

Антиоксидантни и прооксидантни свойства на богат на полифеноли екстракт от *Geranium sanguineum* L. в *In Vitro* и *In Vivo* изследване

Maira Murzakhmetova¹, Sadat Moldakarimov¹, Ljubka Tancheva², Sylvia Abarova² and Julia Serkedjieva³

Богат на полифеноли екстракт от *Geranium sanguineum* L. (РС) е протектор на биологичните мембрани поради антиоксидантния си капацитет. РС причинява доза-зависимо намаляване на осмотичната хемолиза на човешки еритроцити и повишава тяхната устойчивост срещу токсичния ефект на H₂O₂; но не се наблюдават ефекти върху активността на каталазата. РС намалява натрупването на ТВА-реактивни продукти в микрозомите на черния дроб на плъх в индуцирана липидна пероксидация (LPO), но не-индуцираната LPO не е засегната.

Изследван е също ефектът на РС върху продуктите на LPO в белите дробове, черния дроб и в серумите на интактни и заразени с грипен вирус мишки (ВИМ). Инфекцията увеличава LPO в белите дробове и черния дроб. В групата на ВИМ, лекувани с РС, малондиалдеhidът (MDA) в белите дробове и черния дроб беше доведено до контролни нива. Третирането с РС-предизвика значително повишаване на MDA в белите дробове на интактни мишки, леко повишение в черния дроб и не повлиява MDA в серумите. По този начин екстрактът проявява прооксидантни характеристики при интактни животни, както и антиоксидантни свойства при ВИМ. Редуциращата способност на РС върху нивата на LPO може да бъде алтернативен механизъм на неговия защитен ефект при експериментална грипна инфекция.

Copyright © 2008 John Wiley & Sons, Ltd.

ВРЪЗКА СТРУКТУРА-АКТИВНОСТ ПРИ НОВИ ПРОИЗВОДНИ НА L-ВАЛИНА
ПРОЯВЯВАЩИ НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИ ЕФЕКТИ

D. S. Tsekova^{1*}, E. Ts. Makakova², P. S. Alov³, G. A. Gorneva⁴, I. K. Pajeva³, L. P. Tancheva⁵,
V. V. Petkov⁵, A. R. Surleva⁶, B. Escuder⁷, J. F. Miravet⁷, E. Katz⁸

¹ Department of Organic Chemistry, University of Chemical Technology and Metallurgy,
8 Kliment Ohridski Blvd., 1756 Sofia, Bulgaria

² Faculty of Chemistry, Kliment Ohridski University of Sofia, 1 J. Bouchier Blvd., 1164 Sofia, Bulgaria

³ Center of Biomedical Engineering, Bulgarian Academy of Sciences,
Acad. G. Bonchev St., Block 105, 1113 Sofia, Bulgaria

⁴ Institute of Molecular Biology, Bulgarian Academy of Sciences,
Acad. G. Bonchev St., Block 21, 1113 Sofia, Bulgaria

⁵ Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences,
Acad. G. Bonchev St., Block 23, 1113 Sofia, Bulgaria

⁶ Department of Analytical Chemistry, University of Chemical Technology and Metallurgy,
8 Kliment Ohridski Blvd., 1756 Sofia, Bulgaria

⁷ Department of Inorganic and Organic Chemistry, Universitat Jaume I, 12071 Castellon, Spain

⁸ Hebrew University, Jerusalem, Israel

Received July 17, 2008; Revised September 27, 2008

Изследвани бяха 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 и от C-края си – с алкилов остатък съдържащ 3 или 6 метиленови групи. В *in vivo* (бели мишки) и *in vitro* (клетъчни култури F4N) експерименти 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 значима неврофармакологична 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.

<https://doi.org/10.1080/13102818.2009.10817669>

Protective Effect of Polyphenol-Rich Extract on Acute Lung Injury in Influenza Virus Infected Mice J.

Serkedjieva, T. Stefanova, E. Krumova & L. Tancheva

Проследихме антиоксидантните ефекти на растителен полифенолов екстракт (РС) в белите дробове на бели мишки при експериментални грипна инфекция А / Aichi / 2/68 (H3N2) (А / Aichi). Изследван беше ефекта на РС върху образуването на супероксид (O₂⁻) и пероксид (H₂O₂) от алвеоларните макрофаги (aMØ) и върху белодробните антиоксидантни ензими супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза (CAT). Изследвахме също и ефекта върху липидната пероксидация (LPO) и общата антиоксидантна активност (ТАОА) в белодробната тъкан. Всички споменати ефекти са изследвани паралелно с изследване на защитните ефекти върху смъртността на животните, както и върху вирусологичните параметри в белите дробове отчетени на 2, 6 и 9 ден след вирусната инокулация. Показано е, че полифенолният екстракт значително възстановява и стимулира антиоксидантната активност в белите дробове на заразени с грип вирус (IV) мишки. Защитният ефект на РС при експериментални инфекция с грипен вирус (EIVI) е свързан както със специфичния антивирусен ефект на екстракта, така и с неговата антиоксидантна активност.

Tancheva L.P., Encheva E.N., Tsekova D.S., Alova L.G., Stancheva S.L., Petkov V.V., Novoselski M.T., Klisurov R. New L- valine peptide mimetics as potential neuropharmacological agents, *Bulgarian Chemical Communications* 44 (1), 262–266, 2012.

Цел на настоящото изследване е да се оцени ефекта на четири наскоро синтезирани пептидомиметици, производни на L-валина, съдържащи никотинови / изоникотинови киселинни хидрофобни спейсери с две различни дължини, върху когнитивните функции на експериментални гризачи. Мъжки бели мишки са третирани с тези съединения в дневни дози 125 и 250 мг/кг т.т. за 3 последователни дни. Промените в тяхното обучение и памет бяха оценени с теста Step-through, изследователската им активност с теста Hole-board, а мускулната им координация - с теста Rota-rod. Способността на използваните вещества да повлияват метаболизма на биогенните амини в хипокампа е изследвана върху плъхове Вистар - 1 час след еднократното прилагане на веществата (250 мг/кг т.т.). Нашите резултати разкриват значителен дозозависим ефект на две от съединенията, които са позиционни изомери и съдържат по-дълъг хидрофобен спейсър. Техният ефект върху параметрите на паметта и обучението, на изследователската активност и мускулната координация, беше добре изразен. Нивата на невромедиаторите в хипокампа са значително променени след еднократно прилагане на веществата. Нивата на серотонина (5-НТ) се повишават значително от двете съединения, едното от които повишава нивата и на норадреналин. Подобряващият ефект на веществата върху когнитивните функции на гризачите най-вероятно е свързан с наличието в молекулата на аминокиселината L-валин, както и с никотиновия или изоникотиновия остатък. По-силното влияние на веществото с по-дълъг хидрофобен спейсър се дължи на по-добрата му липоразтворимост, свързана с подобрената проницаемост през кръвно-мозъчната бариера, което обяснява и модулираните нива на биогенни невромедиатори в хипокампа на плъх.

SEX-DEPENDENT EFFECT OF A NEW PEPTIDOMIMETIC ON COGNITIVE FUNCTION OF ISOLATED RATS AFTER MATERNAL DEPRIVATION

Tancheva L.1, E. Encheva², M. Novoselski², V. Petkov¹, R. Klisurov² 1 Institute of Neurobiology, BAS; 2 Medical University, Sofia, Dept. of Physiology

Резюме

ВЪВЕДЕНИЕ: Лишаването на майката и социалната изолация водят до свързани с стреса когнитивни промени при плъхове.

Целта на проучването е да се тества ефекта на пептидомиметика М6 върху постнаталния стрес при потомството на женски и мъжки плъх. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:** Младите Wistar бяха отделени от майките си на 21-ия ден, последвано от 5-седмична изолация. Контролните плъхове бяха групирани в 2 клетки: 6 мъжки и 6 женски. Половината от животните (групирани и изолирани), получени М6, 150 mg / kg / d (i.p.) в продължение на 3 дни. Изследователската дейност, както и ученето и паметта бяха тествани с тестове с дупки и стъпки. Анализът на данните беше извършен с SPSS, ANOVA (смесен дизайн).

РЕЗУЛТАТИ: Изолираните плъхове бяха по-изследователски активни; в същото време те имаха по-добро учене и памет от групирани животни. Когнитивните функции са значително по-добри при мъжките, отколкото при женските изолирани плъхове. Проучвателната активност е по-малка при мъжете, отколкото при женските групирани плъхове. Ефектът на М6 върху когнитивните функции е зависим от пола: подобрена памет при групирани животни от мъжки пол, както и при изолирани женски плъхове, но намалява паметта в групирани женски плъхове. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Комбинираната постнатална експозиция на стрес (майчинска депривация, последвана от социална изолация) влияе по различен начин върху когнитивните функции, в зависимост от пола и експозицията на стрес.

Ключови думи: материнска депривация, социална изолация, пептидомиметични, когнитивни функции

Tancheva L., Encheva E., Alova L., Belova N., Klisurov R., Novoselski M., Petkov V.V., Tsekova D. 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 (1), 133-138, 2013.

Ефектите на две новосинтезирани пептидомиметици (съдържащи L-валин и никотинамид / изоникотинамидни остатъци) - М6 и Р6 - са изследвани върху плъхове Вистар след 6 седмици социална изолация. Тяхното влияние върху промените в когнитивните функции на плъхове с експериментална агресия е изследвано с теста на Hole board (за проучвателно поведение), а също така и с теста Step through (за краткосрочна и дългосрочна памет) на 7-ми и на 30-ия ден. Влиянието на съединенията върху освобождаването на серотонин (5-НТ) в хипокампа на агресивни плъхове също е изследвано, използвайки сцинтилационен метод. Установено е, че новите пептидомиметици – с кодове М6 и Р6, демонстрират различни модулиращи ефекти върху изследователското поведение и паметта и върху освобождаването на 5-НТ в хипокампа на групово отглеждани и на социално изолирани мъжки плъхове. Двете съединения имат различно въздействие върху изследователското поведение и процеса на хабитуация при агресивни животни, вероятно поради тяхната изомерна структура. М6 значително увеличава паметта в групово отглежданите животни, но има обратен ефект върху агресивни плъхове. Възможно е М6 да има афинитет към 5-НТ рецептори в хипокампа, поради присъщата си пептидомиметична природа.

Newly synthesized neuropeptides with short chains affect the cognitive functions of mice. *Journal of Chemical Technology and Metallurgy* 48, (6), 637 – 641, 2013.

Tsekova, D.S.^a, Klissurov, R.^b, Tancheva L.^c, Encheva, E.^b, Genadieva, M.^b

^a*University of Chemical Technology and Metallurgy, 8 Kl. Ohridski, 1756 Sofia, Bulgaria*

^b*Medical University, Sofia, Bulgaria*

^c*Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, bl.23 and Acad G. Bonchev, 1113, Sofia, Bulgari*

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.

Pharmacological modulation of serotonin levels in hippocampus of socially isolated rats

E.N. Encheva, L. Tancheva, L. Alova, R. Klissurov, N. Belova, D. S. Tsekova, V. V. Petkov,

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 групите, така и с агресивните контролни плъхове. Заключение: 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.

Preliminary study on in vivo toxicity of monensin, salinomycin and their metal complexes

V. N. Atanasov^{a,b}, S. S. Stoykova^a, Y. A. Goranova^a, A. N. Nedzhib^a, L. P. Tancheva^c, Ju. M. Ivanova^d, I. N. Pantcheva^{a,*}

^a *Laboratory of Biocoordination and Bioanalytical Chemistry, Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry and Pharmacy, Sofia University "St. Kl. Ohridski", 1, J. Bourchier Blvd., 1164 Sofia, Bulgaria*

^b *Emergency Toxicology Clinic, Military Medical Academy, 3, St. G. Sofiiski St., 1606 Sofia, Bulgaria*

^c *Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev St., blok 23, 1113 Sofia, Bulgaria*

^d *Department of Chemistry, Biochemistry, Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Sofia University "St. Kl. Ohridski", 1, Kozyak St., 1407 Sofia, Bulgaria* Received

October 8, 2012; Accepted January 7, 2013

Изследвана е острата токсичност на полиетерните йонофори монензин, салиномицин и комплексите им с Na(I), Mg(II), Ca(II), Mn(II), Co(II), Zn(II) върху мишки, порода ICR. Установено е, че от тестваните съединения Ca(II) и Mg(II) комплекси на салиномицин са най-токсични със стойности за LD₅₀ 20.5 mg/kg b.w. (13 μmol/kg b.w.) и 25.8 mg/kg b.w. (17 μmol/kg b.w.), съответно. Предварителната оценка показва, че тридневното третиране с полиетерни йонофорни антибиотици и техните комплекси не води до съществени промени в биохимичните показатели на преживелите животни.

A new approach for investigating neurodegenerative disorders in mice based on DSC

Boris Tenchov, Silviya Abarova, Rumiana Koynova, Lubomir Traikov, Stela Dragomanova, Lyubka Tancheva

В тази статия ние представяме разработен нов подход, основаващ се на диференциална сканираща калориметрия (DSC) за диагностика и характеризиране на промените в мозъка на молекулярно и надмолекулярно ниво, свързано с индуцирани от лекарства невродегенеративни нарушения. За да се тества DSC използвахме експериментален животински модел на индуцирана от скополамин деменция от типа на болестта на Алцхаймер (AD). DSC измерванията, направени върху супернатантите на хомогенати от мозъчна тъкан, изолирани от здрави животни и от животни с предизвикана от скополамин деменция показваха, че кривите на топлинния капацитет при животни с индуцирана от скополамин деменция съществено се различават от съответните криви при здрави животни. Ефектите от превантивното третиране с различни вещества и техните комбинации се очаква да имат защитен ефект и да възпрепятстват развитието на AD. Миртенал, елагова киселина, липоева киселина, аскорбинова киселина също са ясно показани в калориметричните сканирания. Тези измервания показват, че DSC е подходящ метод за откриване и охарактеризиране на измененията в състава на засегнатите от деменция мозъчни тъкани.

New L- valine peptide mimetics as potential neuropharmacological agents

Tancheva L.P., Encheva E.N., Tsekova D.S., Alova L.G., Stancheva S.L., Petkov V.V., Novoselski M.T., Klisurov R.

Цел на настоящото изследване е да се оцени ефекта на четири наскоро синтезирани пептидни миметици, производни на L-валин, съдържащи части от никотинови / изоникотинови киселини и хидрофобни спейсери с две различни дължини, върху когнитивните функции на гризачите. Мъжки мишки Albino се третират с тези съединения в дневни дози 125 и 250 mg / kg b. тегл. за 3 последователни дни. Тяхното учене и паметта бяха оценени с Step-through тест, тяхната изследователска дейност с Hole-board test и тяхната мускулна координация - с Rota-rod test. Способността на използваните вещества да повлияват метаболизма на биогенните амини в хипокампуса е изследвана при плъхове Wistar 1 час след еднократно лечение (250 mg / kg i.p.). Нашите резултати разкриват значителен дозо-зависим ефект на две от съединенията, които се появяват като позиционни изомери и съдържат по-дълъг хидрофобен спейсър. Техният ефект върху параметрите на ученето и паметта, проучвателната активност и мускулната координация, беше добре изразен. Нивата на невромедиаторите в хипокампа са значително променени след еднократно лечение. Нивата на серотонина (5-НТ) се повишават значително от двете съединения, едното от които повишава нивата на норадреналин. Повишаващият ефект върху когнитивните функции на гризачите най-вероятно е свързан с наличието на L-валин, както и с никотиновия или изоникотиновия остатък. По-силното влияние на двойката с по-дълъг хидрофобен спейсър се дължи на по-добрата разтворимост на липидите и възможния свързан с него транспортиране на кръвно-мозъчната бариера, така че да се модулират нивата на биогенните невромедиатори в хипокампа на плъх.

Bulgarian Chemical Communications, Special Issue E, (pp. 130 – 133) 2017

Modulating effect of new neuropeptide on central nervous system and on dopamine neurotransmission in mice

S. Stoeva¹, L. Tancheva^{1*}, L. Alova¹, M. Stefanova¹, T. Pajpanova², R. Kalin¹
¹ Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, "Acad. G. Bonchev" str., Block 23, Sofia 1113, Bulgaria
² Institute of Molecular Biology "Roumen Tsanev", Bulgarian Academy of Sciences, "Acad. G. Bonchev" str., Block 21, Sofia 1113, Bulgaria Received October 27, 2016;

Обект на представената работа е невропептид P2 (ноцицептинов аналог, модифициран в 13-та позиция с аминокиселината Канаванин /Cav/). Изследвана е активността му върху централната нервна система (ЦНС), както и модулиращият му ефект върху допаминово ниво в мозък на мишки. Замяната на Lys13 с Cav в ноцицептиновата молекула повлиява селективността на пептидното действие. P2 демонстрира доза-зависим антиноцицептивен ефект при мишки и променя нивата на някои мозъчни невротрансмитери чрез намаляване на допаминово поемане. Новосинтезираният ноцицептинов аналог има обещаващи фармакологични ефекти върху ЦНС.

Effects of new neurotensin analogue on brain activity in rat Parkinson's disease model

A. Popatanasov¹, S. Stoeva¹, M. Lazarova¹, L. Traikov², T. Pajpanova³, R. Kalfin¹, L. Tancheva^{1,4*}

¹*Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev Str., bl. 23, Sofia, Bulgaria*

²*Faculty of Medicine, Medical University, Zdrave Str. 2, Sofia, Bulgaria*

³*Institute of Molecular Biology, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev Str., bl. 21, Sofia, Bulgaria*

⁴*Weston Visiting Professor of Weizmann Institute of Sciences, Herzl Str. 234, Rehovot, Israel*

Received November 4, 2016; Revised March 6, 2017

Болестта на Паркинсон (БП) причинява прогресивна загуба на допаминергични (DA) неврони и води до двигателни нарушения. Установена е тясна връзка между допаминергичната невротрансмитерна система и невротензиновата (НТ) медиация, което предполага, че НТ е свързан с болестта на Паркинсон. Данните в научната литература показват, че НТ може да модулира активността на DA-неврони. В наши предишни изследвания беше установено, че някои от новосинтезираните от нас НТ-аналози могат да оказват силно влияние върху активността на ЦНС при гризачи. Целта на настоящото изследване бе да се изследва потенциалния модулаторен ефект на нов НТ-аналог върху поведението и мозъчната активност при плъхове с модел на БП, който бе индуциран при мъжки плъхове от породата Wistar чрез едностранно инжектиране на 6-хидроксидопамин (6-OHDA) и бе верифициран чрез апоморфинов тест. Животните бяха третираны в продължение на 5 дни с НТ или с новия НТ-аналог с ефективни дози след индукция на БП. Стандартен Рот-а-род тест бе използван за оценка на нервно-мускулната координация. Електроенцефалография (ЕЕГ) бе използвана за измерване на мозъчната активност в неподвижно състояние. Експерименталните данни бяха обработени с теста на Стюдънт-Фишер, на Ман-Уитни или на Крускал-Уоллис. Резултатите от Рот-а-род теста показаха постепенно подобрене на двигателната дейност при третираните с НТ-животни в сравнение с контролните животни с БП, третираны с физиологичен разтвор. В същото време ЕЕГ показва наличие на разлики в спектъра и патерните над областите с индуцирани лезии при болните животни третираны с НТ или НТ-аналог в сравнение с плъховете с БП, третираны с физиологичен разтвор, и сходства със здравите опитни животни. В заключение може да се каже, че новия НТ-аналог е обещаващ антипаркинсонов агент и заслужава по-нататъшно изследване.

Thermochimica Acta. 650, 26-32, 2017.

Low-temperature exothermic transitions in brain proteome of mice,
effect of scopolamine

Boris Tenchov^a, Silviya Abarova^a, Rumiana Koynova^b, Lubomir Traikov^a,
Lyubka Tancheva^c

^aDept. Medical Physics and Biophysics, Medical University – Sofia, 1431 Sofia,
Bulgaria

^bOhio State University College of Pharmacy, Columbus, OH 43210, USA

^cInstitute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, 1113 Sofia, Bulgaria

Диференциална сканираща калориметрия (DSC) е използвана за изследване на термичното поведение на мозъчните тъкани, засегнати от лекарствено-индуцирано невродегенеративно нарушение. Използва се животински (миши) модел на индуцирана от скополамин деменция. DSC измерванията, извършени върху супернатантите на хомогенатите на мозъчната тъкан, показват големи разлики между профилите на топлинния капацитет при здрави животни и при животни с индуцирана от скополамин деменция. Профилите на топлинния капацитет на супернатантите от здрави животни показват добре изразени екзотермични преходи в областта 35-45° C, като по този начин предхождат в температурата ендотермичните денатуриращи преходи. Не са открити такива екзотермични преходи в други проби от същите животни, например при утайки от центрофугиране на мозъчни хомогенати, чернодробни хомогенати, кръвна плазма. Забележително е, че нискотемпературните екзотерми са напълно премахнати от третирането със скополамин. Екзотермичните събития могат да отразяват процес на агрегиране на специфични протеинови фракции в мозъчните супернатанти. Тези констатации могат да бъдат важни за изясняване на молекулярните механизми на когнитивното увреждане.

A novel DSC approach for evaluating protectant drugs efficacy against dementia

Abarova S., Koynova R., Tancheva L, Tenchov B.

Диференциална сканираща калориметрия беше използвана за оценка ефикасността на превантивното лечение с биологично активни съединения от растителен произход срещу невродегенеративни нарушения при мишки. Както наскоро беше съобщено, съществуват големи различия между термодинамичните профили на водоразтворимите фракции на протеома на мозъка на здрави животни и животни със скополамин - индуцирана деменция: профилите на здрави животни показват добре изразен екзотермичен пик при 40-45°C, с няколко градуса над телесната температура, но все още предхождащи температурата на ендотермичните денатуриращи преходи, характерни за протеина. Нискотемпературната екзотерма напълно изчезна след третирането със скополамин. Изследвахме разликата в профилите на топлинния капацитет, за да оценим ефикасността на превантивното лечение с протективни вещества, за които се очаква да забавят или да блокират прогресията на деменцията (миртенал, елагова киселина, липоева киселина и техните комбинации, включително и аскорбинова киселина). Установихме, че тези невропротективни средства противодействат на ефекта на скополамина и частично или напълно запазват "здравата" термограма, и по-специално нискотемпературната екзотерма. Тези резултати корелират с промените в когнитивните функции на животните, оценени чрез теста за памет и обучение. Счита се, че екзотермичното събитие е свързано с обратим процес на фибрилизирание и /или агрегиране на специфични водоразтворими мозъчни протеинови фракции преди тяхното денатуриране. Най-важното, което резултатите ясно показват, е че ефектът на скополамин и неговото предотвратяване чрез протективни вещества са ясно показани в профилите на топлинния капацитет на мозъчния протеом, като по този начин се идентифицира DSC като мощен метод за тестване и изучаване на лекарства.

New mechanisms in preventive effect of ellagic acid on cognition in mice with Alzheimer's disease type dementia

L.P. Tancheva^{1*}, A.B. Popatanasov¹, S.T. Dragomanova^{1,2}, E.R. Tzvetanova¹, S.M. Aleksandrova¹, L.G. Alova¹, M.O. Stefanova¹, R.E. Kalfin¹

¹*Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev Str., Bl. 23, Sofia 1113, Bulgaria*

²*Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna, 55 Marin Drinov Str., Varna 9002, Bulgaria*

През последните години бяха съобщени различни антиоксидантни механизми в защитните ефекти на някои природни съединения върху прогреса на болестта на Алцхаймер (БА). Наши предишни данни разкриха значително подобряващ ефект на естествения полифенол - елаговата киселина (ЕК) - върху когнитивните функции на гризачите. Целта на това изследване е да се оцени ефектът на ЕК върху когнитивните способности на мишки с химически индуцирана деменция от тип БА. Животинският модел на БА бе предизвикан чрез третиране със скополамин на мъжки мишки и бе потвърден с поведенчески и биохимични методи. След 5-дневно третиране с ЕК бяха оценени както промените в когнитивните функции на животните, така и биохимичните корелати. Беше установен значителен превантивен ефект на ЕК върху процесите на учене и паметта на животни с деменция. Високият процент (50%) на превенция върху паметта чрез ЕК е придружен от значителен антиоксидантен ефект (понижена липидна пероксидация) и инхибиране на активността на ацетилхолинестеразата в мозъците на третирани с ЕК животни. Установено е също така увеличение на поемането на допамин в мозъка на животни, третирани с ЕК. Нашите резултати разкриват някои от сложните механизми, които стоят в основата на превантивния ефект на ЕК върху когнитивните функции в модел на деменция тип БА при мишки.

- J Proteomics Bioinform, Vol 11(3) DOI: [10.4172/jpb.1000470](https://doi.org/10.4172/jpb.1000470)

Received Date: Feb 03, 2018 / Accepted Date: Mar 20, 2018 / Published Date: Mar 27, 2018

Proteomic Analyses of Exothermic Processes in Rat Brain Homogenate

Y Voynikov¹, L Velkova¹, L Tancheva², P Mladenov³, A Dolashki¹, L Alova², W Voelter⁴ and P Dolashka¹*

¹Institute of Organic Chemistry with Centrum of Phytochemistry, Bulgarian Academy of Sciences, G. Bonchev 9, 1113 Sofia, Bulgaria

²Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria

³Agrobiointitute, Abiotic stress, 1164 Sofia, Bulgaria

⁴Interfaculty Institute of Biochemistry, University of Tübingen, Hoppe-Seyler-Strasse 4, D-72076 Tübingen, Germany

Болестта на Алцхаймер (AD) е най-разпространеното невродегенеративно нарушение, което може да бъде предизвикано от скополамин, но основният молекулен механизъм е слабо разбран. Наскоро беше използвана диференциална сканираща калориметрия (DSC) за изследване на здрави и третирани със скополамин мишки. Добре изразен минимум на екзотермичен преход в диапазона от 35-45° C беше определен в DSC профилите на супернатантите при здрави мишки. За да се обясни този процес, като се използва двуизмерна гел електрофореза (2D-PAGE), свързана с MALDI-TOF-TOF, бяха идентифицирани слабо разтворими мембранни протеини в хипокампалия протеом на мозъчна тъкан от плъх. Идентифицира се различното поведение на хипокампалия протеом от здравите плъхове преди и след загряване до 45° C. Поради демонстрираната промяна в нивата на протеин при тау протеин и тубулин в хипокамп на плъх след загряване до 45° C, се предполага, че наблюдаваният екзотермичен процес при 35-45° C при плъх може да се дължи на частичното разгъване на тау протеина, което води до освобождаване на тубулин. И двата протеина заедно участват в протеиновото фибрилиране и агрегиране. Друг важен резултат е откриването на различни профили при протеома на хомогенатите от хипокамп на плъх с индуцирани от скополамин невродегенеративни промени и техните характеристики при здрави плъхове. Резултатите от това проучване могат да помогнат за изясняване на молекулярните механизми на индуцираната от скополамин деменция и невродегенеративните процеси като цяло.

Antioxidant mechanisms in neuroprotective action of lipoic acid on learning and memory of rats with experimental dementia

E. R. Tzvetanova¹, A.P. Georgieva¹, A.V. Alexandrova^{1*}, L. P. Tancheva¹, M. I. Lazarova¹, S. T. Dragomanova¹, L. G. Alova¹, M. O. Stefanova¹, R. E. Kalfin¹

¹*Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, 23 Acad. G. Bonchev Str., 1113 Sofia, Bulgaria*

²*Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov", 55, Prof. Marin Drinov Str., 9002 Varna*

Болестта на Алцхаймер (AD) е една от най-често срещаните форми на деменция, която засяга около 36 милиона души и няма ефективно лечение. Оксидативният стрес е една от предполагаемите причини за механизма на действие на AD. Възможните превантивни ефекти на някои антиоксиданти продължават да са предмет на клинични и експериментални изследвания. Целта на това изследване е да се оцени антиоксидантният механизъм на невропротективния ефект на липоевата киселина (LA) върху когнитивните функции при експериментално предизвикана деменция. Деменция от Алцхаймеров тип е предизвикана чрез прилагане на скополамин (Sco, 1 mg/kg интраперитонеално, i.p.) на мъжки Wistar плъхове в продължение на 11 дни. Липоева киселина (LA, 30 mg/kg i.p.) е прилагана през същия период. Обучението и паметта на плъховете са оценени с помощта на пасивен тест за обучение за избягване на неприятни ситуации (Step through test). На 24-ия час след последното прилагане, фронталната мозъчна кора, хипокампусът и стриатумът са изолирани и хомогенизирани. Хомогенатите са използвани за определяне на малонов диалдехид (MDA), общ глутатион (tGSH) и активностите на супероксид дисмутазата (SOD), глутатион пероксидазата и каталазата (CAT). Моделът на деменцията е проверен с помощта на когнитивни тестове. В мозъчните структури на Sco-групата MDA се повишава, tGSH се понижава и се наблюдават активирани антиоксидантни ензими. LA значително подобрява когнитивните функции и оксидативния статус, влошени от Sco, чрез повишеното ниво на tGSH, възстановените CAT и SOD активности. По този начин LA значително подобрява влошената памет на животни с деменция посредством антиоксидантния си капацитет и би могла да се използва за превенция и терапия на AD.

Effect of *Melissa officinalis* L. on the level of induced lipid peroxidation in mouse liver

M. S. Chervenkov^{1,2*}, T. A. Ivanova³, E. N. Stoyanova⁴, A.V. Alexandrova¹, E. R. Tzvetanova¹,
L. P. Tancheva¹, A. P. Georgieva¹, E. K. Kistanova⁴

¹ *Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, 23, Acad. G. Bonchev str., 1113 Sofia, Bulgaria*

² *Faculty of Veterinary Medicine, University of Forestry, 10, Kliment Ohridski Blvd., 1756 Sofia, Bulgaria*

³ *Department of Plant and Fungal Diversity and Resources, Institute of Biodiversity and Ecosystem Research, Bulgarian Academy of Sciences, 23, Acad. G. Bonchev St., 1113, Sofia, Bulgaria*

⁴ *Institute of Biology and Immunology of Reproduction, Bulgarian Academy of Sciences, 73, Tsarigradsko chaussee Blvd., 1113 Sofia, Bulgaria*

Целта на това изследване е да се оцени ефектът на воден екстракт от *Melissa officinalis* L. върху нивото на индуцирана пероксидация на липидите в хомогенат от миши черен дроб. Пробите са приготвени от хомогенизиран BALB/c миши черен дроб, който в последствие е инкубиран с един от следните агенти, индуциращи липидна пероксидация: 0.5 mM H₂O₂; 0.1 mM FeCl₃+ аскорбат или H₂O₂+ FeCl₃+ аскорбат (реакция на Фентън) в присъствие или отсъствие на екстракт. Воден екстракт от *M. officinalis* L. е приготвен чрез екстракция с кипяща дейонизирана вода в съотношение 1:10 (w/v). В експериментите е използвано двукратно разреждане на екстракта, съдържащ фенолен еквивалент от 1.4 до 1.32 mg галова киселина след предварително определяне на общото фенолно съдържание по метода на Folin- Ciocalteu. Нивата на липидната пероксидация на хомогената от миши черен дроб, предизвикана от всички оксидативни агенти, са понижени съществено при всички разреждания на екстракта. Водните екстракти на *M. officinalis* могат да са ефективни за протекция на чернодробните клетки от индуцирана липидна пероксидация.

Preventive Effect of Two New Neurotensin Analogues on Parkinson's Disease Rat Model.

[Lazarova M](#)¹, [Popatanasov A](#)¹, [Klissurov R](#)², [Stoeva S](#)¹, [Pajpanova T](#)³, [Kalfin R](#)¹, [Tancheva L](#)^{4,5}.

Известни са близките функционални и анатомични взаимодействия между невротензиновата /НТ/ и допаминовата /ДА/ система, което предполага, че НТ може да е свързан с Паркинсоновата болест /ПБ/. Клиничното приложение на НТ обаче е ограничено поради неговото бързо разграждане. Това мотивира синтезата на голям брой нови НТ фрагментни 8-13 [НТ (8-13)] аналози, каквито са НТ2 и НТ4, при които се избягва бързото разграждане на НТ. Целта на настоящето изследване е да се проучат невропротективните ефекти на НТ2 и НТ4 върху експериментален модел на ПБ на плъхове, предизвикан с прилагането на 6-хидроксидопамин (6-OHDA), което предизвиква стриатални лезии. Мъжки плъхове Вистар бяха разделени в няколко групи: фалшиво оперирани (SO), 6-OHDA-контролна група с лезии, две групи с 6-OHDA- плъхове, третирани 5 дни с НТ2 или НТ4 (10 мг/кг ип) и една референтна група, третирана с НТ. На първата и на втората седмица след лезиите животните бяха изследвани със следните поведенчески тестове (апоморфинов предизвикани ротации, ротарод тест, тест за пасивно избягване), а мозъчните тъкани бяха изследвани хистологично, определени бяха също и нивата на ДА. Резултатите показаха, че броят на апоморфин-индуцираните ротации, както и броят на паданията /ротарод тест/ нарастват в 6-OHDA група в сравнение с SO група. В същото време 6-OHDA-третираната група показва значими нарушения в паметта, въз основа на изследванията с теста степ тру, в сравнение с SO група. Третирането с НТ2 и НТ4 значимо намалява броя на апоморфиновите ротации и подобрява паметта на животните. Изследваните НТ аналози имат по-добро невропротективно и невромодулиращо действие в сравнение с ефектите на НТ. Допаминовото съдържание в мозъка на ПБ животни третирани с НТ2 и НТ4 нараства, вероятно поради намалената загуба на ДА-ергични неврони. Установено беше, че НТ2 и НТ4 по-лесно преминават през кръвно-мозъчната бариера и имат по-добра стабилност в сравнение с НТ като референт. В заключение, НТ подход представлява привлекателна стратегия в третирането на невродегенеративните заболявания.

ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF MONOTERPENOID MYRTENAL IN RODENTS

Stela Dragomanova^{1,2}, Lyubka Tancheva¹, Marieta Georgieva², Radoslav Klisurov¹

¹Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria

²Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy, Medical University, Varna, Bulgaria.

Възпалението и болката са често срещани явления, свързани с редица заболявания. Търсенето на нови фармакологични средства е важен фактор за постигане на по-добра терапия. Много растения и техните активни съставки монотерпени проявяват аналгетично и противовъзпалително действие, но не са напълно проучени. Бицикличният монотерпеноид Миртенал (М) е компонент на много етерични масла на растенията. Изследванията върху растителни екстракти, както и върху етерични масла показват широк спектър от биологични ефекти с различни механизми. Липсват обаче данни в литературата за ефектите на миртенал при болка и възпаление. Цел на това изследване е да се изследват ефектите на М върху модели на болка и възпаление при лабораторни гризачи. Материали и методи: Антиноцицептивната активност на М (30 mg / kg, b. W., Ip) е тествана при мъжки ICR мишки след еднократно и многократно приложение върху два установени експериментални модела на болка - тест с оцетна киселина (за антипиретичен тип аналгезия) и тест „гореща плоча“ (аналгезия от наркотичен тип). Противовъзпалителната активност на М (40 mg / kg, b. Wt., Ip) се оценява на 24-ия час от последното третиране след 5-дневно приложение чрез карагенан-индуцирано възпаление върху лапа на плъх и се сравнява с ефекта на нестероидното противовъзпалително лекарство (NSAID) Кетопрофен (2.5 mg / kg, b. wt., ip) като референт. Резултати: В нашите експерименти върху плъхове Wistar и ICR мишки М показаха значителни противовъзпалителни и анти-ноцицептивни свойства (както към периферна, така и към термична болка). При острото му приложение значително се понижава броят на абдоминалните спазми на 15-та ($p < 0,01$) и 20-та минута ($p < 0,05$), съответно с 47,25% и 50,55%. М намалява ($p < 0,001$) броя на подскоците на мишките при теста гореща плоча спрямо контролната група след многократно третиране - с 40,4% на 7-ми и с 43,1% на 14-ия ден, в сравнение с контролите. Заключение: Възможните механизми на влияние на М върху възпалението и болката са сложни и вероятно включват седативни и антиоксидантни свойства.

A Review: Biological Activity of Myrtenal and some Myrtenal-containing Medicinal Plants' Essential Oils

Stela Dragomanova^{1,2}, Lyubka Tancheva², Marieta Georgieva¹

¹Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna, Bulgaria

²Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences

ВЪВЕДЕНИЕ: Миртенал, компонент на етеричните масла на много растения, е бицикличен монотерпеноид. Открити са многобройни ефекти на миртан при експериментални животни - бронходилаторна, противовъзпалителна, анти-агрегативна и антигемолитична (*in vitro*) и антибактериална. Другите му дейности са изследвани - антиоксидант, антитуморен, антихипергликемичен, вазодилатиращ, редуциращ сърдечната честота и хипотензивност. Миртенал е сравнително малко изучаван в областта на неврологията.

Цел на настоящата статия е да обобщи наличната информация за установената биологична активност на монотерпеноидния миртан.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: Научни бази данни като PubMed, ResearchGate, HMDB и други са използвани за предоставяне на информация за публикуваните резултати от свойствата и активността на тестваното вещество (мирентал) за период от 15 години (2003 - 2018 г.).

РЕЗУЛТАТИ: Нашите изследвания потвърдиха наличните данни за активността на централната нервна система (ЦНС) - анксиолитична и потенцираща ефекта на хипнотичните лекарства, както и антиоксидантните свойства. Ние оценяваме невромодулаторната активност на М в мозъчната тъкан, проявена в повишени нива на основните невротрансмитери при здрави гризачи и тези с невродегенеративни промени, придружени от подобрене в паметта на животните.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Установени са значителни защитни ефекти на мирентал върху невродегенеративни процеси. Вероятно те са свързани с неговите сложни механизми на действие, включително невромодулаторни и антиоксидантни свойства.

Molecules, 24, 1393-1407, 2019

Curcumin: total-scale analysis of the scientific literature,

Andy Wai Kan Yeung 1,* , **Michal Horbańczuk** 2, **Nikolay T. Tzvetkov** 3,4 , **Andrei Mocan** 5,6, **Simone Carradori** 7, **Filippo Maggi** 8, **Joanna Marchewka** 9, **Stefania Sut** 10, **Stefano Dall'Acqua** 11, **Ren-You Gan** 12, **Lyubka P. Tancheva** 13, **Timea Polgar** 14, **Ioana Berindan-Neagoe** 15,16,17, **Vasil Pirgozliev** 18, **Karel Šmejkal** 19 and **Atanas G. Atanasov** 9,14,20*

1 Oral and Maxillofacial Radiology, Applied Oral Sciences, Faculty of Dentistry, The University of Hong Kong, Hong Kong, China

2 Warsaw University of Life Sciences, Faculty of Applied Informatics and Mathematics, 02-787 Warsaw, Poland; mifune6@gmail.com

3 Institute of Molecular Biology "Roumen Tsanev", Department of Biochemical Pharmacology and Drug Design, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev Str., Bl. 21, 1113 Sofia, Bulgaria; ntzvetkov@gmx.de

4 Pharmaceutical Institute, University of Bonn, An der Immenburg 4, 53121 Bonn, Germany

5 Department of Pharmaceutical Botany, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, 23 Ghe. Marinescu Street, 400337 Cluj-Napoca, Romania; mocan.andrei@umfcluj.ro

6 Laboratory of Chromatography, Institute of Advanced Horticulture Research of Transylvania, University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine, 400372 Cluj-Napoca, Romania

7 Department of Pharmacy, University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara, Via dei Vestini 31, 66100 Chieti, Italy; simone.carradori@unich.it

8 School of Pharmacy, University of Camerino, 62032 Camerino, Italy; filippo.maggi@unicam.it

9 The Institute of Genetics and Animal Breeding, Polish Academy of Sciences, Jastrz, ebiec, 05-552 Magdalenka, Poland; J.Marchewka@ighz.pl

10 Department of Agronomy, Food, Natural Resources, Animals and Environment (DAFNAE), Agripolis Campus, University of Padova, 35020 Padova, Italy; stefania_sut@hotmail.it

11 Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences University of Padova, 35020 Padova, Italy; stefano.dallacqua@unipd.it

12 Department of Food Science & Technology, School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; renyougan@sjtu.edu.cn

13 Department of Behavioral Neurobiology, Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, 1000 Sofia, Bulgaria; lyubkatancheva@gmail.com

14 GLOBE Program Association (GLOBE-PA), Grandville, MI, USA; timea.polgar@envisionbiotechnology.com

15 MEDFUTURE - Research Center for Advanced Medicine, 400037 Cluj-Napoca, Romania; ioananeagoe29@gmail.com

16 Research Center for Functional Genomics, Biomedicine and Translational Medicine, Institute of Doctoral Studies, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, 400037 Cluj-Napoca, Romania

17 Department of Experimental Pathology, "Prof. Dr. Ion Chiricuta", The Oncology Institute, 400037 Cluj-Napoca, Romania

18 The National Institute of Poultry Husbandry, Harper Adams University, Shropshire TF10 8NB, UK; vpirgozliev@harper-adams.ac.uk

19 Department of Natural Drugs, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno, Palackého tř. 1946/1, 612 42 Brno, Czech Republic; karel.mejkal@post.cz

20 Department of Pharmacognosy, University of Vienna, 1090 Vienna, Austria

* Correspondence: ndyeung@hku.hk (A.W.K.Y.); atanas.atanasov@univie.ac.at (A.G.A.); Tel.: +852-28590403 (A.W.K.Y.); +43-1-4277-55231 (A.G.A.)

Received: 1 March 2019; Accepted: 7 April 2019; Published: 9 April 2019

Библиометричните данни за текущия анализ бяха извлечени от базата данни на Web of Science Core Collection, използвайки низ за търсене TOPIC = („куркумин“) и анализирани от VOSviewer софтуера. Търсенето дава 18 036 ръкописа. Съотношението на оригиналните статии към прегледите е 10.4: 1. Повече от половината от докладите са публикувани от 2014 г. Основните страни, които допринасят са САЩ, Китай, Индия, Япония и Южна Корея. Тези публикации са публикувани главно в списания, представящи следните научни дисциплини: биохимия, химия, онкология и фармакология. Налице е значителна положителна корелация между общия брой публикации и осреднените цитати за ръкопис, но не и за страни / региони и списания. Химикали, които често се споменават в ключовите думи на оценените публикации от куркумин, включват куркуминоиди, ресвератрол, хитозан, флавоноиди, кверцетин и полифеноли. Литературата се фокусира главно върху ефектите на куркумин срещу рак, възпаление и оксидативен стрес. Най-често изследваните видове рак са рак на гърдата, дебелилото черво, колоректалния, панкреасния и простатния карцином.

Chapter 34

In Vitro and in Vivo Studies on Toxicity and Pharmacological Activity of New L- Valine Peptidomimetics

TANCHEVA L.¹, M. NOVOSELSKI², E. ENCHEVA², V. PETKOV¹,
G. GORNEVA³, D. TSEKOVA⁴, J. CHEKALAROVA^{1,1}, GURT⁵, E KATZ⁵, and
E.PAVLOVA⁶

¹*Institute of Neurobiology at Bulgarian Academy of Sciences(BAS)*

²*Medical University of Sofia, Medical Faculty,
institute f Molecular Biology at BAS*

⁴*University of Chemical Technology and Metallurgy .Sofia,*

⁵*Hebrew University - Jerusalem, Israel*

⁶*Sofia University*

Изследвани са четири новосинтезирани пептидомиметици като потенциални фармакологични средства. Аминокиселината L-валин е свързана към никотинова (м-пиридинова) киселина - [M] или изоникотинова (р-пиридинова) киселина [P] от едната страна и с алкилен спейсър, съдържащ 3 или 6 метиленови групи от другата страна. Нашите резултати показват, че съединенията са неврофармакологично активни агенти (особено б-изомерите) с ниска токсичност (in vivo и in vitro) и умерена антивирусна активност срещу херпес симплекс. Съединенията показват много ниска токсичност in vivo (при бели мишки) (интраперитонеално и орално - над 2 000 mg / kg и цитотоксичност по-ниска от тази на витамин С) и също in vitro (в клетъчна култура); както и добър терапевтичен индекс (над 8). Установената антивирусна активност срещу херпес симплекс е умерена и вероятно е свързана с тяхната хелатираща активност. Двете съединения (М6 и Р6) повишават процесите на обучението и памет при мишки и имат значителен аналгетичен ефект. Тяхната висока липидна разтворимост вероятно е отговорна за техния афинитет към ЦНС. М6 и Р6 имат по-висок log P от М3 и Р3 (в системата октанол / вода) и имат по-добра аналгетична и антиконвулсивна активност in vivo, отколкото съединенията с 3 спейсера. Съединенията имат способността да модифицират ефектите на някои централно действащи лекарства. При остро прилагане, хексобарбиталната наркоза е удължена от Р6 и М6, но след 5 дни третиране те го скъсяват значително. Механизмът на взаимодействието им вероятно е не само на ниво ЦНС, но и на метаболитно ниво (засягащо чернодробните Р-450 монооксигенази). Различията и разновидностите в техните ефекти очевидно се дължат на тяхната позиционна и структурна изомерия.

Chapter 33

Protective Effect of New L-Valine Derivatives on Brain Function in Experimental Model of Aggression in Mice after Social Isolation

L. TANCHEVA V. PETKOV¹, E. ENCHEVA², M. NOVOSELSKI²,
D. TSEKOVA³

¹*Institute of Neurobiolog' at Bulgarian Academy of Sciences(BAS)*
Medical University of Sofia, Medical Faculty,

³*University of Chemical Technology and Metallurgy.Sofia,*

Две новосинтезирани съединения съчетават в молекулата си аминокиселината L-валин и прикрепени в m- (M) или p- (P) позиции пиридинови остатъци. Предишни данни показват тяхната ниска токсичност и добър терапевтичен индекс. Целта на това изследване е да се оцени тяхното влияние върху когнитивните процеси при модела на експерименталната агресия при мишки чрез социална изолация (за период от 6 седмици). Приложени на бели мишки (125 mg / kg телесно тегло в продължение на 3 дни), двете съединения подобряват значително краткосрочната и дългосрочната памет (степ тру тест, с около 50%), както също изследователската активност. Невромускулната координация и мускулния тонус бяха значително повишени от M-6, а още по-добре от P-6. Съединение P-6 има значителен аналгетичен ефект съгласно теста с оцетна киселина. Изолираните мишки бяха разделени на две групи - агресивни и неагресивни животни. Изненадващо, изолираните неагресивни животни имат дори по-добра краткосрочна и дългосрочна памет, отколкото контролните животни, живеещи в група. Агресивните мишки показват лоши когнитивни функции. И двете съединения повишават значително уврежданията в дългосрочна памет при агресивни животни (M-6 с 81% и P-6 с 88%), както и проучвателна активност, мускулна координация, стабилност и концентрация на животни. Подобряващият ефект на M-6 и P-6 върху когнитивните функции на контролните мишки, живеещи в групи, е съизмерим с този на изолирани агресивни животни. Механизмът на стабилния превантивен ефект на двете съединения върху увредените когнитивни процеси при агресивни животни все още не е ясен. Разликите в ефектите на двете съединения могат да бъдат обяснени с тяхната позиционна изомерия както и с разлика в някои физико-химични параметри.

Chapter 36

Learning, Memory and Biogenic Amine Levels in Rat Hippocampus after Treatment with New L-Valine Derivatives

S. STANCHEVA¹, L. ALOVA¹, L. TANCHEVA¹, V. PETKOV¹, E. ENCHEVA²,
D. TSEKOVA³, M. NOVOSELSKI²

¹ *Institute of Neurobiology at Bulgarian Academy of Sciences*

² *Medical University of Sofia, Medical Faculty*

³ *University of Chemical Technology and Metallurgy - Sofia*

Дефицит на паметта е установен след мозъчни увреждания, травми, интоксикации или болести, както и при стареене. В литературата се съобщава за подобряващи ефекти на някои аминокиселини и производни на никотинова киселина.

Две новосинтезирани съединения съчетават в своята молекула аминокиселината L-валин и никотинова или изоникотинова киселина. Те се различават по структури само в позицията на L-валина, свързан с амидни връзки с пиридинов остатък в w- (M) или / NP).

Съединенията M6 и P6 (в многократни дози от 125 и 250 mg / kg тегло в продължение на 3 дни) показват значителна неврофармакологична активност върху обучението и паметта при експерименти с бели мишки (степ тру тест), проучвателна активност (хол борд тест) и ноцицепция (тест с оцетна киселина). Установените ефекти са стабилни и се запазват дори 7 дни след третирането.

Някои различия в биогенните нива на моноамините в хипокампа бяха наблюдавани при мъжки плъхове Вистар, третирани с еднократни дози на съединенията (250 mg / kg, т.т.). В сравнение с контролните животни нивата на 5-хидрокситриптамина и на норадреналина бяха значително повишени от P-6.

Нашите резултати показват, че новосинтезираните съединения са фармакологично активни агенти, които подобряват обучението и паметта и променят функционалната активност на невротрансмитерната система в хипокампа на плъх. Те могат да модулират нивата на биогенните амини вероятно чрез регулиране освобождаването на допамин, норадреналин и серотонин.

Biological properties of copper(II) complexes of the macrolide antibiotic Tylosin

I. N. Pantcheva¹, V. Atanasov², Tz. Dimitrova³, R. Zhorova⁴, L. Tancheva⁵

¹Laboratory of Biocoordination and Bioanalytical Chemistry, Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry and Pharmacy, Sofia University, 1, J. Bourchier Blvd., 1164 Sofia, Bulgaria

²Emergency Toxicology Clinic, Military Medical Academy, 3, St. G. Sofiiski St., 1606 Sofia, Bulgaria

³Balkanpharma Dupnitsa AD, 3, Samokovsko shosse Blvd., 2600 Dupnitsa, Bulgaria

⁴GE Pharmaceuticals Ltd., Industrial zone, Chekanitza South area, 2140 Botevgrad, Bulgaria

⁵Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev str., blok 23, 1113 Sofia, Bulgaria

Макролидният антибиотик Тилозин (HL) свързва медните (II) йони, за да образуват два типа комплекси в зависимост от условията на реакцията. Мононуклеарният виолетов комплекс 1 $[\text{CuL}_2]$ се състои от метален (II) йон, поставен в квадратна планетарна среда, където тилозиновите моноанини действат по бидентатен координационен начин чрез amino- и депротонирани OH-групи. При съпоставимо моларно съотношение метал-лиганд Tylosin образува двуйдрени комплекси със състав $[\text{Cu}_2\text{L}_2\text{X}_2]$ ($\text{X} = \text{Cl}^-$ (2) или NO_3^- (3)). Тилозинът служи като мост между двата метални йона през кислородния си атом от депротонираната хидроксилна група и действа в бидентатен режим.

Биологичните изследвания показват, че Tylosin и неговите комплекси са относително нетоксични съединения (върху бели мъжки ICR мишки). Ин витро установените антибактериални и SOD-подобни дейности показват, че медните (II) комплекси 1-3 обикновено са по-обещаващи агенти, отколкото некоординираната база на Tylosin.

НОЦИЦЕПТИН И ПИЛОТНИ ОПИТИ ЗА ОТКРИВАНЕ ФАРМАКОЛОГИЧНИ ЕФЕКТИ НА НЕГОВИ КЪСОВЕРИЖНИ АНАЛОЗИ

Светлана Стоева¹, Любка Танчева¹, Стела Драгоманова², Тамара Пайпанова³,
Мариета Георгиева²

¹Институт по невробиология, ³Институт по молекулярна биология, Българска академия на науките-София и ²Катедра по предклинична и клинична фармакология, Факултет по медицина, Медицински университет-Варна

NOCICEPTIN AND PILOT EXPERIMENTS TO DETECT PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF ITS SHORT-CHAIN ANALOGUES

Svetlana Stoeva¹, Lyubka Tancheva¹, Stela Dragomanova², Tamara Paypanova³,
Marieta Georgieva²

¹Institute of Neurobiology, ³Institute of Molecular Biology, Bulgarian Academy of Sciences and ²Department of Preclinical and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Ноцицептин (орфанин) е ендегенен лиганд, свързващ се с ноцицептинов рецептор (NOP, ORL-1). Той притежава антианалгетични ефекти. Рецепторът е широко експресиран в мозъчните структури. Пептидомиметиците са молекули с къса верига, наподобяващи пептиди, с характерни фармакокинетични свойства. Целта на изследването е да се проучат основните фармакологични и токсикологични ефекти на два новосинтезирани пептида (P1 и P2) при мишки. Анализирани беше активността им върху ЦНС, както и влиянието им върху хексобарбиталов сън. Аналгетичната активност на двете вещества беше изследвана с тест с оцетна киселина. По същия метод бе проучен и дозо-зависимият ефект на аналгетичната активност на P2. Установи се, че P2 притежава антиноцицептивни свойства, което го прави подходящ за по-нататъшни проучвания в тази насока.

Ключови думи: ноцицептин, аналози, пептидомиметици, хексобарбитал, наркоза

ABSTRACT

Nociceptin, or orphanin FQ, is an endogenous ligand for the nociceptin receptor (NOP, ORL-1). It is a potent antianalgesic agent. The receptor is widely distributed in brain structures. Peptidomimetics are short-chain molecules designed to mimic peptides and with typical pharmacokinetic properties. The aim of the study is to investigate the basic pharmacological and toxicological effects of two newly-synthesized neuropeptides (P1 and P2) in mice. Their activity on the CNS and their influence on the hexobarbital-induced narcosis as well were studied. The analgesic activity of these two compounds was examined by using acetic acid test. Dose-dependent effect of the analgesic activity of compound P2 was independently studied by means of the same method. It was established that P2 possessed antinociceptive properties which makes it suitable for further research in this direction.

Key words: nociceptin, analogues, peptidomimetics, hexobarbital, narcosis

Chapter 37

Pilot studies of pharmacological and toxicological effects of newly synthesized neuropeptides with short chains

Presenting author: Stoeva S. *e-mail: mdsvetlana@abv.bg*, **R. Klisurov**², **L. Tancheva**¹, **S. Dragomanova**¹, **T. Pajpanova**⁴, **R. Kalfin**¹, **A. Georgieva**¹

Institute of Neurobiology, Bulgarian Academy of Sciences.

Sofia 1113. "Acad. G. Boncliev" Str, Bl.23

Medical Faculty. Medical University-Sofia.

Address: Sofia 1431, Bul "G. Sofiiski"

Medical faculty' Medical University- Varna.

Address: Varna 9000. "Marin Drinov Str

Bulgarian Academy of Sciences. Institute of Molecular Biology,

Address: Sofia 1113, "Acad. G. Boncliev Str, Bl 21

Обект на изследването са два нови късоверижни неuropeптида, аналози на Туг- MIF I и ноцицептин (синтезирани от Т. Пайпанова, 2013). Целта на експеримента е да се проучат основните фармакологични и токсикологични елементи на двата неuropeптида (P1 и P2) върху лабораторни гризачи.

Методи: Изследвани са някои основни токсикологични характеристики на неuropeптидните аналози при приложението им на мъжки ICR бели мишки в няколко дози (3, 10, 20 и 50 мг/кг т.м., и.п.). Наблюдавани са ефектите им върху ЦНС при комбинирано приложение с хексобарбитал натрий (НВ 100 мг/кг т.м., и.п.), като се проследява продължителността на предизвиканата наркоза. Проучено е влиянието на двете съединения върху болковата чувствителност (тест с оцетна киселина), приложени в ефективни дози (4, 8 и 16 мг/кг т.м., и.п.). Новосинтезираните неuropeптиди демонстрират потискащи ЦНС ефекти в доза от 50 мг/кг т.м., които отшумяват в рамките на 48 часа. Не се наблюдава смъртност при остро приложение, както на 48-ия час (остра токсичност), така и на 5-ия ден (продължена токсичност). Патологични промени във вътрешните органи на третираните животни не са открити. P1 и P2 имат сходни ефекти при НВ наркоза (P1 го скъсява с 40%, а P2 – с над 50%) по неизвестен за сега механизъм. Възможно е наблюдавания ефект да се дължи на ускорен метаболизъм на НВ или на модулиращ ЦНС-ефект, свързан с тяхната неuropeптидна природа. От друга страна, съединенията имат различно въздействие върху ноцицепцията - P1 я увеличава (с 262%), а P2 има значителен аналгетичен дозо-зависим ефект (с над 25%). Предполагаме, че той е свързан с неговата химична структура и евентуалната възможност за взаимодействие с рецептори в ЦНС.

Chapter 45

Effect of Solvents on the Toxicity of Some L-Valine Peptidomimetics in Rats

Klisurov R.¹, E. Encheva¹, M.Genadijeva¹ L. Tancheva², D. Tsekova³

¹*Medical University of Sofia, Medical Faculty*

²*Institute of Neurobiology at Bulgarian Academy of Sciences*

³*University of Chemical Technology' and Metallurgy - Sofia*

Въведение: Ефектът на разтворителя върху токсичността и фармакологичните ефекти на лекарствата е изключително важен въпрос в медицинската и фармацевтичната практика. Два новосинтезирани пептидомиметика, получени от аминокиселината L-валин, показват значителна фармакологична активност върху ЦНС.

Цел на това изследване е да се сравнят ефектите на някои често използвани разтворители (вода, слънчогледово масло и диметилсулфоксид (DMSO)) върху основните токсикологични, биохимични и хистологични параметри на лабораторни гризачи след 3-дневно третиране с новосинтезираните съединения в ефективни дози.

Методи: Експериментите се провеждат върху зрели мъжки Wistar плъхове. Съединенията с кодове М6 и Р6 (50 мг/кг, интраперитонеално за 3 дни) се разтварят в еднаква концентрация в три различни вида разтворители – маслен разтвор (в слънчогледово масло), вода (с гума арабика) и органичен разтворител (DMSO). Основните биохимични параметри на токсичност в урина и хистологични проби от черен дроб и бъбреци са изследвани на 4-ия ден.

Резултати: В масления разтвор и водната суспензия съединенията не предизвикват значителни промени в изследваните биохимични параметри, активност и в чернодробната и бъбречната паренхимна хистология. За разлика от тях, разтворите на DMSO показват значителна чернодробна и бъбречна токсичност, сравнима при двете изследвани съединения, и придружена от някои биохимични промени в урината. В контролната група животни, третирани само с DMSO, не се наблюдават значими хистологични и биохимични промени, което показва, че наблюдаваният отрицателен ефект не е резултат от токсичността на разтворителя.

Заклучение: Механизмът за повишената токсичност на новосинтезираните съединения, разтворени в DMSO, е неизвестен. Вероятно това се дължи на подобрената разтворимост и улеснено проникване на М6 и Р6 през мембраните, както и на други фармакокинетични промени, предизвикани от DMSO. Възможно е също да настъпи взаимодействие между разтворителя и съединението на ниво чернодробен метаболизъм. Това предположение се подкрепя от установените значителни паренхимни промени в черния дроб.

**ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЛЕКРАСТВЕНИЯ ЕФЕКТ НА МИРТЕНАЛ
ВЪРХУ СКОПОЛАМИНИНДУЦИРАНА ДЕМНЕЦИЯ ПРИ
ПЛЪХОВЕ, ПОСРЕДСТВОМ ДИФЕРЕНЦИАЛНА СКАНИРАЩА
КАЛОРИМЕТРИЯ**

**Силвия Абарова¹, Румяна Койнова², Стела Захарина¹, Стела
Драгоманова³, Любка Танчева⁴, Борис Тенчов¹**

**¹Катедра Медицинска физика и биофизика, Медицински университет-
София, 1431 София, България**

**²Фармацевтичен факултет, Държавен университет-Охайо, Колумбия,
ОН 43210, САЩ**

³Медицински университет-Варна, 9000 Варна, България

**⁴Институт по невробиология, Българска академия на науките, 1113
София, България**

В това изследване използвахме диференциална сканираща калориметрия (ДСК) за характеризиране на промените в денатурационните профили на мозъчния протеом на мишки подложени на когнитивно невродегенеративно разстройство (деменция) индуцирано със скополамин както и за оценка на ефикасността на превантивно лечение с миртенал приложен продукт от растителен произход за който се очаква да възпрепятства развитието на деменция. ДСК измерванията извършени върху супернатантите на хомогенатите от мозъчна тъкан показват големи разлики между профилите на топлинния капацитет при здрави животни в сравнение с тези на животни с индуцирана от скополамин деменция. Профилите на топлинния капацитет на супернатанти на мозъчна тъкан от здрави животни показват добре изразени нискотемпературни екзотермични преходи достигнали пик в диапазона 35-45°C прелхождащи температурата на ендогенните денатурационни преходи. Екзотермичните преходи се наблюдават само в получените термограми на супернатантите на хомогенатите на мозъчната тъкан а не в други проби от същите животни например утайки от центрифугиране на хомогенати на мозъчна тъкан, чернодробни хомогенати кръвна плазма. Забележително е че екзотермите при ниски температури бяха напълно елиминирани от третирането със скополамин и заменени с екзотермични преходи с висока температура. Най-забележителният резултат от това изследване е че лечението с миртенал прилагано едновременно със скополамин води до запазване на нискотемпературните екзотермични преходи. По принцип екзотермичните преходи могат да се получат от процесите на агрегиране или фибрилизация или от обръщане на процесите на студена денатурация на протеините. Енталпията (пропшта) на екзотермичните преходи е сходна по големина с тази на ендогенните денатурационни преходи от което предполагаме че значителна част от мозъчните протеини са включени в екзотермичните процеси. Тези експерименти показват че ДСК е подходящ метод с голям потенциал за откриване и характеризиране на промените в мозъчния протеом протичащи в мозъчните тъкани засегнати от невродегенерацията. Ключови думи: ДСК, деменция, миртенал