



Финансирано от
Европейския съюз
NextGenerationEU



BiOrgaMCT
Биоактивни органични и неорганични
авангардни материали и чисти технологии



МИНИСТЕРСТВО
НА ОБРАЗОВАНИЕТО
И НАУКАТА

ХИМИКОТЕХНОЛОГИЧЕН И МЕТАЛУРГИЧЕН УНИВЕРСИТЕТ



Проект Биоактивни органични и неорганични
авангардни материали и чисти технологии (**BiOrgaMCT**)
по процедура „Създаване на мрежа от изследователски
висши училища в България“, Договор №: BG-RRP-2.004-
0002-C01

Научноизследователски групи

3.1.3. Биологичноактивни молекули - дизайн, синтез,
екстракция и изследване и 3.2.2. Изследване на биологина
активност на биомолекули

Водещи учени

Проф. д-р инж. Данчо Даналев, катедра Биотехнология
Проф. д-р инж. Петър Тодоров, катедра Органична химия
Проф. д-р Яна Чекаларова, Институт по Невробиология на БАН



WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

1.1. Дизайн и синтез на нови аналози и биоконюгати на SST и BIM-23052 чрез включване на неприродни аминокиселини в структурата им с цел подобряване на тяхната фармакодинамика, търсене на синергичен ефект между пептидния фрагмент и допълнителния фармакофор.



1.2. Дизайн, синтез и охарактеризиране на антимикробни пептиди с доказани допълнителни антитуморни свойства чрез въвеждане на неприродни аминокиселини и втори фармакофор в структурата им с цел подобряване на фармакодинамиката на получените молекули

1. Продължи работата върху антимикробния пептид KLAKLAK като бяха селектирани за ре-синтез два от най-активните аналози KLAKLAK-NH₂ и Npht-Gly-(KLAKLAK)₂-NH₂, които бяха подложени на изследване за влиянието им при atopичен дерматит

1. Синтезирани, изолирани и охарактеризирани са 6 биоконюгата на BIM-23052, модифициран в позиция 6 с неприродната аминокиселина аминоизобутанова киселина (Aib) с пирол-съдържащи молекули
2. Синтезирани, изолирани и охарактеризирани са 4 биоконюгата на BIM-23052 модифициран в позиция 6 с неприродните аминокиселини аминоизобутанова киселина (Aib) и третичен левцин (Tle) с ферулова и изохинолинова киселини

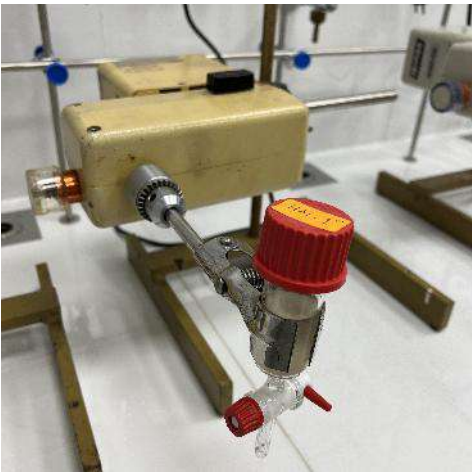
2. Синтезирани, изолирани и охарактеризирани са 7 нови аналози и биконюгати на Темпорин А, съдържащи неприродни аминокиселини в различни позиции на молекулата, както и замяна в повече от една позиции на молекулата.



вакуум сушилня



ексикатор



минало

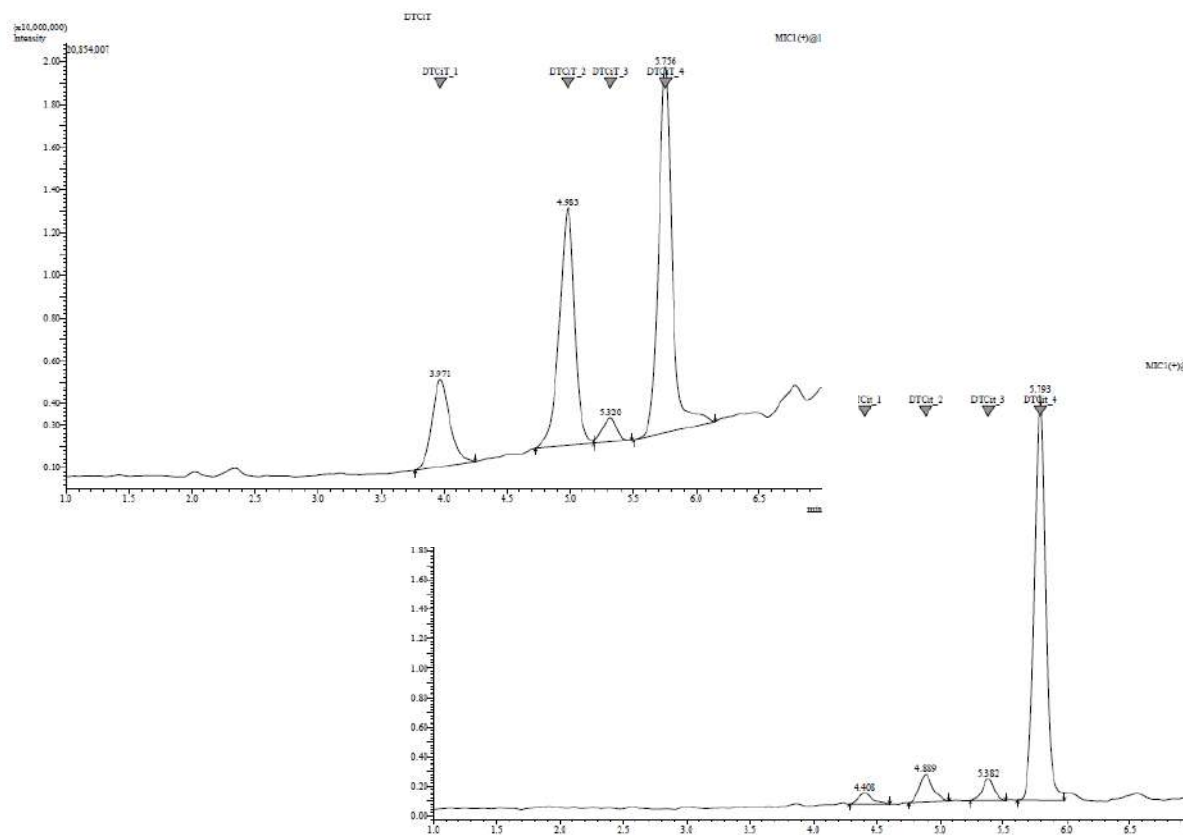


настояще

WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

1.2. Дизайн, синтез и охарактеризиране на антимикробни пептиди с доказани допълнителни антитуморни свойства чрез въвеждане на неприродни аминокиселини и втори фармакофор в структурата им с цел подобряване на фармакодинамиката на получените молекули

1. Синтезирани и охарактеризирани са **8** нови аналози на антибактериалния пептид Аурин с непротеиногенни аминокиселини
2. Разработване на система за пречистване на новосинтезираните пептиди с помощта на право и обратнофазова флаш хроматография



2.3. Изследване на стабилността на получените съединения в експериментална и реална биологична среда

1. Разработване и адаптиране на методи за определяне на хидролитичната стабилност на всички новосинтезирани съединения с помощта на новозакупена HPLC-DAD/RI Система.



HPLC/DAD-RI

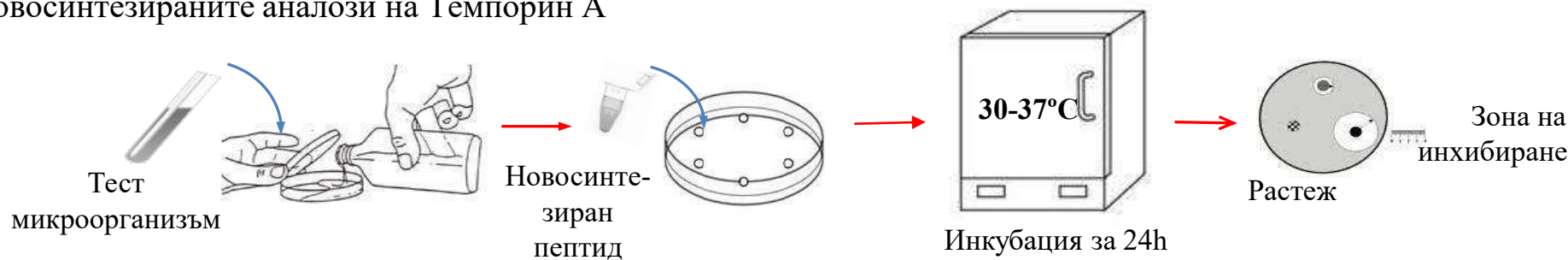


лиофилизатор

WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

1.5. Биологично изследване на молекули с противоракови, антимикробни, противовъзпалителни свойства и опиоидна активност

1. Определена е антимикробната активност и MIC спрямо щам *C. albicans* NBIMCC 74, *Arthrobacter oxydans* NBIMCC 9333, *E. coli* NBIMCC 8785, *B. subtilis* NBIMCC 3562, *P. aerogenosa* NBIMCC 3700 на новосинтезираните аналози на Темпорин А

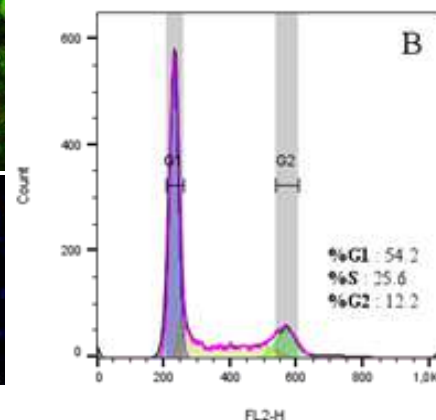
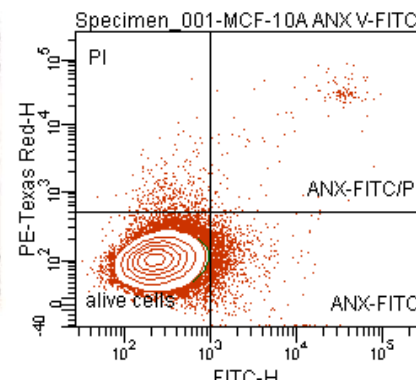
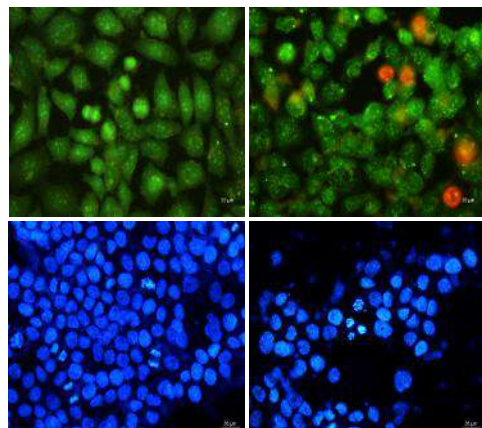
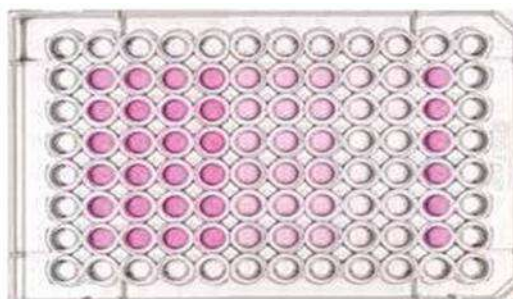
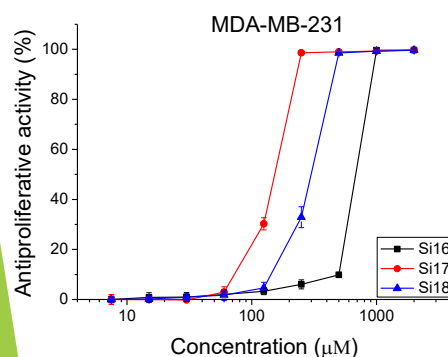
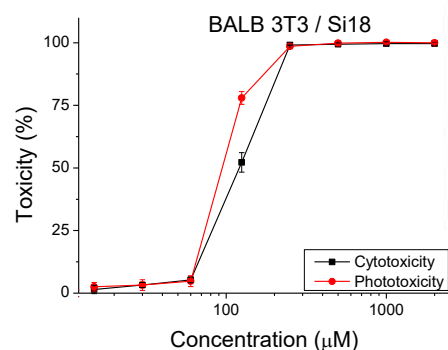
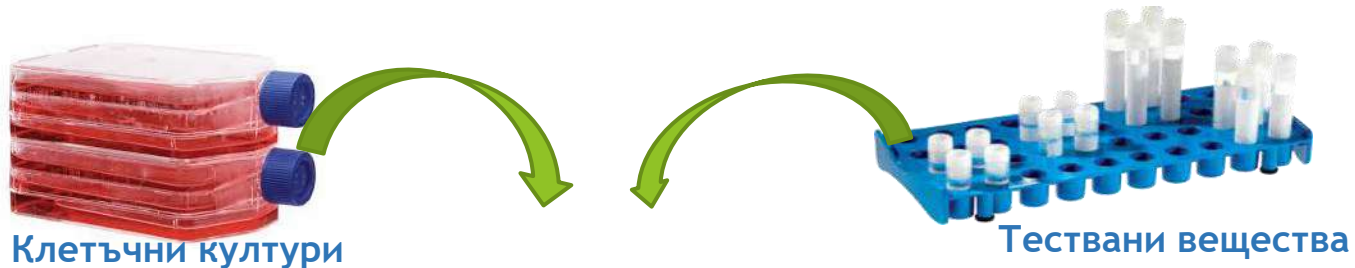


3. Определена е антимикробната активност и MIC на новосинтезираните аналози на Ауреин 1.2. през първия и втория етап на проекта спрямо моделни щамове микроорганизми *E. Coli* NBIMCC K12 407, *B. subtilis* NBIMCC 3562, *P. aeruginosa* NBIMCC 3700, *S. aureus* NBIMCC 3703



WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

1.5. Биологично изследване на молекули с противоракови, антимикробни, противовъзпалителни свойства и опиоидна активност



Резултати

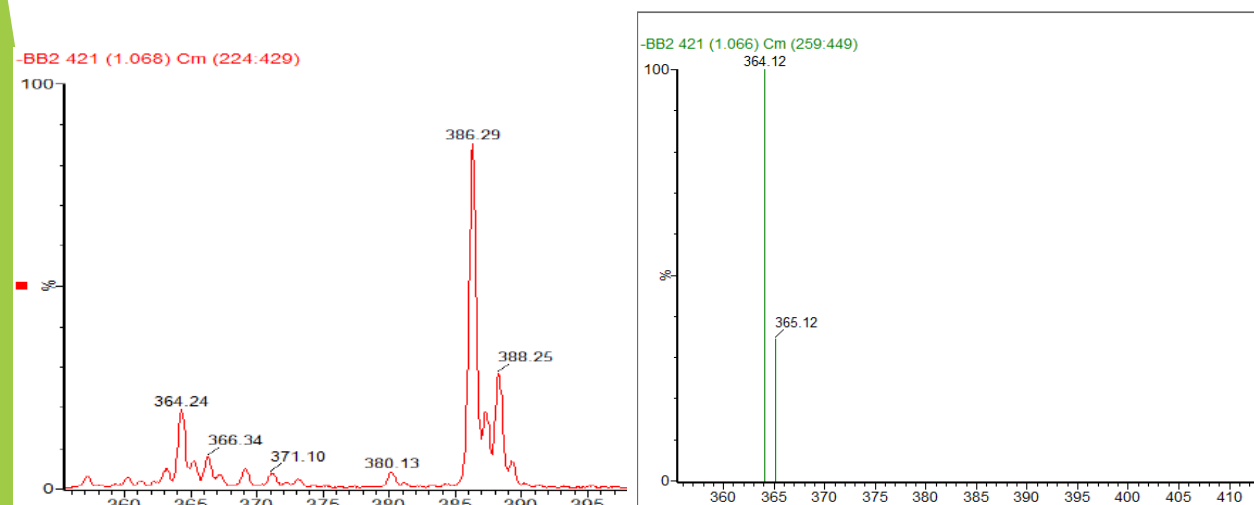
- Извършен е тест за безопасност (Цитотоксичност / Фототоксичност) на **21** вещества.
- Извършен е тест за антипролиферативна и антитуморна активност на **18** вещества.
- Извършен е флуоцитометричен анализ за определяне на различните фази на апоптоза и клетъчен цикъл на **2** вещества.
- Извършен е микроскопски анализ на клетки третиране с **2** вещества.
- Извършен е клоногенен тест и е определена антивирусната активност на **едно** вещество.



WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

1.3. Дизайн, синтез и охарактеризиране на пептиди с противовъзпалителна и опиоидна активност.

1. Ре-синтез на всички получени през първата година **27** нови аналози на пептидите FELL, TDIFELL и TDIFELLK с цел осигуряване на необходимите количества за планирани допълнителни биологични изследвания
2. Синтез, изолиране и охарактеризиране на **2** нови аналога на пептида FELL, съдържащи неприродната аминокиселина Phe(4-Cl)
3. Синтез, изолиране и охарактеризиране на нови биоконюгати между различно модифицирани пиролови хетероцикли и пептида fEnLnL-NH₂
4. Работа с новозакупен по проекта TLC-MS и разработване на подходящи системи за анализ на биологично-активни съединения и пептиди.



1.6. Изследване на антиоксидантен и ензимно-инхибиращ потенциал на пептидни миметици и биоконюгати

1. Изследвана е инхибиращата активност на всички **27** нови аналози на пептидите FELL, TDIFELL и TDIFELLK срещу ензима фосфодиестераза 4, който има пряко отношение към противовъзпалителната им активност, както и тяхната противовъзпалителна активност на модел на карагенан предизвикано възпаление. В резултат на получените резултати са направени съответните изводи за връзката между получената активност и възможните механизми на противовъзпалително действие.
2. Изследване на инхибиращата активност на FELL аналози спрямо ACE-I превръщащия ензим от заешки бял дроб (антихипертензивна активност)



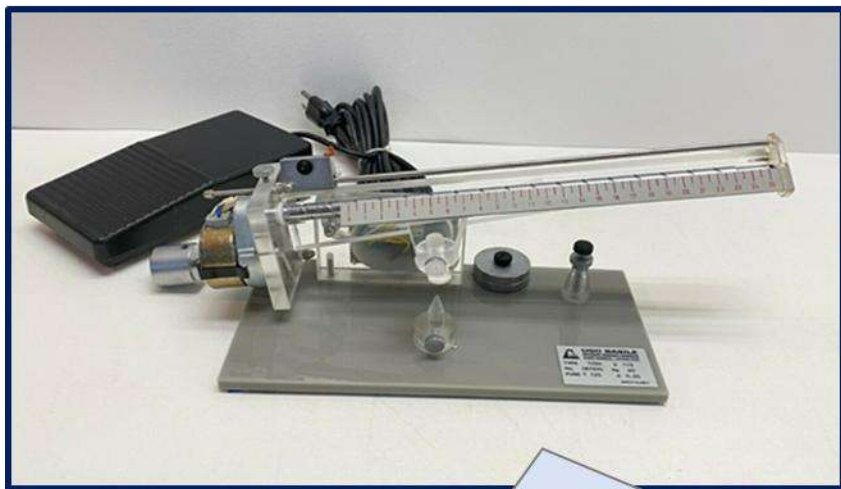
WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

1.5. Биологично изследване на молекули с противоракови, антимикробни, противовъзпалителни свойства и опиоидна активност

Изследвани за аналгетична активност са **27** нови аналози на пептидите FELL, TDIFELL и TDIFELLK

ИЗСЛЕДВАНЕ НА АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНОСТ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ ПЕПТИДНИ АНАЛОЗИ

Праговете на болка при интактни животни бяха определяни посредством:



Методът Paw pressure test (PPT) е класическа техника за измерване на ефективността на аналгетиците.

След въвеждане на аналгетичното вещество болковата чувствителност се определя чрез наблюдение на **реакцията на животното към постепенно нарастващ натиск върху задната лапа, поставена под „острието“ на апарата.**

Стойността, при която се усеща болка, се отчита като „**болков праг**“ по скалата на апарата.



WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

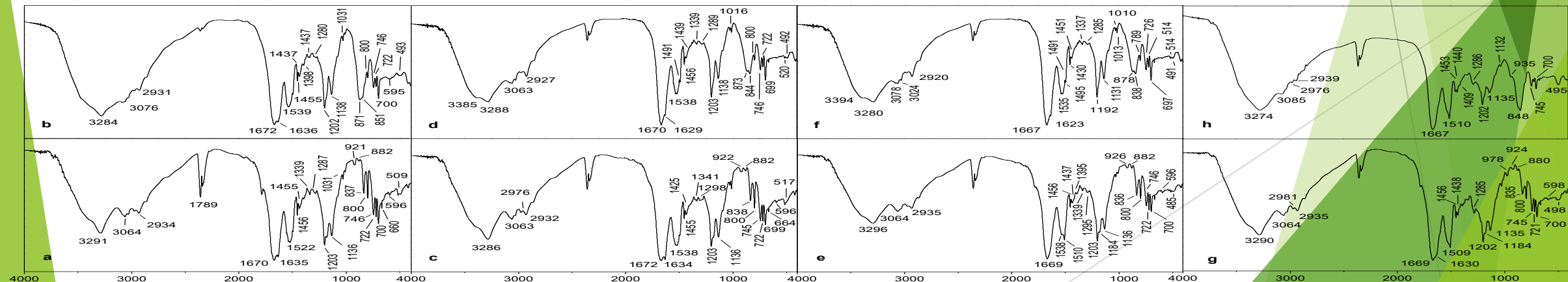
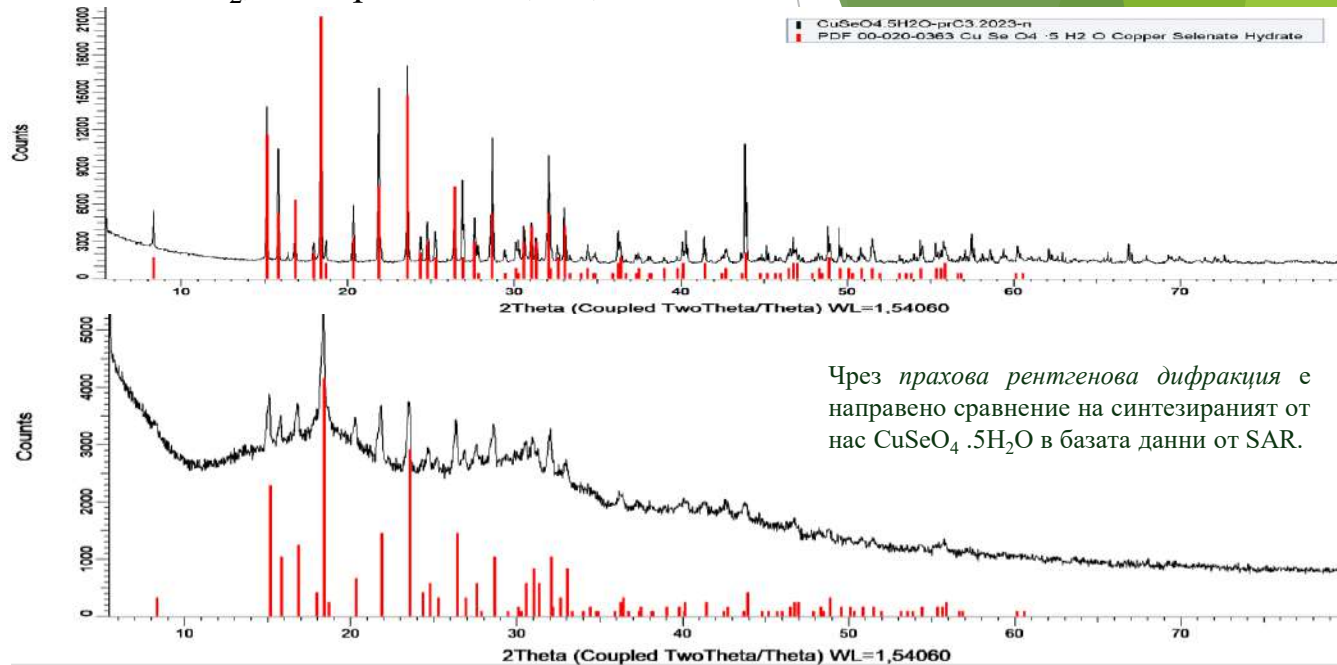
1.4. Синтез и охарактеризиране на метални комплекси с пептиден лиганд, съдържащ биоактивни метали

1. Синтезирани чрез оригинален подход и охарактеризирани са неорганичните съединения: $\text{CuSeO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{ZnSeO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{BeSeO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)

2. Изследвана е разтворимостта на пептидни лиганди и на неорганичните соли в серия разтворители, за определяне на оптимален разтворител като среда за получаване на целевите комплекси.

3. Определени са условията за получаване на целевите комплекси: концентрация и рН на изходните разтвори, както и времето на реакцията и стабилността на комплексите.

4. Синтезирани са комплексите на: D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ (BIM23052); D-Phe¹-Phe(4 - Cl)²-Phe³-D-Trp⁴-Lys⁵-Thr⁶-Phe⁷-Thr⁸-NH₂; D-Phe¹-Phe(4 - F)²-Phe³-D-Trp⁴-Lys⁵-Thr⁶-Phe⁷-Thr⁸-NH₂; Caf-D-Phe¹-Phe²(4-F)-Phe³-D-Trp⁴-Lys⁵-Thr⁶-Phe⁷-Thr⁸-NH₂, съдържащи Cu, Zn, Be и Se йони.



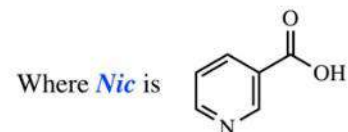
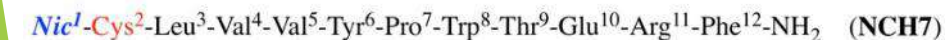
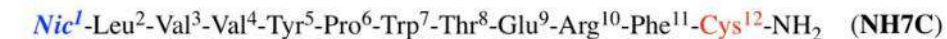
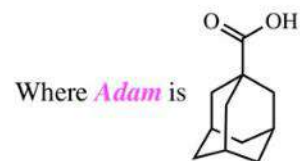
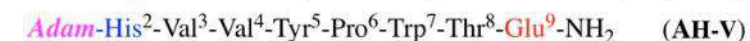
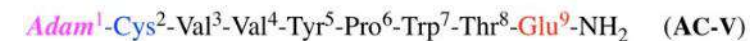
FT-IR спектри на монофлуориран аналог на BIM-23052 (a, c, e, g) и метални комплекси с CuSeO_4 (b, d, f, h)

WP 2. Мултифункционални хеморфин-хибридни биомолекули

2.1. Синтез и охарактеризиране на нови N-модифицирани аналози на хеморфина, съдържащи непротеиногенни аминокиселини и/или флуорофорни остатъци



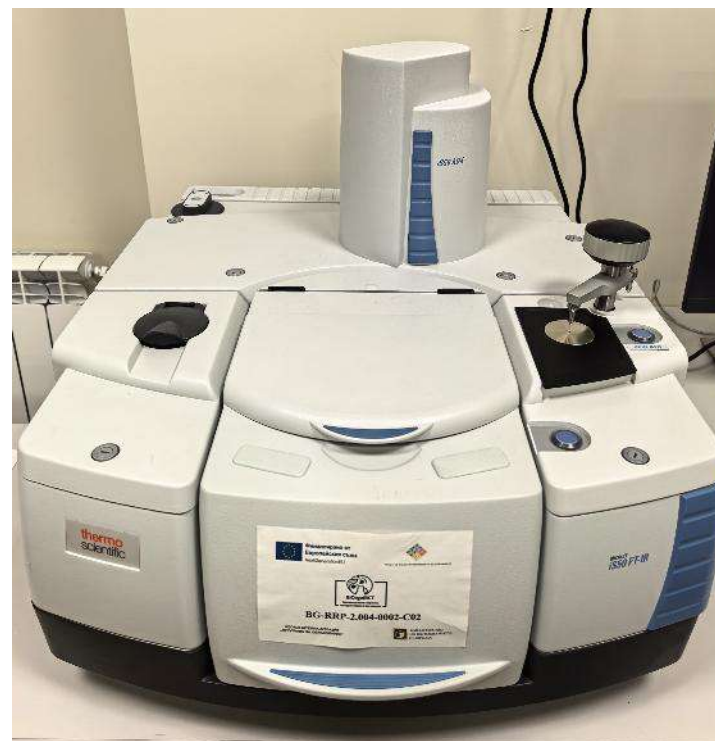
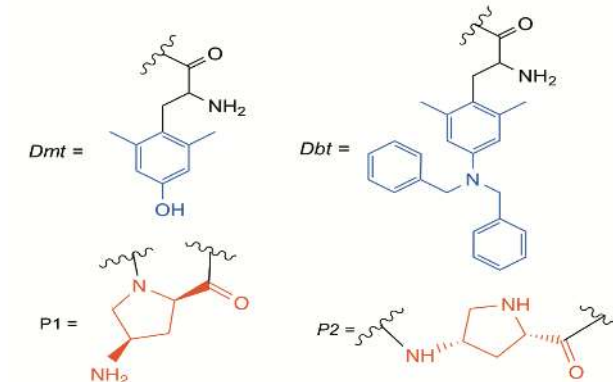
Where **Xxx** is Cys (C-V)
His (H-V)



Всички новосинтезирани съединения са доказани и напълно охарактеризирани със съвременни методи и техники за анализ с помощта на новозакупената по проекта апаратура: кръгов дихроизъм, FT-IR-спектроскопия, UV-Vis-спектроскопия, Флуориметрия, Волтаперометрия, Молекулен Докинг, DFT-анализ и др.

Синтезирани и напълно охарактеризирани са **>30 нови** N- и C-модифицирани аналози на хеморфина. Синтезирани са **>10 нови** биомиметици и лиганди за включването им в пептидни вериги.

H-Tyr-Pro-Trp-Thr-NH₂ (H4)
H-Dmt-Pro-Trp-Thr-NH₂ (Dm-H4)
H-Dbt-Pro-Trp-Thr-NH₂ (Db-H4)
H-Tyr-P1-Trp-Thr-NH₂ (H4-P1)
H-Tyr-P2-Trp-Thr-NH₂ (H4-P2)

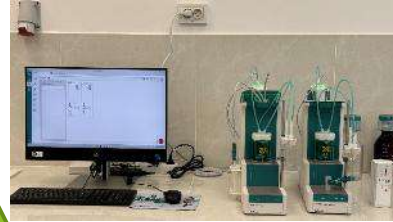


кръгов дихроизъм

FT-IR

2.2. Изследване на редокс поведението на новите хеморфинови аналози в различни електролитни среди (pH 1,2 - 12,8) чрез прилагане на волтаметрични техники

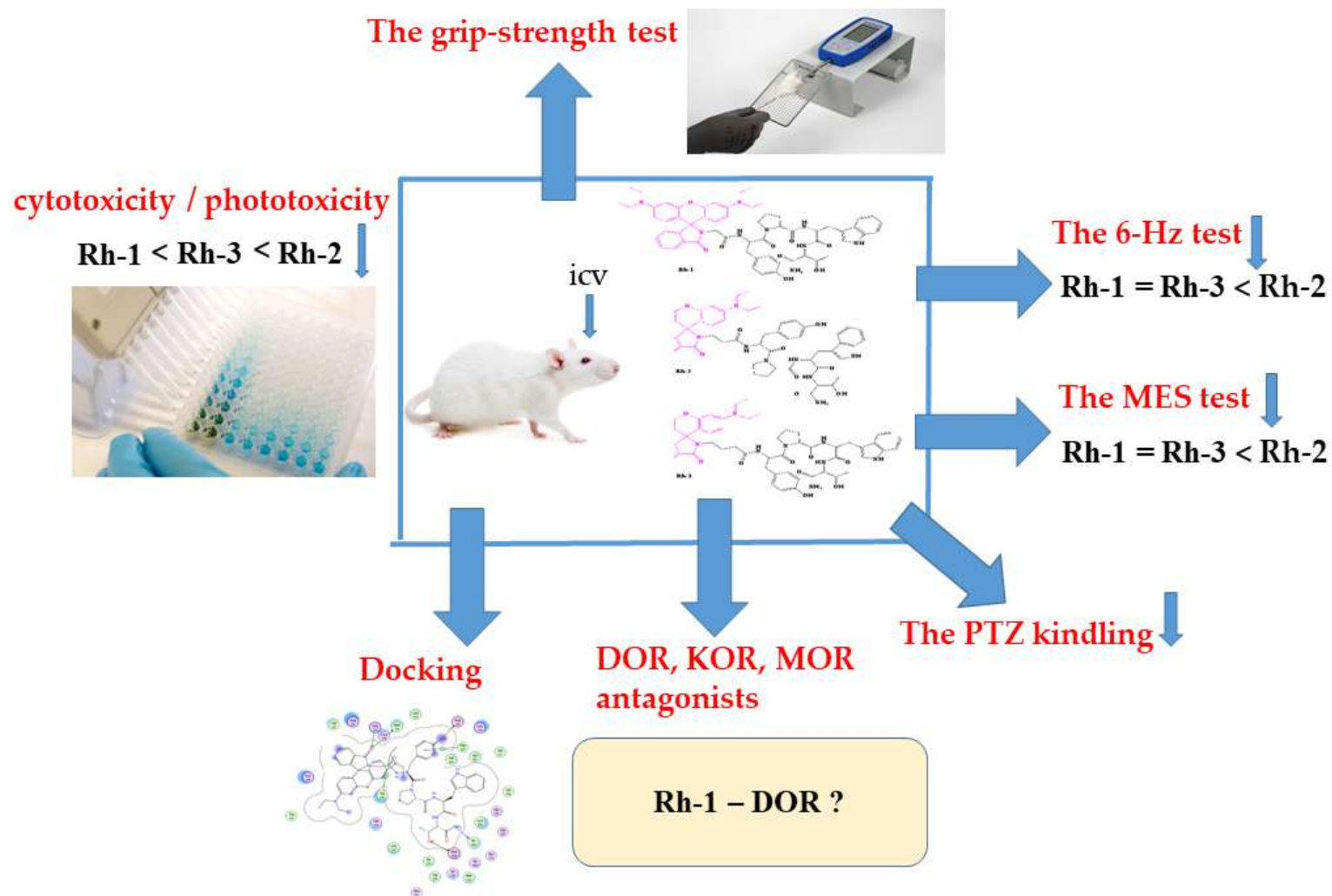
- Определена е антиоксидантна активност на > 20 нови хеморфинови аналози.
- На всички получени аналози бяха определени: рК стойности; хидролитична стабилност; разтворимост; коефициенти на разпределение
- Изследвани са комплексообразователни възможности на 9 хеморфинови аналога с йони като Cu^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Sb^{2+} , Sn^{2+} , Tl^{3+} и Zn^{2+}



Аналитично охарактеризиране на нови хеморфинови аналози

- Изследване на структурно-активностна зависимост и определяне на аналитични параметри на хеморфиновите аналози в моделни разтвори с различно pH такива като хидролитична стабилност, киселинно основни константи (pK_a), редокси потенциали, хидрофобно-хидрофилно поведение ($\log P$) и разтворимост, използвайки различни аналитични техники. Проследяване на влиянието на киселинно-алкалната среда върху конформацията и стабилността на пептидните структури. Анализите бяха извършени чрез UV-Vis и флуоресцентна спектроскопия, кръгов дихроизъм (CD) и електрохимични методи.
- Изследване на антиоксидантната активност на новосинтезираните хеморфинови аналози в буферни среди с различно pH, използвайки спектрофотометрични (DPPH, ABTS) и електрохимични тестове (Trolox метод), както и биологични модели за оценка на клетъчна активност и стабилност при физиологични условия.
- Изследване на комплексообразователните свойства на хеморфиновите аналози с различни метални йони (Cu^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Sb^{2+} , Sn^{2+} , Tl^{3+} и Zn^{2+}) в разтвори с различно pH. Определяне на стехиометрията и стабилността на получените комплекси чрез потенциометрично титруване, спектрофотометрични (UV-Vis, флуоресцентни) и електрохимични методи (циклична и диференциално импулсна волтаперометрия), като се отчита влиянието на киселинността върху процесите на комплексообразуване. Структурното охарактеризиране на образуваните комплекси бе направено с помощта на спектрални (IR, NMR, MS) и хроматографски техники, като се изследват промените в структурата и стабилността в среди с различно pH.

Investigation of 3 new rhodamine (Rh) B-conjugated hemorphin-4 (H4) analogs



Фармакологичните данни и докинг анализа показват, че двата Rh-конюгирани H4 аналога, Rh-1 и Rh-3, са мощни противогърчови съединения. Активността на Rh-1 се посредничи от OR (опиоидните рецептори), и по-специално от DOR, докато Rh-3 антиконвулсивните ефекти се медираат и от други рецептори.

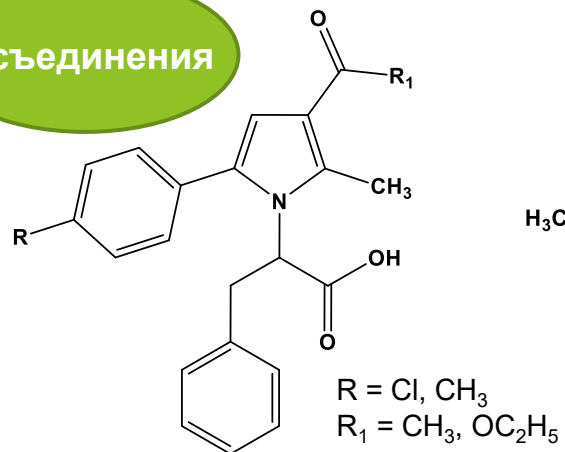
Демонстриран е индивидуален модел на рецепторна активация на новосинтезираните хеморфинови лиганди на OR, с общи и уникални взаимодействиящи остатъци, което подкрепя идеята за разнороден начин на взаимодействие и активация на OR.

Изследван е антиконвулсивния потенциал на цис- и транс-изомерите на две новосинтезирани спирохидантоинови съединения и е установено, че цис-транс превръщането на хидантоиновите съединения SB1 и SB2 е от решаващо значение за тяхната ефективност при предотвратяване на разпространението на пристъпите в MES теста и на SB1 при модел на корнеален киндлинг при мишки.

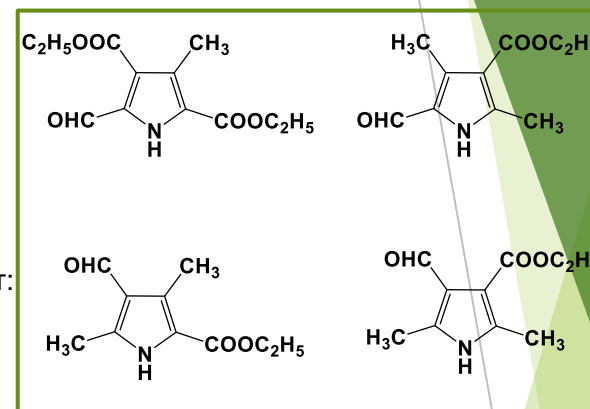
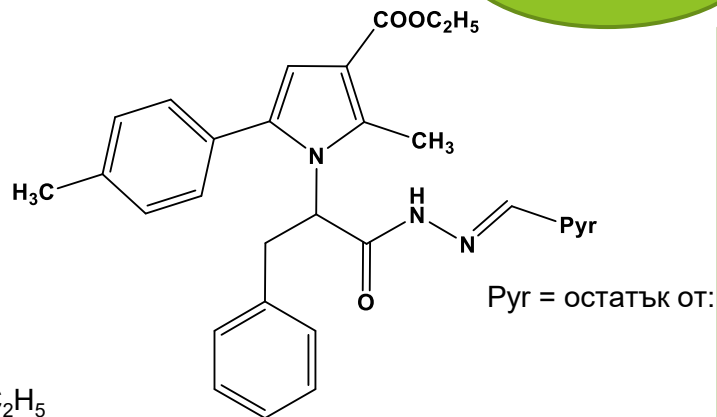
WP 3. Хетероциклични съединения и повърхностно активни вещества на биологична основа.

3.1. Синтез и охарактеризиране на нови съединения, съдържащи в своята структура бензимидазол и/или пиролов хетероцикъл.

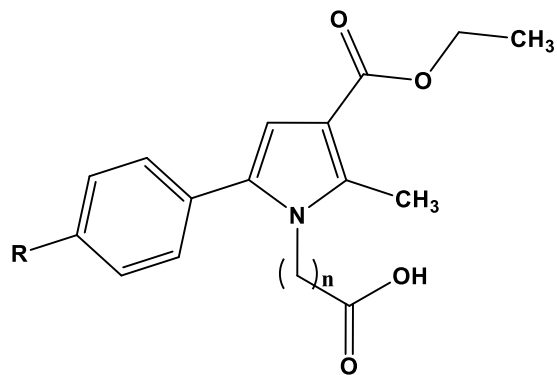
2 съединения



5 съединения



3.2. Синтез и охарактеризиране на нови хибридни молекули, съдържащи в структурата си пептиден фрагмент и пиролов хетероцикъл с потенциална противоракова активност

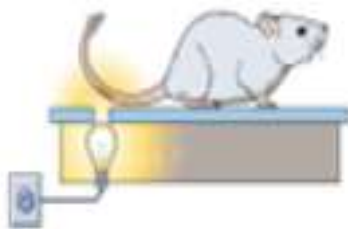
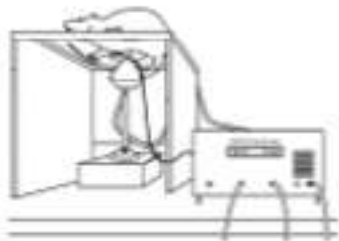


8 съединения

Всички синтезирани съединения са охарактеризирани с ИЧ, ^1H - и ^{13}C -ЯМР – спектроскопии.

WP 1. Пептидни миметици и биоконюгати с потенциално приложение в медицината.

1.5. Биологично изследване на молекули с противоракови, антимикробни, противовъзпалителни свойства и опиоидна активност



Изследване на аналгетична активност, при еднократно и многократно приложение



Плантарен тест
Тест "tail flick"
Формалинов тест

Изследване на противовъзпалителна активност, при еднократно и многократно приложение



Измерване на *Карагенов оток*

8 нови
пиролови
производни са
изследвани за
противовъзпалителна и
аналгетична
активност

32 нови
пептиди и
биоконюгати
са изследвани за
противовъзпалителна активност

WP 3. Хетероциклични съединения и повърхностно активни вещества на биологична основа.

3.1. Синтез и охарактеризиране на нови съединения, съдържащи в своята структура бензимидазол и/или пиролов хетероцикъл.

Синтез

1. Осъществен е синтез, изолиране и пречистване на:
 - азометини от 2-амино-1*H*-бензимидазол при различни реакционни условия;
 - нитро(хетероарил)триазинобензимидазолови производни;

Други изследвания

1. Проведен е *in silico* анализ за лекарствено подобие.
2. Осъществен е *in vitro* анализ на полимеризацията на тубулина, като стъпка от уточняването на механизма им на антихелминтно действие.
3. Изследвана е радикал-улавящата активност на част от по-рано синтезираните бензимидазолови съединения чрез DPPH тест.
4. Осъществено е патентно проучване за „Предшестващо състояние на техниката“ на бензимидазолови и триазинови производни като фотопротективни и антиоксидантни агенти и патентно поучване за „Новост и изобретателска стъпка“.

Фармакологични изследвания

1. *In vitro* изследвания за антихелминтна активност срещу изолирани мускулни ларви на *Trichinella spiralis*.



WP 3. Хетероциклични съединения и повърхностно активни вещества на биологична основа.

3.3. Синтез и изследване на свойствата на нови аминокиселинни биоповърхностно активни вещества като добавки и носители на биологично активни агенти, както и ДНК вектори.

- Ре-синтезирани са моделен пептид P₁₁₋₄ (Ac-Gln-Gln-Arg-Phe-Glu-Trp-Glu-Phe-Glu-Gln-Gln-NH₂) известен със своите самоорганизиращи свойства и приложение за неинвазивно лечение на кариес в денталната медицина и неговите флуорирани аналози Ac-Gln-Gln-Arg-Phe-Glu-Trp-Glu-Phe(4-F)-Glu-Gln-Gln-NH₂ (IU1) и два флуорирани Phe - Ac-Gln-Gln-Arg-Phe(4-F)-Glu-Trp-Glu-Phe(4-F)-Glu-Gln-Gln-NH₂ (IU2), във връзка с нови изследвания за включването им гелни композиции и вода за уста за профилактика и неинвазивно лечение на ранни кариесни лезии

Регистриран е полезен модел

BG/U/2024/6303 от 24.09.2024 г. - „Антикариесен състав“ с автори Данчо Любенов Даналев, Ирина Симова Узунова-Райчева, Илиян Николаев Добрев, Цветелина Георгиева Фотева, Вероника Пенчева Немска, Нели Влодова Георгиева, Ани Божидарова Белчева-Криворова, Вероника Атанасова Караджова, Камелия Аничина-Заркова



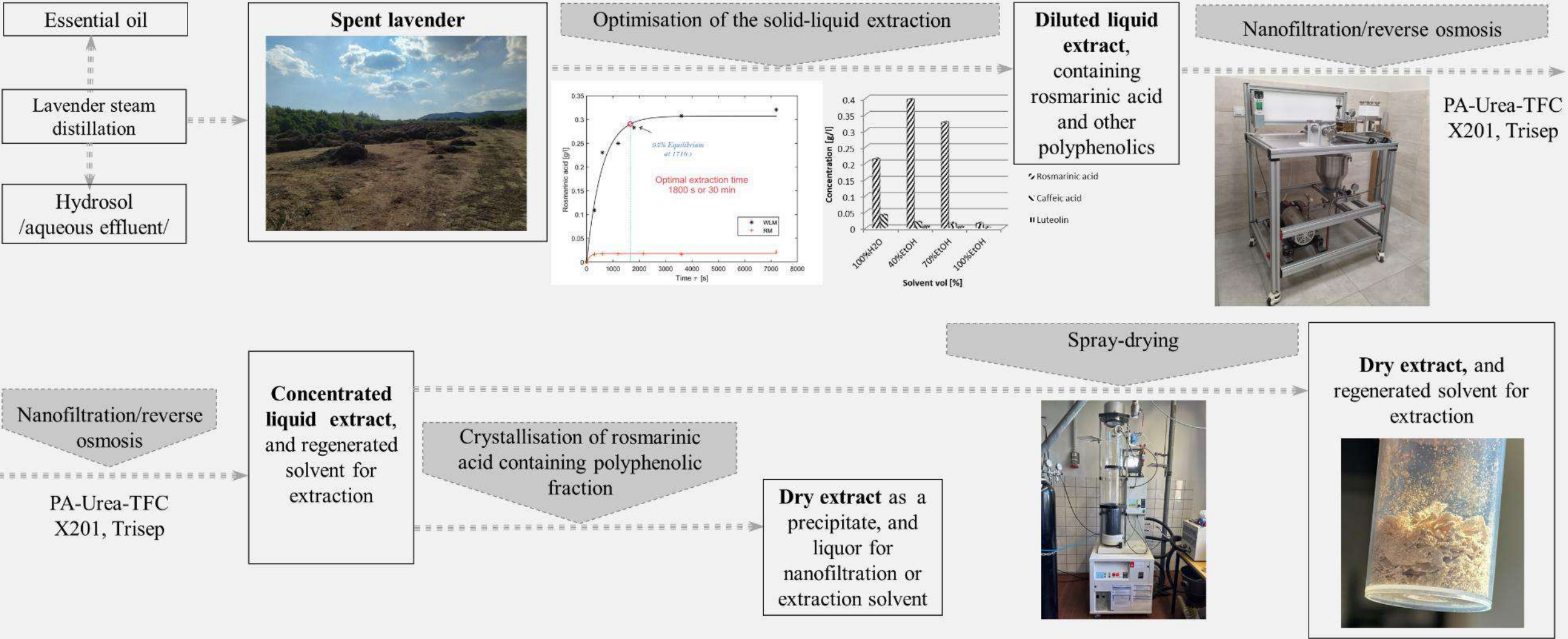
Подготвен е за подаване полезен модел

„Състав на вода за уста“ с автори Данчо Любенов Даналев, Ани Божидарова Белчева-Криворова, Таня Иванова Залъмова, Ирина Симова Узунова-Райчева, Илиян Николаев Добрев, Цветелина Георгиева Фотева, Вероника Пенчева Немска, Нели Влодова Георгиева, Камелия Аничина-Заркова

WP 4. Получаване и пречистване на биологично активни вещества от лечебни и ароматни растения чрез мембранно разделяне.

В лабораторни условия е демонстриран процес на ефективно оползотворяване на отпадъчна растителна маса от лавандула с помощта на наномембранно концентриране..

Schematic representation of the valorisation approach



WP 4. Получаване и пречистване на биологично активни вещества от лечебни и ароматни растения чрез мембранно разделяне.

Проведени са изследвания на биологично активни съставки от отпадъчни продукти на етерично маслената индустрия за наличие на антиоксидантни и антибактериални свойства на екстракти, хидрозоли и мембранно-филтрувани фракции от отпадъчни потоци на етерично-маслената индустрия, както следва:

I. Лавандула

- Определяне на антиоксидантната активност (АО) на изсушени екстракти от изтощена растителна маса на лавандула.
- Определяне на АО на мембраннофилтруван изтощен екстракт от растителна маса на лавандула.

II. Карамфил

- Определяне на АО на мембранно филтруван хидрозол на карамфил Хр2
- Определена е антибактериална активност на мембранно филтрувания хидрозол на карамфил Хр2 спрямо моделни щамове микроорганизми *E. coli* K12, *B. subtilis* NBIMCC 3562
- Спектрофотометрично Изследване на проба от цветни пъпки на карамфил-хидрозол 1.2.4 за АО. Определени бяха стойностите на EC_{50}

4.2. Разработване на мембрани за обратна осмоза и нанофилтрация с повишена устойчивост на замърсяване от биологично активни компоненти на лечебни и ароматни растения.

Беше въведена в експлоатация „Лабораторна система за автоматично нанасяне на тънки филми за формиране на мембранни филтри и в края на отчетния период и бяха реализирани тестови експерименти по формиране на мембрани от поликарбонат. Налице е забавяне със стартирането на експерименталната работа поради забавяне в доставката на одобрена за закупуване изследователска апаратура



1. За получаване на водни екстракти от лавандула в лабораторни условия с цел по нататъшното им филтруване и разделяне с обратноосмотични мембрани бе използвана инсталация за твърдо-течна екстракция с контролиране на температурата, скоростта на разбъркване и хидромодула.	1. За характеризиране на биологичната активност са изследвани девет растителни суровини: маточина, мента, лайка, глог, лавандула, хмел, дялянка, ашваганда и пасифлора. Съдържанието на общи антиоксиданти на избраните суровини е определено по DPPH метод. 2. За всеки екстракт е определена EC ₅₀ . Определена е общата полифенолна активност на избраните девет растителни суровини по методана Folin-Ciocalteu, като е установена най-висока стойност при маточина. За три от растителните суровини (ашваганда, пасифлора и дялянка) се наблюдава ниска полифенолна активност.
2. Извършена е модернизация и оптимизация на лабораторна инсталация за твърдо-течна екстракция с контролиране на температурата, скоростта на разбъркване и хидромодула и концентрацията на разтворителя (при смесени разтворители).	1. Експериментално е определена кинетиката при периодична екстракция от <i>Melissa officinalis</i> в съд с разбъркване. Като разтворители са използвани дейонизирана вода, 70%-ен и 40%-ен разтвор на етилов алкохол.
3. На база получените експериментални резултати е разработен математичен модел за описание кинетиката на екстракционният процес.	1. Използвайки два математични подхода: метод на „Стандартна функция“ и метод на „Регулярния режим“ са определени на база експериментални данни кинетичните параметри като коефициент на ефективна дифузия (Deff) необходими за намиране на числено решение на модела. 2. Тъй като численото решение на модела изисква стойностите на променливите за Deff да бъдат определени не дискретно, а като непрекъсната функция с възможност за изчисляване на Deff във всяка точка от числената схема. За тази цел стойностите на Deff са апроксимирани чрез подходящо предложено експоненциално уравнение. Параметрите уравнението са определени чрез нелинейна регресия на експериментални данни.
4. Направено числено решение на математичния модел. За получаване на численото решение е използвана програмната среда MatLab 7.0. Областта на интегриране е разделена на крайни елементи чрез триангулация, като има възможност за регулиране на плътността на получената мрежа от точки.	1. Получените резултати показват, че концентрацията на феноли е по-ниска при по-ниски температури и съответно нараства с увеличаване на температурата. 2. При 40°C равновесието се достига по-бързо и в рамките на използвания времеви диапазон се наблюдава плато в моделните криви и по-пълно извличане. Степените на извличане между 40% етанол и чистата вода намалява при 40°C в сравнение с по-ниската температура – 30°C. 3. Получените резултати показват също, че моделирането използвайки променлив коефициент на ефективна дифузия по-точно описва експерименталните резултати. Това важи и за трите вида разтворители и при двете използвани температури.
5. Разработен е хроматографски метод за определяне на Мелатонин в растителни екстракти.	1. Експериментирани и определени са условията на ефективно разделяне

Публикации по темата на проекта за 2025 г.

1. **Hristina Zlatanova-Tenisheva, Stanislava Vladimirova**, Pharmacological Evaluation of Novel Hydrazide and Hydrazone Derivatives: Anti-Inflammatory and Analgesic Potential in Preclinical Models, *Molecules*, 2025, 30, 1472. <https://doi.org/10.3390/molecules30071472> (i.f. 5.0, Q2)
2. **Stoyanova, T.; Nocheva, H.**; Nenchovska, Z.; Krushovlieva, D.; Ivanova, P.; **Tchekalarova, J.** Prenatal Constant Light Exposure Induces Behavioral Deficits in Male and Female Rat Offspring: Effects of Prenatal Melatonin Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 1036. <https://doi.org/10.3390/ijms26031036> (i.f. 4.9, Q1)
3. **Dilyana Dimitrova, Veronica Nemska, Ivan Iliev, Stoyko Petrin, Nelly Georgieva, Dancho Danalev**, New Temporin A Analogues Modified in Positions 1 and 10 - Synthesis and Biological Studies, *Pharmaceutics* 2025, 17, 396. <https://doi.org/10.3390/Pharmaceutics17040396> (i.f. 5.8, Q1)
4. **Tchekalarova, J.**; Georgieva, I.; Vukova, T.; Apostolova, S.; Tzoneva, R. Pinealectomy-Induced Melatonin Deficiency Exerts Age-Specific Effects on Sphingolipid Turnover in Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 1694. <https://doi.org/10.3390/ijms26041694> (i.f. 4.9, Q1).
5. **Tchekalarova J.**, Dimitrinka Atanasova, Desislava Krushovlieva, Darina Barbutska, Milena Atanasova, Pavel Rashev, Zlatina Nenchovska, Milena Mourdjeva, Yvetta Koeva, Age-related memory decline is accelerated by pinealectomy in young adult and middle-aged rats via BDNF / ERK / CREB signalling, *Neurochemistry International*, 185,2025,105960, <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2025.105960>. (i.f. 4.4, Q1)
6. **Y. Stoyanova, N. Lazarova-Zdravkova, D. Peshev.** Is Membrane Filtration Applicable for the Recovery of Biologically Active Substances from Spent Lavender? *Membranes*. 2025, 15, 21. <https://doi.org/10.3390/membranes15010021> (i.f. 3.3, Q2)

Публикации по темата на проекта за 2025 г.

7. Karadashka, I.; **Romanova, P.; Karadjova, V.** Glass Transition Temperature and Mean Bond Energy of Chalcogenide Glasses in the As₂Se₃-GeTe-CdTe System. Inorganics 2025, 13, 160. <https://doi.org/10.3390/inorganics13050160> (i.f. 3.0, Q2)
8. **Jana Tchekalarova**, Miroslav Rangelov, **Ivan Iliev**, Nadezhda Todorova, **Tsveta Stoyanova**, Lian Nedelchev, **Petar Todorov**, Anticonvulsant Profiles of Three Hemorphin-4 Analogs with Rhodamine B in Mice, Pharmaceuticals, 2025, 18, 673. <https://doi.org/10.3390/ph18050673> (i.f. 4.9, Q1)
9. **Kameliya Anichina**, Galya Popova-Daskalova, Dimitar Vuchev, Maya Guncheva, Denitsa Yancheva, Nikolai Georgiev, Synthesis and In Vitro Biological Studies of Heterocyclic Benzimidazole Derivatives as Potential Therapeutics for Trichinellosis, Appl. Sci. 2025, 15, 6758. <https://doi.org/10.3390/app15126758> (i.f. 2.5, Q1).
10. Kadir Bezirci, **Boryana Borisova**, Konstantinos Papadakis, **Dancho Danalev**, **Hristina Nocheva**, Drug Administration Before or After Exposure to Low Temperatures - Does It Matter for the Therapeutic Effect? Int. J. Mol. Sci., 2025, 26, 3883. <https://doi.org/10.3390/ijms26083883> (i.f. 5.7, Q1)
11. Angelova, N., **Iliev, I.**, **Nemska, V.**, Dzimbova, T., **Georgieva, N.**, **Danalev, D.**, **Naydenova, E.** (2025). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New Analogs of Aurein 1.2 Containing Non-Proteinogenic Amino Acids. Molecules, 30(9), 2050 (i.f. 5.0, Q2)
12. Neli Vilhelmova-Ilieva, Rayna Nenova, Ana Dobрева, **Dimitar Peshev**, **Ivan Iliev**, Anti-Herpes Simplex Virus Type 1 Activity of Rosa damascena Mill Essential Oil and Floral Water in Retinal Infection in Vitro, Int. J. Mol. Sci. 2025, 26, 7521. <https://doi.org/10.3390/ijms26157521> (i.f. 5.7, Q1)
13. Simeon Stoyanov, **Kameliya Anichina**, Borislava Ivanova, Stela Georgieva, Neno Todorov, Bistra Stamboliyska and Denitsa Yancheva, Journal of The Electrochemical Society, 2025, DOI 10.1149/1945-7111/ade1fc. (i.f. 3.3, Q1)

Публикации по темата на проекта за 2025

14. **Tchekalarova J., Stoyanova Ts., Todorov P.** A comparative study of the cis and trans isomers of two hydantoin compounds with anticonvulsant potency, *Curr. Res. Biotechnology*, 2025, 100317, <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2025.100317> (i.f. 4.5, Q2)
15. **B. Borisova, H. Nocheva, H. Zlatanova-Tenisheva, M. Laronze-Cochard, S. Gérard, D. Danalev,** Synthesis and biological study of novel FELL analogs containing L- or D-Tyr instead of L-Phe in the N-terminus, *Current Research in Biotechnology*, 10, 2025, 100332, <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2025.100332> (i.f. 4.5, Q2)
16. **R. Nenova, K. Kalinov, D. Nedeva, A. Dobрева, N. Vilhelmova-Ilieva, A. Georgieva, I. Iliev,** Evaluation of the Safety and Antiproliferative Activity of Bulgarian Rose Essential Oil: An In Vitro and In Silico Model of Colorectal Adenocarcinoma, *Curr. Issues Mol. Biol.* 2025, 47, 649. <https://doi.org/10.3390/cimb47080649> (i.f. 3.0, Q2)
17. **H. Zlatanova-Tenisheva, S. Vladimirova,** Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of 2-(3-Acetyl-5-(4-Chlorophenyl)-2-Methyl-1H-Pyrrol-1-yl)-3-Phenylpropanoic Acid, *Biomedicines*, 2025, 13, 2003. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13082003> (i.f. 4.2, Q1)

Публикации с благодарност към проекта за 2025 реферирани само в базата данни SCOPUS

18. **Y. Stoyanova, N. Lazarova-Zdravkova, D. Peshev,** Valorisation via nanofiltration of the antioxidant residual water from industrial hydrodistillation of rosa damascena mill. petals, *J. Chem. Technol. Metall.*, 60(1), 2025, 3-10 (SJR 0.196, Q3)
19. **I. Uzunova-Raycheva, T. Nihtyanova, R. Raycheva, D. Danalev, P. Romanova, A. Belcheva-Krivorova,** Infiltration level of CPP-ACFP (MI Varnish™), self-assembling peptide P11-4 (Curodont™ Repair), and newly synthesized fluorinated selfassembling peptides in artificial enamel initial carious lesions on smooth surfaces assessed by laser confocal microscopy – an in vitro study, *Folia Med (Plovdiv)*, 2025;67(3):e151396. doi: 10.3897/folmed.67.e151396 (SJR 0.21, Q4)

Подадени в процес на рецензиране и подготвени публикации

1. **J. Tchekalarova**, M. Rangelov, N. Todorova, **T. Stoyanova**, **P. Todorov**, Pharmacological evaluation of novel N- and C-modified peptide analogues of VV-hemorphin-5 and VV-hemorphin-7 as potential agents with anti-seizure activity, Drug Development Research - under review (**i.f. 4.2, Q2**)
2. **S. Georgieva**, **P. Todorov**, **P. Peneva**, L.T.M. Hoa, Dual-Mode Chemosensing of iron ions by new Schiff Bases derived from cinnamyl 5,5'-dimethyl- and diphenylhydantoins, Results in Chemistry - under review (**i.f. 4.2, Q2**)
3. **S. Georgieva**, T. Radoykova, **P. Todorov**, Diana Cheshmedzhieva, Rositca Kukeva, Newly synthesized peptide-based chemosensor bearing azobenzene side chain as dual chemosensor for trace Au detection, Talanta, 2025, under review (**i.f. 3.7, Q1**)
4. T. Radoykova, E. Stefanov, S. Nenkova, **S. Georgieva**, Antioxidant Activity of Phenolic Compounds Derived from Waste Hydrolyzed Lignocellulosic Material: A Comparative Evaluation Using Spectrophotometric and Electrochemical Methods, Cellulose, 2025, under review (**i.f. 5.6, Q1**)
5. **Ch. Chlev**, **Y. Stoyanova**, **N. Lazarova-Zdravkova**, **S. Petrin**, **D. Peshev**, Experimental optimization of clove oil production, Journal of Essential Oil Research – under review (**i.f. 2.1, Q2**)
6. **Vladimirova, S., Hristova, R., Iliev, I.** Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Methyl-Substituted Pyrrole Hydrazones as Selective Melanoma Agents. Current Research in Biotechnology, 2025, очаква финално решение след отговор на рецензентите (**i.f. 4.0, Q2**)
7. **S. Georgieva**, **P. Todorov**, T. Radoykova, Rhodamine B-peptide based molecular chemosensor for detecting of Cd and Ni in aqueous environment using fluorescent and electrochemical technics, 2025, готова за подаване
8. **Y. Stoyanova**, **N. Lazarova-Zdravkova**, **S. Petrin**, A. Stefanova, S. Pietsch, S. Heinrich, **D. Peshev**, Integrated Membrane, Drying and Precipitation Techniques for the Recovery of Antioxidants from Lavender Spent Plant Material, 2025, готова за подаване

Подготвени публикации и в процес на рецензиране за 2025

9. A. Shopov, **V. Karadjova**, **I. Iliev**, **P. Romanova**, **D. Danalev**, Synthesis and biological study on new metal complexes of monofluorinated BIM-23052, 2025, готова за подаване
10. K. Chuchkov, V. Karadjova, D. Danalev, Zh. Velkov, Reactivity and radical scavenging activity potential of melatonin and its derivatives, 2025, готова за подаване
11. **Tchekalarova J**, Rangelov M, Todorova N, **Stoyanova T**, **Todorov P**, Potential antiseizure activity of novel N- and C-modified peptide analogues of both VV-hemorphin-5 and VV-hemorphin-7. Drug Dev Res 2025 – under review
12. Stefkov G., **Tchekalarova J.**, Gjorgievska V., Shalabalija D., Dodov M., Mihailova L., Comparative Neuropharmacology of CBDA- and CBD-Rich Cannabis Extracts: Anticonvulsant Activity and Safety Assessment in Mice. Drug Dev Res 2025 – under review
13. **B. Borisova**, **V. Nemska**, **H. Zlatanova-Tenisheva**, M. Laronze-Cochard, **S. Gérard**, **D. Danalev**, Anti-inflammatory and phosphodiesterase 4 inhibitory activity of C-terminal amide analogs of tetrapeptide Phe-Glu-Leu-Leu, 2025, готова за подаване
14. **B Borisova**, **M. Cochard**, D. Danalev, **S. Gérard**, Therapeutic journey of isothiazolone scaffold (A REVIEW), 2025, готова за подаване
15. Z. Sabit, K. Papadakis, **D. Danalev**, **S. Jaber**, V. Mihaylova, D. Dinev, **P. Romanova**, **E. Naydenova**, **H. Nocheva**, KLAFLAK-containing agents for attenuation of skin lesions in 1-chloro-2,4-dinitrobenzene-induced atopic dermatitis-like inflammation: is that a new approach?, 2025, under review
16. **Ch. Chilev**, **D. Peshev**, Experimental optimization of clove oil production, 2025, готова за подаване
17. D. Dimitrova, D. Danalev, Antimicrobial Peptides: Investigating the Therapeutic Potential of the Temporin Family, A Review, 2025, готова за подаване
18. Chavdar Chilev, Anna Balinova , Blagoy Stoilov and Farida Lamari, Mathematical Modelling and Kinetic Analysis of Phenolic Ex-traction from Lemon Balm, Green Processing and Synthesis, under review, (i.f. 3.6, Q2)

Изпълнение на наукометричните показатели на групата

Планирани индикатори

	Индикатор	До края на 2025	Изпълнение
1	Брой научни публикации (индексирани в WoS)	29	17 + 18 (9 + 9)
2	Патентни заявки/Полезни модели	-	3* + 1
4	Брой млади учени/постдокторанти, участващи в изследванията	3	3** + 2
5	Споразумения/проекти с индустрията	1	3***
6	Участие в международни мрежи или проекти	1	1****

*Подадени са три полезни модела, чиито заявител е Химикотехнологичен и металургичен университет:

- Рег. № 4855 U1 - „Колагенсъдържащ антиоксидантен състав“ с приоритет от 25.03.2024г.

- Рег. № 4936 U1 - „Цитотоксичен състав“ с приоритет от 27.07.2024г.

Изобретатели: Камелия Аничина-Заркова, Николай Калоянов, Диана Зашева, Михаил Нейков

- BG/U/2024/6303 от 24.09.2024 г. с наименование „Антикариесен състав“

Изобретатели: Данчо Даналев, Ирина Симова Узунова-Райчева, Илиян Николаев Добрев, Цветелина Георгиева Фотева, Вероника Пенчева Немска, Нели Вladoва Георгиева, Ани Божидарова Белчева-Криворова, Вероника Атанасова Караджова, Камелия Аничина-Заркова

Предстои подаване на четвърти полезен модел

**Петя Пенева – гл. ас. постдокторант; Диляна Димитрова – докторант; Боряна Борисова – ас., Боряна Якимова – гл. ас. постдокторант и ас. Николай Лумов

*** Неофарм, Релина ЕООД и ИЦ Глобалтест ООД

**** European Biotechnology Thematic Network Association

Изследователски състав на групата и наукометрия

УЧЕНИ в група 3.1.3	Н-индекс 2024	Н-индекс 2025	акад. длъжн.
проф. Д. Даналев	8	9	
проф. П. Тодоров	13	13	
проф. Е. Найденова	12	13	
проф. Н. Георгиева	10	11	
проф. С. Георгиева	10	10	
доц. Д. Пешев	10	10	
доц. С. Владимирова	5	6	↑
доц. К. Аничина	8	9	
доц. Ч. Чилев	5	5	
гл. ас. П. Пенева	7	7	
гл. ас. П. Романова	-	-	
ас.Боряна Борисова	2	2	
докт. Д. Димитрова	1	6	
Общ Н-индекс	91	102	↑

УЧЕНИ в група 3.2.2	Н-индекс 2025	акад. длъжн.
проф. Я. Чекаларова	24	
доц. И. Илиев	13	
доц. Х. Ночева	5	
доц. Х. Златанова	4	↑
доц. В. Караджова	7	↑
доц. Ц. Фотева	6	
гл.ас. В. Немска	5	
гл.ас. Ст. Петрин	5	
гл.ас. Р. Христова	5	
гл. ас. Цв. Стоянова	3	
гл.ас. Н. Лазарова	3	
гл. ас. Й. Стоянова	1	↑↑
гл. ас. Б. Якимова	3	
ас. Н. Лумов	3	
Общ Н-индекс	79	

Благодаря Ви за вниманието