsekova**, Adhesion and crystallization of lysozyme and ferritin on flat foreign substrates, *Bulgarian Chemical Communications*, 38 (1) (2006) 67–72, ISSN: 0324-1130.

Изследвано е хетерогенното образуване на кристали от два белтъка върху чужди подложки. За целта са използвани няколко метода за установяване влиянието на чужди повърхности върху процесите на кристализация и са представени резултати от тяхното приложение. Изучавани са ориентации на кристалите, скоростите на зародишообразуване и силата на адхезия при кристализацията на лизоцим и феритин върху плоски чужди подложки.

16. L. Tantcheva, V. V. Petkov, G. Karamukova, S. Abarova, Y. Chekalarova, **D. Tsekova**, B. Escuder, J. Miravet, K. Lyubomirova, Neuropharmacological activity of newly synthesized derivatives of valin, *Bulgarian Chemical Communications*, 38 (1) (2006) 54–57, ISSN: 0324-1130.

Изследвани са два новосинтезирани пептидомиметика (означени с М-6 и Р-6), които са производни на L-валина и никотиновата, респ. изоникотиновата киселина. В експерименти с мишки установихме, че те притежават ниска орална и интраперитонеална токсичност (над 2000 мг/кг) и висок терапевтичен индекс (над 8). Невро-мускулната координация не беше значително повлияна, но се установиха съществени промени в ориентацията, в паметта и обучението на животните. Ефектът на някои моделни вещества (хексобарбитал и пентилтен тетразол), влияещи на централната нервна система (ЦНС), беше променен. Хексобарбиталовата наркоза беше силно потенцирана от съединение Р-6 и напълно антагонизирана от съединение М-6. Съдейки по увеличението на пентилентетразолов праг, предполагахме известно противогърчово действие на веществата. Двете съединения показаха също значима аналгетична активност, продължаваща до 3-я час от прилагането им (тест за химическо дразнене с оцетна киселина). Получените резултати ни позволяват да направим предположения относно тяхната вероятна фармакокинетика, механизъм на действие и фармакодинамика.

17. E.N. Encheva, L. Tancheva, L. Alova, R. Klissurov, N. Belova, **D. S. Tsekova**, V. V. Petkov, Pharmacological modulation of serotonin levels in hippocampus of socially isolated rats, *Archives of the Balkan Medical Union*, 48 (2013) 295-299, ISSN: 0041-6940.

Социалната изолация може да промени когнитивните функции на животни и хора и да доведе до агресивно поведение. Характеристиките на когнитивния дефицит при агресивни животни беше ефективно модулиран чрез прилагането на два наскоро синтезирани пептидомиметика, производни на важната природна аминокиселина L-Валин и ниацина или неговия изомер – изоникотинамид.

Методи: Експериментален модел на агресия, индуцирана чрез социална изолация (над 6 седмици) в мъжки плъхове Wistar е използвана, за да се изследват промените в когнитивните функции. Плъховете от двете групи: агресивни и отглеждани в група, са третирани три дни със споменатите пептидомиметици, в дози 100 mg/kg телесна маса интраперитонеално. Изследван е ефектът на съединенията върху когнитивните функции (обучение, памет и поведенчески реакции) на агресивните животни. Отделянето на

серотонин и усвояването му в тъканите на хипокампа при третираните животни е определено по радиоизотопния метод, три дни след приемането на съединенията.

Резултати: Установено е, че двата изомерни пептидомиметика модулират някои функции на паметта (дългосрочната памет и поведенчески реакции). Двете съединения значително променят освобождаването на серотонин и особено усвояването му в тъканите на хипокампа при агресивните животни в сравнение както с груповите, така и с агресивните контролни плъхове.

Заклучение: Новосинтезираните пептидомиметици ефективно модулират агресивното поведение най-вероятно поради афинитет към серотониновите рецептори в хипокампуса. Наблюдаваните ефекти на съединенията върху нивата на серотонина в агресивни животни показват, че би било добре да се продължи с изследванията на тези съединения като потенциални фармакологични реагенти.

Ноовосинтезираните пептидомиметици са ефективни модулатори на агресивното поведение най-вероятно поради афинитет към серотониновите рецептори в хипокампуса.

18. **D. S. Tsekova**, Daryl R. Williams, Jerry Y.Y. Heng. Effect of surface chemistry of novel templates on crystallization of proteins. *Proceeding of the 18th International Symposium on Industrial Crystallization. Published by AIDIC (Associazione Italiana di Ingegneria Chimica), 2011, 520-52.*

Докладвана е кристализацията на избрани моделни белтъци (лизозим, тауматин, каталаза и феритин) върху твърди органични повърхности, получени чрез третиране на стъклени подложки със силанизиращи реагенти. Представени са конкретните резултати за кристализацията на всеки белтък върху всяка от използваните повърхности. Данните се отнасят за такива характеристики на нарастнатите кристали, като размер и плътност на разпределение и са онагледени с представителни микроскопски снимки. Установено е също, че някои повърхности имат инхибиращ ефект върху зародишообразуването, а други – промотиращ.

19. S. Stancheva, L. Alova, L. Tancheva, V. Petkov, E. Encheva, **D. Tsekova**, M. Novoselski, Learning, Memory and Biogenic Amine Levels in Rat Hippocampus after Treatment with New L-Valine Derivatives, *J Med CBR Def. 8 (2010) 281-285, ISSN: 1540-6709.*

Изследвани са нивата на биогенни моноамини в хипокампуса на мъжки плъхове Wistar, третирани с две нови съединения в единични дози (250 mg/kg, b.wt. i.p).

Двете съединения са производни на α -аминокиселината L-валин, свързан с амидни връзки от N-края с пиридинов остатък на m- (*мета*) или p- (*пара*) място, а от C-края с алкилов спейсер от 6 метиленови групи, и съответно са обозначени като M6 и P6. В предохождащи изследвания тези съединения са показали добра невро-фармакологична активност при експерименти с бели мишки (Albino mice) за обучение и памет (step through тест), поведенчески реакции (hole board тест) и за обезболяващ ефект (тест с оцетна киселина). Установените ефекти са били стабилни и са се запазили дори 7 дена след третирането.

В сравнение с контролните животни, нивата на 5-хидрокситриптамина и норадреналина при плъховете третиран с съединение Р6 са значително завишени. Нашите резултати показват също, че тези съединения са фармакологично активни и променят функционалната активност на нервотрансмитерните системи в плъшия хипокампус. Те могат да модулират нивата на биогенни амини, вероятно чрез регулиране на освобождаването на допамин, норадреналин и серотонин.

20. L. Tancheva, V. Petkov, E. Encheva, M. Novoselski, **D. Tsekova**, Protective Effect of New L-Valine Derivatives on Brain Function in Experimental Model of Aggression in Mice after Social Isolation, *J Med CBR Def. 8 (2010) pp. 260-265, ISSN: 1540-6709.*

Целта на това изследване е да се оцени влиянието на две съединения, М6 и Р6, които са демонстрирали ниска токсичност и добър терапевтичен индекс върху когнитивните процеси в модела на експериментална агресия в мишки, индуциран при социална изолация (6 седмици). Съединенията са били приложени върху мишки (Albino mice) в дози от 125 mg/kg b.w. i.p. за три дни. Резултатите показват добър ефект и значително подобрена краткосрочна и дългосрочна памет (step-through test) (около 50%).

Двете съединения оказват добре изразено влияние върху невро-мускулната координация и мускулния тонус, но по-силен ефект се отчита от действието на Р-6. Съединението Р-6 проявява и значителен аналгетичен ефект (съгласно тест с оцетна киселина). Изолираните мишки са били разделени в две групи - агресивни и неагресивни животни. Изненадващо, изолирани неагресивни животни имат още по-добре изразена краткосрочната и дългосрочната памет, отколкото контролните животни, които живеят в една група. Агресивните мишки показаха лоши когнитивни функции. И двете съединения са повишили значително повредената дългосрочната памет в агресивните животни (М-6 с 81% и Р-6 с 88%), мускулната координация и концентрацията на животните. Положителният ефект на М-6 и Р-6 върху когнитивните функции на контролните мишки, живеещи в групи е съизмерима с този върху изолирани агресивни животни. Механизмът, по който двете съединения проявяват възстановяващ и подсилващ ефект върху повредените когнитивните процеси в агресивни животни, все още не е ясен.

21. Tancheva L., M. Novoselski, E. Encheva, V. Petkov, G. Gorneva, **D. Tsekova**, J. Chekalarova, I. Gurt, E. Katz, E. Pavlova, In Vitro and in Vivo Studies on Toxicity and Pharmacological Activity of New L-Valine Peptidomimetics, *J Med CBR Def. 8 (2010) pp. 266-273, ISSN 1540-6709.*

4 нови пептидомиметика са изследвани като потенциални фармакологични реагенти. Аминокиселината L-valine е свързана към никотинова киселина (М-изомер) или изоникотинова (П-изомер) от едната страна и с алкилов спейсер, изграден от 3 или 6 метиленови групи – от другата страна. Изследванията показват, че съединенията проявяват невро-фармакологична активност (особено тези с 6 метиленови групи), ниска токсичност и умерена антивирусна активност срещу Herpes Simplex. Ниската токсичност е установена in vivo в бели мишки (Albino mice) интраперитонеално и орално в дози над 2000 мг/кг и с добър терапевтичен индекс (над 8). Установената умерена антивирусна активност най-вероятно се дължи на хелатообразуващите им свойства. По-добре изявен ефект върху централната нервна система (ЦНС) показват аналозите с по-дълъг спейсер (6 метиленови

групи), въведени с наименования М6 и Р6, което вероятно се дължи на по-добрата им липорастворимост. Съединенията се оказват в състояние да променят ефекта на някои вещества, повлияващи ЦНС, каквото е хексобарбитала.

22. **D. Tsekova**, E. Makakova, P. Alov, G. Gorneva, I. Pajeva, L. Tancheva, V. Petkov, *In vivo and in vitro activities of new L-Valine derivatives: Structure-activity relationships, Proceedings of the 30 European Peptide Symposium- 31 August - 5 September 2008, Finlandia Hall, Helsinki, Finland, Ed.H.Lankinen, p. 224-225, ISBN: 978-952-92-7697-4 (paperback), ISBN: 978-952-92-7698-1 (pdf).*

Докладвани са резултати от изследването на 4 пептидомиметика. Изследванията касаят определянето на някои физикохимични свойства на съединенията, разтворимостта във вода, разтворимост в октанол, определяне на log P, определяне на рКа. Направен е опит да се обясни установената фармакологична активност на съединенията с даните за техните физикохимични показатели.

23. E. Encheva, M. Novoselski, L. Tancheva, V. V. Petkov, S. Stancheva, L. Alova, **D. Tsekova**, Protective effect of new l-valine derivatives on brain function in experimental model of aggression in mice, 22nd ECNP Congress, 12-16 Sept 2009, Istanbul, Turkey, *J. Europ. Neuropsychopharmacol*, vol. 19, Suppl. 3, S 323-324, ISSN: 0924-977X

В тази публикация е докладвана ефективна защита на 2 нови съединения срещу дефицита на памет, явяващ се при агресия и някои психични заболявания. Новосинтезираните съединения включват L-валин и никотинова / -изоникотинова киселина (означени в текста като М6 и Р6). Съгласно наши предишни данни, те имат ниска токсичност (над 2000 мг / кг орално и интраперитонеално) и добър терапевтичен индекс (над 8). Целта на изследването е да се оцени влиянието на съединенията М6 и Р6 върху когнитивните процеси в мишки с експериментална агресия.

След 3 дни на третиране със съединенията, дългосрочната памет е била подобрена (около 50%), както и поведенческите реакции на животните, живеещи в група. В единични дози двете съединения са довели до повишени нива на 5-НТ в хипокампуса на плъх (значимо е повишението при третираните с Р-6) и Р-6 също е довело до увеличаване на нивата на норадреналина. Изненадващо, при изолираните неагресивни животни, ефектът е бил в проява на още по-добра краткосрочна и дългосрочна памет, отколкото при контролните животни, които живеят в група. При агресивните изолирани мишки е било налице сериозно увреждане на когнитивните функции - краткосрочната и дългосрочната памет са отслабнали в голяма степен. И двете съединения не са повлияли краткосрочната памет. Но на 7-мия ден е установен обратния ефект. М6 и Р6 са увеличили значително повредената дълготрайна памет в агресивните животни (М6 с 81% и Р6 с 88%), както и поведенческите реакции, мускулната координация, стабилността и концентрацията на животните. Установеният значим превантивен ефект върху увредените когнитивни процеси в агресивни животни, в комплект със специфичните физико-химични параметри на съединенията (разтворимост във вода, коефициент на разпределение), предполага, че те имат дълъг полуживот и бавен метаболизъм в организма. Съединенията демонстрират също продължителен аналгетичен ефект (след еднократно и след продължаващо три дни третиране).

24. E. Encheva, L. Tancheva, M. Novoselski, V. Petkov, J. Tchekalarova, G. Gorneva, **D. Tsekova**, I. Gurt, E. Katz, Neuropharmacological activity of new l-valine peptidomimetics - in vitro and in vivo studies, 22nd ECNP Congress, 12-16 Sept 2009, Istanbul, Turkey , *J. Eur. Neuropsychopharmacol*, vol. 19, Suppl. 3, S 260-2, ISSN: 0924-977X

Изследвани са токсикологичните и невро-фармакологични характеристики на 4 пептидомиметика. Тези съединения са структурни аналози и изомери, производни на аминокиселината валин, която е свързана с амидни връзки откъм С-края си с диаминоалкан (от двете страни на диаминоалкана има по един валинов остатък) и с друга амидна връзка към N края е свързана с никотинова или изоникотинова киселина. Производните на диаминохексана са М6 и Р6, а тези на диаминопропана са М3 и Р3. Тествани са били *in vivo* – върху бели мишки и *in vitro* – като хелатиращи агенти спрямо Fe (II) в кръвна плазма. Съединенията са били прилагани еднократно или продължително (5 дни) в дози 125 и 250 mg/kg b.w. i.p. Изследвани са процесите на памет и обучение, обезболяващият ефект. Изследвани са още и взаимодействието им с някои съединения, оказващи въздействие върху централната нервна система (ЦНС) - хексобарбитал и пентилен тетразол. За статистически цели са използвани t-теста на Student Fisher и ANOVA.

Резултатите показват ниска токсичност и на четирите съединения, но фармакологичните активности на аналозите с 6 метиленови групи в спейсера е установено, че са значително по-добри от тези с 3. Хелатиращата активност на М6 и Р6 също е била измерена като по-висока от тази на М3 и Р3. Най-вероятно по-добрата липо-разтворимост на съединенията с по-дълъг спейсер е причина за по-добре изявения ефект спрямо обучение, памет, аналгетичен и антиконвулсивен ефект.

Съединения имат способността да променят ефекта на някои лекарства въздействащи върху ЦНС. М6 удължава съня, дължащ се на действието на хексобарбитала, докато Р6 обратното - антагонизира действието му. 5 дневното третиране с М6, обаче, значително съкращава хексобарботаловия сън. Механизмът на действие на съединенията вероятно не е само на ниво ЦНС, но и на метаболитно ниво (чрез въздействие върху чернодробните цитохром Р-450- монооксигенази).