



## Информация за изпълнение на етап на проект

<b>Наименование на конкурса:</b>
Конкурс за финансиране на научни изследвания - 2018
<b>Основна научна област:</b>
Медицински науки
<b>№ на договор:</b>
ДН 13/16 от 21.12.2017 г
<b>Начална и крайна дата на проекта:</b>
Начална дата 21.12.2017. Крайна дата – съгласно чл. 3 на Договора
<b>Заглавие на проекта:</b>
Неврофармакологични проучвания на новосинтезирани производни на мелатонина с ароилхидразонов фрагмент
<b>Базова организация:</b>
Медицински университет - София
<b>Партньорски организации:</b>
Няма
<b>Ръководител на научния колектив (академична длъжност, научна степен, име):</b>
Доц. д-р Павлина Гатева, дм
<b>Общ размер на отпуснатото финансиране за първи етап:</b>
60 000 лв.
<b>Интернет страница на проекта (ако има такава):</b>
няма
<b>Научни публикации по проекта:</b>
<b>Публикувани статии в списания</b>
Marchev S, <u>Andreeva-Gateva P</u> , <u>Tzoneva R</u> , <u>Surcheva S</u> , <u>Tzonev A</u> , <u>Kamenova K</u> , <u>Angelova VT</u> , <u>Tchekalarova J</u> , <u>Vlaskovska M</u> . <b>Analgesic activity of some aroylhydrazone-based molecular hybrids with antiseizure activity: in vivo and in silico evaluations</b> . Biotechnol Biotechnol Equip 2019, <a href="https://doi.org/10.1080/13102818.2018.1555009">https://doi.org/10.1080/13102818.2018.1555009</a>
<b>IF 1.227</b>
<u>Angelova VT</u> , <u>Rangelov M</u> , <u>Todorova N</u> , <u>Dangalov M</u> , <u>Andreeva-Gateva P</u> , <u>Kondeva-Burdina M</u> , <u>Karabeliov V</u> , <u>Shivachev B</u> , <u>Tchekalarova J</u> . <b>Discovery of novel indole-based aroylhydrazones as anticonvulsants: Pharmacophore-based design</b> . Bioorg Chem 2019, <a href="https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103028">https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103028</a>
<b>IF 3.929</b>
<b>Доклад от участие, публикуван в Сборник с доклади</b>
Сабит З, Андреева-Гатева, П, Чекаларова Я, Ангелова, В. <b>Неврофармакологична активност на мелатонинови производни – in silico и in vivo изследвания</b> . Сборник статии от национална научна конференция „15 години фармация в Медицински университет - Пловдив“ 01-03 юни 2018, СПА хотел, гр. Девин, България, сс. 155-159.



**Публикувани резюмета от участия в научни прояви**

Gateva P, Ramanathan K, Shanthi V, Nivya J, Kamenova K, Angelova V, Tchekalarova J. **In silico approaches in the selection of a series of aroylhydrazones bearing melatonin moiety for neuropharmacological testing**. 54th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2018) TOXICOLOGY OUT OF THE BOX Brussels, Belgium, 2nd – 5th of September, 2018 Toxicol Lett 2018; <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.06.613>

IF 3.166

Gateva P, Surcheva S, Marchev S, Tchekalarova J, Angelova V. **Antiseizure and analgesic activity of newly synthesized melatonin derivatives bearing aroylhydrazone moiety**. 4<sup>th</sup> International Conference on natural products utilization; from plants to pharmacy shelf, 29 May – 01 June 2019, Albena resort, Bulgaria, p. 176.

Angelova VT. Title: **Molecular dynamics model of melatonin and MT1**. 6th European Biopharma Congress, September 18-19, 2018, Amsterdam, Netherlands  
<https://www.omicsonline.org/abstract/molecular-dynamics-model-of-melatonin-and-mt1-receptor/>

Tchekalarova J. **Neuropharmacological studies of novel melatonin derivatives**. 6<sup>th</sup> European Biopharma Congress, September 18-19, 2018, Amsterdam, Netherlands.  
<https://www.omicsonline.org/speaker/jana-tchekalarova-institute-of-neurobiology-bulgaria/>

Tzonev A, Andreeva-Gateva P, Surcheva S, Mancheva I, Koleva V. **Evaluation of the antinociceptive activity of melatonin and a newly synthesized indol-based aroylhydrazone derivative bearing furan moiety**. XVIII International Congress of Medical Sciences, May 9<sup>th</sup>-12<sup>th</sup> 2019, Sofia, Bulgaria, Abstract book, p. 26.

Tzonev A, S. Marchev, Andreeva-Gateva P, Surcheva S. **Evaluation of the antinociceptive properties of newly synthesized hydrazide-hydrazone derivatives**. XVIII International Congress of Medical Sciences, May 10<sup>th</sup>-13<sup>th</sup> 2018, Sofia, Bulgaria, Abstract book, p. 14-15.

Янакиева Н, Ангелова В, Гатева П, Пенчева Т, Василев Н, Рогожеров М, Стоянова Ц, Чекаларова Я. **Синтез и антиконвулсивна активност на нови мелатонинови производни, съдържащи ароилхидразонов фрагмент**. Национална студентска конференция по фармацевтични и химични науки, 19-20 април 2018, София, България, с. 41-42.

Янакиева Н, Ангелова ВТ, Рангелов М, Андреева-Гатева, П, Чекаларова Я. **Антиконвулсивна активност на нови мелатонинови аналози**. Студентска научна сесия 2018, Фармацевтичен факултет, София. Сборник с резюмета, с. 57.



**Описание на очакваните резултати по проекта (до 1 стр. в рамките на полето по-долу):**

**Цел на проекта** е провеждане на неврофармакологичен скрининг на новосинтезирани производни на мелатонина с ароилхидразонов фрагмент като първоначален етап от по-нататъчно разработване на кандидат-лекарства с обещаващи антиконвулсантни, антиепилептични, антидепресантни, аналгетични и/или антиоксидантни свойства.

**Очакваните резултати** биха могли да осветлят някои фундаментални механизми в патогенезата на епилепсията, депресията и болката. Показалите висока степен на активност изследвани новосинтезирани съединения биха представлявали интерес в бъдещи проучвания като евентуални антиепилептични, антидепресантни или аналгетични кандидат-лекарства.



## Членове на научния колектив

<b>Организации/участници<sup>1</sup></b>	<b>Бележка<sup>2</sup></b>
<b>Базова организация:</b>	
Медицински университет - София	
<b>Ръководител на научния колектив</b>	
Доц. д-р Павлина Ангелова Гатева, дм	
<b>Участници:</b>	
Проф. д-р Славина Кирилова Сурчева, дм Проф. д-р Николай Георгиев Василев, дх Проф. д-р Румяна Димитрова Цонева, дб Проф. д-р Яна Димитрова Чекаларова, дб Доц. д-р Виолина Трифонова Стоянова, дх Ас. д-р Милослав Георгиев Дангалов Ас. Зафер Ахмед Сабит Цвета Димитрова Стоянова Калина Венелинова Каменова Валентин Росенов Карабелъов Надежда Ясенова Янакиева	МУ, ДО  ДО МУ СТ СТ
<b>Партньорска организация:</b>	
няма	

<sup>1</sup> Отбележете академичната длъжност, научната степен, име и фамилия на всеки участник като включите и участниците, които са работили по проекта не през целия период за изпълнение на проекта

<sup>2</sup> Отбележете дали участникът в колектива е млад учен (МУ), постдокторант (ПД), докторанти (ДО) или студенти (СТ), или учен от чужбина (УЧ).



***Постигнати резултати от изпълнението на проекта и кратък анализ на тяхната приложимост (до 1 стр. в рамките на полето по-долу)***

**РП1 – синтез и спектрално охарактеризиране на нови вещества**

На базата на предварително литературно проучване бяха подбрани и синтезирани серия вещества, съдържащи ароилхидразонова и индолова компонента, субституирани с различни заместители, с предсказано добро проникване през кръвно-мозъчната балиера и потенциално биологично активни, оценено чрез *in silico* методи. Беше създаден фармакофорен модел на МТ1 рецептора като специфичен таргет за новосинтезираните молекули. Беше направен докинг по отношение на МТ1 рецептора и по отношение на глутаматния йонотропен GluR2 рецептор за насочване на синтеза към вещества с афинитет по отношение на тези два рецептора. Получените нови молекули бяха спектрално охарактеризирани с помощта на методите NMR, FTIR, HRMS и кристална рентгенова дифракция. Цитотоксичният и хепатотоксичният потенциал на новосинтезираните вещества беше сравнен с този на мелатонина, което послужи за селектиране на вещества с ниска токсичност. Неврофармакологичната активност на подбраните вещества впоследствие беше тествана в рамките на РП2-5.

**РП2 – определяне на противогърчова и антиепилептична активност**

На подбраните новосинтезирани вещества бе направен качествен скрининг за наличие на противогърчова активност и тези от тях, които показаха наличие на противогърчова активност при тестовете с MES, PTZ и 6Hz, бяха подложени на количествено определяне на ED50, TD50 и протективен индекс.

**РП3 – определяне на аналгетична активност**

Новосинтезираните вещества бяха тествани с два метода: тест „гореща“ плоча и формалинов тест. Никое от тестваните вещества не показа аналгетична активност в теста с „гореща плоча“ и в първата фаза на формалиновия тест. Две от тестваните вещества 3f и 3i показаха аналгетична активност във втората фаза на формалиновия тест, сходна с ефектите, наблюдавани при мелатонина.

**РП4 – определяне на антидепресантна активност**

Бяха проведени два теста – „тест с принудително плуване“ и „тест с окачване за опашката“. Дозозависим антидепресивна активност беше отчетена при веществата 3c, 3f и 3e.

**РП5 – определяне на оксидативен стрес**

При тестване в доза 60 mg/kg най-благоприятен антиоксидантен профил демонстрира веществото 3f, съдържащо фуранов заместител.

**Приложимост на резултатите**

Синтезирани и спектрално охарактеризирани са серия хибридни молекули с мелатонинов и хидразид-хидразонон фрагмент. Обещаваща неврофармакологична и антиоксидантна активност показаха съединенията, съдържащи като заместители съответно фуран, тиол, хлор или втора индолова група. Необходими са допълнителни предклинични изследвания за изясняване на подлежащите неврофармакологични механизми, както и за по-пълно охарактеризиране на фармакологичния и токсикологичния им профил.