

РЕЗЮМЕТА НА ПУБЛИКАЦИИТЕ

след защитата на докторската дисертация на гл. ас. д-р **Иванка Георгиева Станкова** представени за участие в конкурс за академичната длъжност „доцент” по научната специалност 01.05.10. „Биоорганична химия, химия на природните и биологично активни вещества” (Химия на лекарствените средства) в катедра “Химия” към Природоматематически факултет при ЮЗУ „Неофит Рилски” Благоевград

1. Синтез и *in vitro* изследване на анти-HIV-1 ефект и токсичност на нови пептидни аналози на 3'-азидо-3'-дезокситимидин.

Станкова И., Бешков Д., Головински Е.

Proceedings of the Twenty-Sixth European Peptide Symposium, Jean Martinez and Jean-Alain Fehrenz (eds.), EDK Paris, France, **Peptides 2000**, 227-228.

Обект на изследване бе първият препарат, предложен за лечение на болни от СПИН, а именно 3'-азидо-3'-дезокситимидин, AZT. Синтезирани бяха аминокиселинни и пептидни производни на 3'-азидо-3'-дезокситимидин чрез заместване в монозахаридния остатък. Изследване *in vitro* анти-HIV-1 ефекта на аналозите на 3'-азидо-3'-дезокситимидина показва, че един от аналозите на 3'-азидо-3'-дезокситимидина показва анти-HIV-1 ефект сравним с този на AZT и притежава пет пъти по-ниска цитотоксичност от 3'-азидо-3'-дезокситимидина

2. Оползотворяване на отпадни пивни дрожди

Гущерова А, Станкова И, Христов Пл., Петрова Цв., Недков П.Р.

Biotechnology & Biotechnological Equipment, **2003**, 17, 1, 169-172.

Цел на изследването бе установяване на възможността за оползотворяване на отпадни пивни дрожди, използвани в пивопроизводството в България. Обсъжда се възможността за стимулиране на растежа на микроорганизми с помощта на отпадъчни клетки от бирена мая

3. Получаване и изследване на инхибитори на тромбина съдържащи Суа

Станкова И., Щюбер В.

Proceedings of the 28th European Peptide Symposium, Martin Flegel, Mati Fridkin, Chaim Gilon and Jirina Slaninova, (eds.) Kenes International, **Peptides 2004**, 678-679.

Тромбинът е ключов ензим в системата на кръвосъсирването и неговото изследване е предпоставка за прилагане на успешна антикоагулантна терапия. Тромбинът и другите ензими на кръвосъсирването имат активен серинов център (серинови протеинази). В литературата има описани структури на модифицирани пептиди, съдържащи базични групи, които са инхибитори на серинови протеинази и показват определена антикоагулантна активност. Синтезирахме дипептиди, съдържащи амидино- група -: 4-метокси-2,3,6-триметилфени-цистеинил-4-D-хидроксиамидино-фенилаланин пиперидин и 4-метокси-2,3,6-триметилфени-цистеинил-4-D-амидино-фенилаланин с цел изследването им като инхибитори на тромбина

4. Синтез и свойства на инхибитори на тромбина

Станкова И., Чинчева Ст.

Proceedings of the international scientific conference FMN-2005, 09-11.06.2005, Blagoevgrad, BULGARIA, 142-145.

Представени са основните етапи в синтеза на дипептиди като потенциални инхибитори на тромбина. Основните етапи в синтезата са получаване на защитена цистеиноваа киселина и последваща кондензация с бутилоксикарбонил-4- D- хидроксиамидино-фенилаланин-пиперидин.

5. Квантово-химични изследвания на аналози на 5-бромо-2'-дезоксуридин проявяващи противовирусна активност

Велков Ж., Велков Я., Таджер А, Станкова И.

Collect. Czech. Chem. Commun., 2006, Vol. 71, 5, pp. 691–697.

В статията се описват резултатите от квантово-химични изследвания на естери на 5-бромо-2'-дезоксуридин с аминокиселини и пептиди. Тези съединения са синтезирани и изследвани за антивирусно действие като потенциални предлекарства.

Установихме, че активността на съединенията е в пряка връзка с тяхната хидрофобност, изразена чрез коефициента на разпределение на logP. Оптимизацията на геометрията бе проведена с програмния пакет MOPAC и полуемпиричния квантово-химичен метод AM1, а серията от QSAR-дескриптори бяха пресметнати с помощта на Hyperchem 7.0.

6. Синтез и биологична активност на аминокиселинни естери на ацикловир

Станкова И., Дзимбова Т., Шишков Ст., Костова К., Гълъбов А.

Proceedings of the Twenty Ninth European Peptide Symposium, Krz. Rolka, P. Rekowski, J. Silberring (eds.), Kenes International, **Peptides 2006**, 226-227.

Предмет на изследването е ацикловир - лекарствен препарат прилаган успешно при лечение на вирусни инфекции (HSV-1 и HSV-2), притежава селективност, не е токсичен и към него не се развива резистентност. Препаратът обаче има слаба орална бионаличност-15% .

С цел подобряване на оралната бионаличност на ацикловира получихме естери на ацикловира с аминокиселини, съдържащи тиазолов пръстен. Изследвана бе противовирусната им активност спрямо HSV-1 и HSV-2. Резултатите показаха, че модификации с тиазолов пръстен на природни аминокиселини, свързани с ацикловир, понижават антивирусната му активност.

7. Дизайн на пиримидинови и пуринови нуклеозиди проявяващи противовирусна активност

Станкова И. -ревью

Proceedings of the International Scientific Conference FMNS-2007, 06-10.06.2007, Blagoevgrad, BULGARIA Math.and Natural Sciences Vol. 2, pp. 20-30.

Обзорна статия, която обхваща методите за получаване на противовирусни лекарствени препарати. Класическият подход-химически модификации на утвърдени лекарствени препарати, и от друга страна използване на компютърно моделиране с цел създаване на химически структури от които се очаква определена биологична активност.

В статията се разглеждат известни лекарствени препарати от групата на пиримидиновите (5-йодо-2'-дезоксиуридин, 5-(E)-бромовинил-2'-дезоксиуридин) и пуринови (ацикловир, пенцикловир, ганцикловир) нуклеозиди.

8. Изследване на противовирусния ефект срещу HSV-1 на някои нуклеозидни аналози

Щърбева Й., Тютюнарова Цв., Дзимбова Т., Шишков Ст., Станкова И.

Proceedings of the International Scientific Conference FMNS-2007, 06-10.06.2007, Blagoevgrad, BULGARIA Math.and Natural Sciences pp. 227-231.

Целта на изследването е синтез на нови аналози на ацикловира, изследване на противовирусното им действие спрямо HSV-1 и съпоставяне на действието им с други производни на ацикловира. Синтезирани бяха тиазолови производни на аминокиселините аланин и левцин и естери на ацикловира с тиазоловите производни. Резултатите от противовирусната активност показаха, че аналозите на ацикловира приложени в концентрация 10, 5, 1 и 0.5 µg/ml проявяват незначителен ефект върху репликацията на HSV-1 –съответно 20% и 8% . При концентрация 10µg/ml ацикловирът напълно инхибира вирусната репликация.

9. Синтез и биологична активност на аминокиселинни естери на ацикловира.

Станкова И., Дзимбова Т., Шишков Ст.

Peptides for Youth: Proceedings of the Twentieth American Peptide Symposium, Emanuel Escher, William D. Lubell, Susan Del Valle (eds), Springer, Peptides 2007, 169-170.

Синтезирани са естери на ацикловир с аминокиселините глицин и валин модифицирани с тиазолов пръстен. Синтезираните аналози са изследвани *ин витро* за противовирусна активност срещу херпес симплекс вирус тип 1 и тип 2 (HSV-1, HSV-2). Съединенията показаха по-ниска противовирусна активност в сравнение с ацикловира.

10. Синтез на хидроксиканелени киселини с неприродни аминокиселини и изследване на антиоксидантната им активност

Станкова И., Чучков К.

Oxidation communication, (2008) 31 (4): 798-803.

В природата за канелените киселини и техните производни са установени разнообразни активности: антивирусна, антибактериална, противовъзпалителна, антитуморна, антиоксидантна и др. Ето защо в последно време силно нараства интересът към техния дизайн и синтез.

Предмет на изследването бяха синтез на амиди на р-кумарова, ферулова и синапова киселини с аминокиселини, съдържащи тиазолов пръстен. Изследвана бе антиоксидантната им активност чрез DPPH тест. Сред изследваните амиди, амидът на синаповата киселина, показва най-висока антиоксидантна активност

11. Естери на пуринови нуклеозиди (абакавир)- синтез и анти-HIV-активност.

Станкова И., Чайров Р., Аргирова Р.

Chemistry of Peptides in Life Science, Technology and Medicine: *Proceedings of The Thirtieth European Peptide Symposium*, Hilikka Lankinen (eds.), **Peptides 2008**, 508-509.

Абакавир е лекарствен препарат за лечение на СПИН. Един от най-съвременните препарати, абакавир удължава живота на болните, но при 3% от случаите води до алергични реакции, които завършват със смърт.

Ние модифицирахме молекулата на абакавир с цел да се подобрят фармакологичните му свойства, като синтезирахме негови естери с природни и модифицирани аминокиселини. Естерът на абакавирът с аминокиселината Gly показва висока анти-HIV активност.

12. Химична стабилност на пуринови аналози

Христов Г., Станкова И.

Chemistry of Peptides in Life Science, Technology and Medicine: *Proceedings of The Thirtieth European Peptide Symposium*, Hilikka Lankinen (eds.), **Peptides 2008**, 516-517.

Изследвана бе химичната стабилност на някои естери на ацикловира и бе показано, че тиазоловото производно на аминокиселината аланин, което проявява най-висока противовирусна активност, е най-стабилно при рН 1.0 и 7.4

13. Синтез и биологична активност на канелени киселини с оксазол съдържащи аминокиселини

Спасова М., Станкова И.

Chemistry of Peptides in Life Science, Technology and Medicine: *Proceedings of The Thirtieth European Peptide Symposium*, Hilikka Lankinen (eds.), **Peptides 2008**, 50-51.

Бяха синтезирани на амиди на р-кумарова, ферулова и синапова киселини с аминокиселини, съдържащи оксазолов пръстен. Изследвана бе противовирусна активност спрямо HSV-1 и HSV-2. Установено бе, че изпитваните съединения не проявяват активност срещу репликацията на изследваните HSV-1 и HSV-2.

14. Амиди на хидроксиканелени киселини с неприродни аминокиселини-синтез и антиоксидантна активност

Станкова И., Спасова М.

Zeitschrift fuer Naturforsch., **64**, 176-178, **2009**

Синтезирани са три производни на хидроксиканелени киселини с модифицирана с оксазол аминокиселина глицин. Синтезираните съединения са изследвани за антиоксидантна активност с използването на 1,1-дифенил-2-пикрилхидразил (DPPH*) тест. Измежду изследваните производни амида на синаповата киселина показва най-висока активност спрямо DPPH* тест.

15. Синтез, антиоксидантна и противовирусна активност на производни на хидроксиканелени киселини с тиазол съдържащи аминокиселини

Станкова И., Чучков К., Шишков Ст., Мукова Л., Гълъбов А.

Amino acids, **2009**, **37**, 2, 383-388.

Синтезирани са и е изследвана биологична активност (антиоксидантна и противовирусна) на амиди на канелени киселини с аминокиселината валин съдържаща тиазолов пръстен. Синтезирани са амиди на на р-кумарова, ферулова и синапова киселини. За синтеза на амидите е използван активирация реагент N-етил-N'-3-диметиламинопропил-карбодиимид и 4-диметиламино-пиридин като катализатор.

Антиоксидантните свойства на новосинтезирани амиди са изследвани с използване на 2,2-дифенил-1-пикрилхидразил (DPPH*) тест. Синтезираните съединения са тествани срещу репликация ин витро срещу грипния вирус А (H3N2) и човешкия херпес вирус 1 и 2 (HSV-1 и HSV-2). Установено бе, че изпитваните съединения не проявяват активност срещу репликацията на изследваните HSV-1 и HSV-2.

16. Синтез и биологична активност на естери на ацикловир с жлъчни киселини

Станкова И., Шишков Ст., Гълъбов А., Милкова Ц.

Breaking Away: *Proceedings of the Twenty-First American Peptide Symposium*, Michal Lebl, (eds.), **Peptides 2009**, 227-228.

Естери на ацикловир с жлъчни киселини (холева, хенодезоксихолева и дезоксихолева киселини) са синтезирани и изследвани ин витро срещу херпес симплекс, вирус тип 1 и тип 2 (HSV-1, HSV-2) и Епщайн-Бар вирус.. Производното на ацикловир с холева киселина показва значително ефект спрямо HSV-1, сравним с този на ацикловира и значителен е ефект спрямо Епщайн-Бар вирус.

17. Нови аналози на ацикловир – синтез и биологична активност.

Станкова И., Шишков Ст., Костова К., Гълъбов А.

Zeitschrift fuer Naturforsch., **65**, 29-31, **2010**.

С цел подобряване на оралната бионаличност на ацикловира са получени производни на ацикловира с аминокиселини, съдържащи оксазолов и тиазол-тиазолов пръстен. Изследвана бе противовирусната им активност спрямо HSV-1 и HSV-2. Резултатите показаха, че модификации с оксазолов и тиазол-тиазолов пръстени на природни аминокиселини, свързани с ацикловир, понижават антивирусната му активност.

18. Естери на ацикловир с неприродни аминокиселини – синтез и противовирусна активност.

Станкова И., Шишков Ст., Костова К., Мукова Л., Гълъбов А.

Tales of peptides: Proceedings of the Thirty-First European Peptide Symposium, Michal Lebl, Morten Meldal, Knud J. Jensen, Thomas Høeg-Jensen (eds.), **Peptides 2010**, 528-529

Синтезирани са естери на ацикловир с модифицирани аминокиселини (4-F)-фенилаланин, (R,S) Резултатите от противовирусната им активност спрямо HSV-1 показаха, че производните съдържащи (4-F)- фенилаланин, (R), показват значителна активност (80%).

19. Синтез и охарактеризиране на нови дипептидни естери на ацикловир.

Станкова И., Стойнева И., Шмидке М.

Tales of peptides: Proceedings of the Thirty-First European Peptide Symposium, Michal Lebl, Morten Meldal, Knud J. Jensen, Thomas Høeg-Jensen (eds.), **Peptides 2010**, 536-537.

Производни на ацикловир с дипептидите - Н-Val-Pro-ОН и Н-Ile-Pro са синтезирани и противовирусната им активност спрямо HSV-1 е изследвана.

Резултатите от изследванията показват, че тези модификации в молекулата на ацикловира намаляват противовирусен му ефект, в сравнение с аналозите на ацикловира с природни аминокиселини (valacyclovir).

20. Естери на ацикловир с канелени киселини

Станкова И., Чучков К., Вютцел П., Шмидке М.

Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, **29**, 760–767, **2010**.

Синтезирани са естери на ацикловир със синапова, ферулова и р-кумарова киселини и е изследвана антиоксидантната и противовирусната им активност. Изследванията показаха, че модифицирането на молекулата на ацикловира с р-кумарова, ферулова и синапинова киселина понижава инхибиращата активност на ацикловира спрямо HSV-1. Резултатите от антиоксидантната активност с използване на DPPH* метод показаха, че най-висока антиоксидантна активност показва ацикловирсинапонат, но неговата активност отстъпва от тази на референтните вещества-синапова, ферулова и р-кумарова киселини. Останалите съединения не проявиха активност.

21. Химическа стабилност на нови аналози на ацикловир с пептидни миметици

Христов Г., Станкова И.

Sci Pharm. 2011;. doi:10.3797/scipharm.1012-20

В търсене на нови, ефективни предлекарства срещу херпес симплекс вирус, бяха синтезирани серия от аналози на ацикловира с аминокиселините - глицин, аланин, валин, левцин, съдържащи тиазолов пръстен. Химичната стабилност на тези съединения, бе изследвана при рН 1 и рН 7,4 и температура 37 ° С. За провеждане на изследването бе използвана високо ефективна течна хроматография. Естерите на Gly, Ala и Leu не са стабилни в кисела среда, и бързо се хидролизират до ацикловир. При рН 7,4, естера на Val показва висока стабилност. При тази стойност на рН, естера на Val показва стабилност по-висока от тази на валацикловира (най-ефикасното предлекарство на ацикловира).