

## 9. РАЗШИРЕНА ХАБИЛИТАЦИОННА СПРАВКА И АНОТАЦИЯ НА МАТЕРИАЛИТЕ ПО ЧЛ. 65 ОТ ПРАСПУ

на гл. ас. Мина Михайлова Тодорова

във връзка с участие в конкурс за заемане на академична длъжност "доцент" по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия, Биоорганична химия), обявен в ДВ бр. 98 от 19.11.2024 г.

Защитих докторска степен по научна специалност „Органична химия“ през 2015 г. към Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“. От 2021 г. заемам академичната длъжност „главен асистент“ в катедра „Органична химия“ при Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“. Участвала съм в редица научни проекти, финансирани от МОН, фонд „Наука“ на Университета по хранителни технологии - Пловдив и поделение "Научна и проектна дейност" при Пловдивския университет "Паисий Хилендарски".

За участие в конкурса представям **24** научни публикации и **2** учебни помагала, които не повтарят материалите, използвани в предходните процедури за придобиване на ОНС „доктор“ и за заемане на АД „главен асистент“. Статиите са публикувани в списания, реферирани от *Scopus* и/или *Web of Science* със сумарен импакт фактор  $IF = 54.232$ .

Хабилитационната справка очертава две основни научни направления:

1. Дизайн, синтез, спектрални свойства и структурно охарактеризиране на нови стирилхинолиниевы съединения с потенциална нелинейна оптична активност и потвърдена *in silico*, *in vitro* и *ex vivo* противовъзпалителна активност.
2. Изследване на биологичната активност на прополис и представяне на неговия фармакологичен потенциал.

**1. Дизайн, синтез, спектрални свойства и структурно охарактеризиране на стирилхинолиниевы съединения с потенциална нелинейна оптична активност и доказана противовъзпалителна активност.**

## 1.1. ВЪВЕДЕНИЕ

Материалите с нелинейни оптични свойства са широко разпространени и придобиват все по-голяма необходимост в живота на човека. Феноменът на нелинейната оптика (НЛО) може да бъде обобщен като силно взаимодействие на електромагнитното поле на лазерната светлина с материалите и наблюдаването на качествено изменение в свойствата на падащата светлина като честота, фаза и поляризация [1].

Органичните НЛО материали привличат значително внимание поради преимуществата им пред неорганичните такива. Органичните НЛО материали варират от полимери до молекулни кристали, органометални съединения и нови хибридни органични/неорганични наноконпозити. Относително ниската цена на тези материали, както и техните активни оптични свойства, стимулират изследванията и синтеза и на нови НЛО багрила [2-4].

Молекулните органични материали с нелинейни оптични свойства са във фокуса на представените по настоящия конкурс за „доцент“ материали. Особено внимание е обърнато на синтеза на стирилиевите багрила поради техните високи оптични нелинейности.

Такива материали са от изключителен научен и технологичен интерес не само поради техните приложения в устройства за обработка на сигнали, свръхвисокоскоростна оптична комуникация, за съхранение на данни, оптични ограничители, логически схематични устройства, оптични превключватели, оптични компютри, ултракъси импулсни лазери, сензори, лазерни усилватели, в терахерцовите технологии при проверка на сигурността, откриване и анализ на вещества, образна диагностика в медицината, мониторинг на атмосферната среда, терахерцова комуникация, астрономически изследвания, терахерцов радар и др., но и поради фундаменталните изследвания, свързани с въпроси като пренос на заряда, спрежение, поляризация и кристализация в центросиметрични и нецентросиметрични решетки и взаимодействието на материята със светлината. [5-9].

Ефективна нелинейна възприемчивост от втори порядък  $\chi^2$  в нецентросиметрични органични кристали или съединения, вградени в полимерни матрици, както и отложени на тънки слоеве, се постига чрез проектиране на органични молекули с високи стойности на първата хиперполяризуемост  $\beta$ . За да се оптимизира  $\beta$ , при дизайна на органични нелинейни оптични материали се използват *push-pull*  $\pi$ -спрегнати молекули с големи диполни моменти. При дизайна на хромофори с високи нелинейни оптични стойности от втори порядък е необходимо да се имат предвид следните критерии: поляризуемост на материала; асиметрично разпределение на заряда като се използват подходящи силни донорни и акцепторни групи;

дължина на  $\pi$ -спрегнатия мост; асиметрична подредба в кристалната опаковка, което от своя страна обуславя високи стойности на  $\chi^2$  в материала.

Причината за голямата нелинейна оптична възприемчивост на тези материали се дължи на възможността за силна поляризуемост на  $\pi$ -електронния облак при тези системи. Голямото отместване на заряда при прилагане на малки електрични полета води до нелинеен отклик на средата и следователно до модулация на нейния коефициент на пречупване. Предизвиканата по такъв начин поляризация има чисто електронна природа, което е предпоставка за възникване изключително бързи нелинейни оптични процеси. Затова значителни усилия са посветени на получаването на нови молекули с НЛО свойства, като стирилиевите соли са сред най-добре проучените такива вещества [10-13].

Параметрите на нелинейния оптичен отговор от втори порядък – първата хиперполяризуемост  $\beta$  и нелинейна възприемчивост от втори порядък  $\chi^2$  се измерват експериментално [14,15], но могат да бъдат и косвено оценени на базата на структурни и спектрални методи за анализ [15] и да се даде оценка за нелинейния оптичен потенциал на дадено съединение.

Освен това стирилпиридиниевите и стирилхинолиниевите багрила са с доказани антимикробните свойства [16,17], както и притежават някои фармакологични свойства и биологична роля в растителната защита [18] и също намират приложение и като биосензори [19,20].

## 1.2. СИНТЕЗ

В справката е приложен синтезът, спектрално и структурно охарактеризиране на шест багрила с НЛО активност **1 – 6**, а именно (*E*)-1-бутил-4-(4-хидроксистирил)хинолиниев йодид (**1**), (*E*)-1-бутил-4-(4-(диметиламино)стирил) хинолиниев йодид (**2**), 4-{(E)-2-[4-(хидрокси)нафтаден-1-ил]етенил}-1-пропилхинолиниев йодид (**3**), 4-{(E)-2-[4-(хидрокси)нафтаден-1-ил]етенил}-1-октилхинолиниев йодид (**4**), 4-{(E)-2-[2-(хидрокси)нафтаден-1-ил]етенил}-1-октилхинолиниев йодид (**5**) и (*E*)-4-(2-(2-(хидрокси)нафтаден-1-ил]етенил)-1-метилхинолиниев 4-метилбензенсулфонат (**6**). Съединенията са получени чрез кондензация на Кновенагел (вариант на Коуп) между 1-алкил-4-метилхинолиниев халогенид / тозилат като прекурсор на акцепторна част и 2-хидрокси-нафтадехид, 4- хидрокси-нафтадехид, 4-хидроксибензалдехид и 4-N,N-диметиламино бензалдехид като прекурсори на "донорна" част в присъствието на катализатор пиперидин/ледена оцетна киселина [В.4.1.–В.4.5.].

При получаването на багрилата е следвана общата стратегия за синтез на съединения с потенциална НЛО активност, а именно да са лесно поляризуеми, а на това условие отговарят еднодименсионалните диполи с донорна и акцепторна част в двата противоположни края на  $\pi$ -спрегната система [21], които допринасят за големите диполни моменти на молекулите, а оттам и възможността за поляризация [22], което води до високи стойности на първата хиперполяризуемост  $\beta$  [23]. При дизайна на НЛО-форите са използвани такива структурни елементи (донор и акцептор), които да увеличат молекулната асиметрия, което от своя страна да доведе до увеличаване на нелинейния оптичен отговор от втори порядък [24]. Като електронодонорни групи са подбрани N,N-диметиламино и фенолната хидроксилна група [21] и като електроноакцептор хинолиниевият фрагмент [25].

### 1.3. СТРУКТУРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ [В.4.1., В.4.6.]

Отгледани са монокристали на две от багрилата **1** и **2** чрез техниката на бавното изпарение от разреден разтвор метанол / 2-пропанол (**1** и **2**).

Багрилото **1** кристализира в моноклинната система, а **2** - в триклинната, а пространствените им групи са съответно  $P2_1/n$  и  $P-1$ . Елементарните клетки на **1** и **2** съдържат четири, респ. два катиона и еквивалентен брой халогенидни аниона като противйони.

Дължините на въглерод-въглерод връзките в молекулните скелети на двете багрила са междинни между типичните C–C проста (1.54 Å) и C=C двойна (1.34 Å) връзки. Дължините на връзките в мостовата система на двата катиона са както следва **1**: C11–C10 (1.451), C10=C9 (1.335), C9–C4 (1.453); **2**: C11–C10 (1.433 Å), C10=C9 (1.353 Å), C9–C4 (1.406 Å). Тази тенденция за изравняване дължините на връзките е наблюдавана и при друго диметиламино заместено багрило: C5–C6 (1.438 Å), C6=C7 (1.351 Å), C7–C8 (1.437 Å) [26] и е показателна за високата степен на делокализация в  $\pi$ -електронната система на хромофора.

Конфигурацията на двойната връзка в молекулите на двете багрила е  $E(trans)$ , което е показателно от стойностите на ъглите на усукване, които са близки до 180°.

Монокристалната рентгенова дифракция дава възможност да се определят структурни параметри, а именно планарността и параметъра BLA (редуване на дължината на връзките) и да се оцени потенциалната оптична нелинейност от втори порядък на молекулно ниво.

Високи оптични нелинейности от втори порядък са свързани със структури, които са лесно поляризуеми [27]. Затова при тези молекули от голямо значение е равнинността / планарността, защото тя от своя страна благоприятства ефективната делокализация на  $\pi$ -електроните, а оттам се улеснява поляризацията им от донорната към акцепторната част на

молекулата, което благоприятства оптичната нелинейност [28] и е от значение за оценката на първата хиперполяризуемост  $\beta$  на молекулно ниво.

Хромофорът на багрилото **1** е практически планарен. Бензеновото ядро лежи в равнината на мостовата двойна връзка C=C. Това се потвърждава от измерените торзионни ъгли, които са близки до  $180^\circ$ . Наблюдава се леко отклонение от  $-3.02^\circ$  за хинолиниевото ядро спрямо равнината на двойната връзка. Подобно отклонение е съобщено от *Chandra* и съавт. [29]. В кондензираната система (хинолиневия пръстен) бензеновото ядро не лежи в същата равнина като пиридиниевия пръстен, а има отклонение от  $3,88^\circ$ .

Тези незначителни отклонения най-вероятно се дължат на слабите междумолекулни взаимодействия между паралелно разположените хромофори. Две паралелни молекули образуват два по два еднакви контакта. Въглероден атом от хинолиниевото ядро образува контакт с въглероден атом от бензеновия фрагмент, а въглероден атом от мостовата двойна връзка участва в слабо междумолекулно взаимодействие с въглероден атом от бензеновото ядро.

При катионът на **2** се наблюдава отклонение от около  $10^\circ$ . Причината може да се потърси в усукването на двата ароматни фрагмента спрямо равнината на двойната връзка – бензеновото ядро - на  $8.84^\circ$  и хинолиниевото ядро на  $-1.34^\circ$ . Най-вероятната причина за отклонението от планарността е контактите, образувани между катионите на багрилото. В подреждането на катионите на **2** ароматните части не се наслаgват една върху друга, а се наблюдава приплъзване, при което бензеновата част на едната молекула е разположена над бутилната опашка на паралелно разположената молекула, а хинолиниевият пръстен е над мостовата двойна връзка.

В молекулата на багрило **1** фенолната хидроксилна група лежи в равнината на бензеновото ядро, както се съди по измерените торзионни ъгли -  $179.57^\circ$  и  $179.99^\circ$  и се наблюдава участието ѝ в образуването на водородна връзка с йодидния анион.

За молекулната структура на багрилото **2** сумата от трите валентни ъгъла C–N–C, включващи аминния азот,  $116.6^\circ$ ,  $122.8^\circ$  и  $120.3^\circ$  е  $359.7^\circ$ . Разглеждайки торзионните ъгли, които са  $172.8^\circ$  и  $179.95^\circ$ , се оказва, че едната метилова група от диметиламиногрупата е копланарно разположена спрямо ароматното ядро, а при другата се наблюдава незначително отклонение от планарността с около  $7^\circ$ . *Mishra* и съавт. описват подобни наблюдения [30]. Причината за отклонението на едната метилова група на багрилото **2** е, че тя осъществява два контакта ( $2.858 \text{ \AA}$  и  $2.386 \text{ \AA}$ ) с метиловата група от бутилната опашка на успоредно разположена молекула и с йодиден анион.

В кристалната структура на **1** успоредно разположените слоеве багрилни молекули се разполагат под определен ъгъл и резултатът е образуването на зигзагообразни вериги, които също се поддържат от контакти. Кристалната структура на **2** е слоеста и също се стабилизира посредством межумолекулните взаимодействия.

Направен е опит да се даде обяснение за отклонението от планарността, основаващ се на наблюдаваните контакти в трите кристални структури. От друга страна стабилизирането на кристалните структури се осъществява чрез тези межумолекулни взаимодействия, както и водородни връзки, а това е и причината за измерените високи температури на топене на багрилата **1** и **2**. А високите температури на топене са от значение за бъдещето им техническо приложение.

Редица изследвания сочат, че отклонение от равнинността с до  $8^\circ$  не води до нарушение на ефективното спрежение на  $\pi$ -електроните, а потвърждение за това е експериментално измерената стойност на първа молекулна хиперполяризуемост  $\beta$  на подобни молекули [31].

Въз основа на данните от рентгеноструктурния анализ е изчислен структурният параметър BLA. Тази връзка е важна за молекули, които могат да се разглеждат като наслагване от две форми – *неутрална (хиноидна)* форма и *цвистерйонна (бетаинова)* форма, каквито са разглежданите съединения. Първата хиперполяризуемост  $\beta$  корелира добре с BLA когато приема максимална стойност при неутралното и цвистерйонното състояние на багрилото [32,33]. Молекулите със стойност на BLA нула не показват нелинейно оптична активност [34]. Teshome и съавтори установяват експериментално, че оптималната стойност на BLA, при която се получават максимални стойности на динамичната първа хиперполяризуемост ( $\beta_{zzz}$ ) и статичната първа хиперполяризуемост ( $\beta_{zzz,0}$ ), е  $0.1 \text{ \AA}$  като изследват стирилиеви багрила [35].

Осъществено е сравнение на дължините на връзките в  $\pi$ -мостовата система и структурния параметър на багрилата **1** и **2** със структури с оптимални структурни параметри и експериментално измерени високи стойности на нелинейните оптични параметри известните **DMAPTS** (BLA =  $0.113 \text{ \AA}$ ) и **DMAQTS** (BLA =  $0.099 \text{ \AA}$ ) [35]. Стойността на структурния параметър BLA за двете багрила **1** и **2** е изчислен съгл. *Murugan* и съавт. [15] и съответно е  $0.117 \text{ \AA}$  за **1** и  $0.067 \text{ \AA}$  за **2**.

Стойността на изчисления структурен параметър за **1** е съизмерима с тази на багрилото **DMAPTS** и е с  $0.018 \text{ \AA}$  по-висока от стойността за **BLA** на съединението **DMAQTS**. При багрило **1** степента на пренос на заряда е значителна, показателна за което е и стойността на

структурния параметър, който е близък до оптималната стойност и може да бъде потенциален кандидат за нелинейни оптични приложения.

При сравнението на стойността на BLA параметъра на **2** с тези на **DMAPTS** и **DMAQTS** [35], е установено, че е съответно по-нисък с 0.046 Å и 0.032 Å. Но пък съвпада с този на **TMPI** [34], при който между две мостови двойни връзки има индолилов и пиридиниев остатък. Авторите описват отклонение от около 9° на двата ароматни фрагмента спрямо равнината на мостовата система. Този резултат е в съответствие с наблюдаваното при **2** усукване на бензеновото ядро и е възможно да повлиява ефективното разпределение на електронния заряд през  $\pi$ -спрегнатия мост, което води до по-ниска стойност на BLA параметъра. И тъй като BLA параметъра е свързан със стойността на първата хиперполяризуемост  $\beta$ , очакванията предполагат намаляване на оптичната нелинейност [36].

Подобни са наблюденията и върху монокристали от безводната форма на вече известното багрило 4-{(E)-2-[4-(диметиламино)нафтален-1-ил]етенил}-1-метилхинолинийев йодид монохидрат [26]. При Безводната форма също се наблюдава кристализация в центросиметрична пространствена група  $P2_1/n$  и стойност на структурния параметър BLA 1.3 пъти по-ниска от оптималната стойност [B.4.6.].

На молекулно ниво е известно как да се моделират диполярните органични молекули, за да се оптимизира първата хиперполяризуемост  $\beta$ , въпреки че молекулната нелинейност на хромофора води до възприемчивости от четен порядък  $\chi^2$  за кристалния материал, само ако хромофорите са ориентирани несиметрично [37]. Приблизително 75% от всички органични молекули кристализират в центросиметрични пространствени групи и затова не притежават оптична нелинейност от втори порядък [38].

Условие за проявата на макроскопска възприемчивост от втори порядък  $\chi^2$ , с други думи NLO ефекти от втори порядък, в кристал / материал е паралелното ориентирание на молекулите. По този начин се осъществява сумиране на микроскопската поляризация на всяка молекула и индуциране на макроскопски ефект от втори порядък  $\chi^2$  [39, 40]. Поради голямата величина на молекулния диполен момент в push-pull хромофорите, има силна тенденция тези молекули да се разполагат в кристала по центросиметричен начин и не се наблюдава макроскопски отговор от втори порядък  $\chi^2$  [39]. Има няколко предимства при използването на кристални материали: висока плътност на хромофорите в единица обем и висока термодинамична стабилност (липса на релаксация).

Структурните изследвания на багрилата **1** и **2** ясно показват, че катионите в кристалите образуват молекулни двойки лице в лице, свързани чрез многобройни контакти и силни  $\pi$ - $\pi$



взаимодействия, които водят до антипаралелна молекулна ориентация или центросиметрични кристални структури.

Това не е непреодолимо ограничение, тъй като в тези случаи е достатъчно да се оцени НЛО потенциала на *push-pull* хромофорите на молекулно ниво. Съществуват достатъчно ефективни техники като *Лангмюир-Блоджет* филми [41], отлагане на органична парна фаза при ниско налягане (LP-OVPD) върху аморфен  $\text{TiO}_2$  [42], съкристализация с оптично активни съединения [38], с помощта на които да се ориентират молекулите паралелно (нецентросиметрично) и да се използва нелинейния оптичен капацитет на материала.

***Push-pull* молекулите от типа на стирилиевите багрила демонстрират потенциални нелинейни оптични свойства на молекулно ниво, чиито потенциал може да бъде проявен чрез техники за отлагане върху тънък слой предвид, че всички кристали, които са отгледани, кристализират центросиметрично.**

#### **Изследване на получени тънки слоеве от багрило 4 по метода на импулсното лазерно нанасяне [B.4.2.]**

Направени са слоеве от багрилото 4 с помощта на техниката за отлагане на тънък слой с помощта на високомощен UV  $\text{N}_2$  лазер (PLD), която за първи път е приложена при стирилхинолиниеве багрило като експериментално са измерени високи стойности на нелинейния оптичен отговор от втори порядък [43]. Изследването акцентира върху химичния състав и морфологията на повърхността на получените с тази техника тънки слоеве.

Направено е сравнение между ИЧ спектрите на багрило 4 и същото багрило, отложено върху подложка. Установено е, че повечето от ивиците в спектъра на изходното багрило 4 се запазват и в спектъра на отложения тънък слой от багрилото. В резултат на отлагането се наблюдава отместването на някои ивици в ИЧ спектъра с до  $10 \text{ cm}^{-1}$ , както и появата на една несиметрична ивица в слоя от багрило вместо три или две ивици в изходното съединение. Появата на две ивици при  $1508 \text{ cm}^{-1}$  и  $1149 \text{ cm}^{-1}$  се свързва с протичането на процеси на разграждане на незначителна част от депозираното съединение.

Анализа на повърхността, извършен с атомно-силов микроскоп, показва че отложените филмите имат високо подредена еднородна морфология и слоеста структура. Степента на хомогенност и грапавост на повърхността е предпоставка за съвместимостта на филмите с нелинейни оптични приложения. Проучването заедно с предишно [43] предоставя възможност за получаване на тънки слоеве от стирилхинолиниеве багрило за директни фотонни приложения [B.4.2.].



## 1.4. СПЕКТРАЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 1.4.1. ИНФРАЧЕРВЕНА СПЕКТРОСКОПИЯ [В.4.1. - В.4.4.]

Вибрационните методи могат да осигурят ценна информация относно силовото поле на молекулите и да помогнат за разбирането в дълбочина на химичните и физичните им свойства в твърдо състояние. Инфрачервените спектри на стирилхинолиниевите багирила предлагат възможност да се изследват твърдофазни ефекти като Evan's holes (Евансови дупки) и Davydov splitting (Давидово разцепване) на ивиците, характерни за солеобразните съединения [44].

В ИЧ спектрите на багирлата, съдържащи фенолна хидроксилна група се наблюдава ивица в интервала  $3435 - 3419 \text{ cm}^{-1}$ , принадлежаща на О-Н валентното трептене  $\nu(\text{OH})$ . Ивицата при всички разглеждани багирила е отместена с около  $200 \text{ cm}^{-1}$  към по-малките вълнови числа и причината за това е участието на ОН групата във водородни връзки и контакти. Потвърждение за това твърдение намираме в описанието на кристалната структура на багирило **1**. Наблюдава се участието на фенолната хидроксилна група в образуването на водородна връзка с йодидния анион.

В интервала  $3113 - 3014 \text{ cm}^{-1}$  се наблюдават  $\nu(\text{C-H})$  валентните трептения на ароматните ядра и на мостовата двойна връзка, а в интервала  $2995 - 2850 \text{ cm}^{-1}$  са ивиците, съответстващи на валентните С-Н трептения  $\nu(\text{C-H})$  на метиловите и метиленовите групи от алкиловите опашки, свързани с кватернерния азотен атом.

Багирила с вътрешномолекулен пренос на заряда като изследваните се характеризират с усложнена ИЧ-спектрална ивица в региона  $1800 - 400 \text{ cm}^{-1}$ . Доказано е чрез квантовохимични изчисления, че по-голямата част от ивиците в тази област са резултат от трептения, които са смесени [26]. Причината за това явление е, че зарядът в катионната част на багирлото е силно делокализиран, в резултат на което възниква електронно и вибрационно взаимодействие между донорната и акцепторната части на съединението. Наблюдаваният резултат е отместване на ивиците, принадлежащи на съответните нормални трептения, към по-ниските вълнови числа и увеличение интензивността на някои от тях.

Характерна особеност на ивиците в инфрачервения спектър на изследваните багирила е, че са асиметрични за разлика от тези на стилбена [45] Причините са в ефекта на кристалното поле и в комплекса с пренос на заряда, като колкото последният е по-силен, толкова ивиците са по-несиметрични [26]. [В.4.1. - В.4.4.]

Степента на преноса на заряда при багрилата е от значение за техните НЛО проявления. Проследено е влиянието на дължината на алкиловата верига, която е свързана с кватернерния азотен атом в хинолиниевото ядро върху степента на пренос на заряда.

Сравнени са ИЧ спектрите на четири багрила с еднакви донорни части (4-хидроксинафтил), но с различна алкилова верига при кватернерния хинолинов азотен атом – метилова, етилова, n-пропилова (4) и n-бутилова, както помежду им, така и с теоретичния спектър на едно от багрилата, на три от които синтезът е известен [46]. Тествано е до каква степен намаляването на електронния дефицит на положителен ще се отрази на преноса на заряда. Трябва да се отбележи, че данните от експерименталните ИЧ спектри за различните багрила са с близки числени стойности и в рамките на грешката. Вероятното обяснение е, че за хромофора влиянието на N-алкиловата група върху комплекса с пренос на заряда е незначително (слаб +I ефект). [В.4.3.]

**Направено е отнасяне на ИЧ спектрите на ОН и N,N-диметиламино заместените багрила. Установен е комплекса с пренос на заряда чрез вибрационна спектроскопия. Установено е чрез вибрационна спектроскопия, че намаляването на електронния дефицит при кватернерния хинолиниев азотен атом вследствие на увеличаващия се положителен индукционен ефект на алкиловата верига се отразява в незначителна степен върху преноса на заряда при изследваните 4-хидроксистирилхинолиниев багрила.**

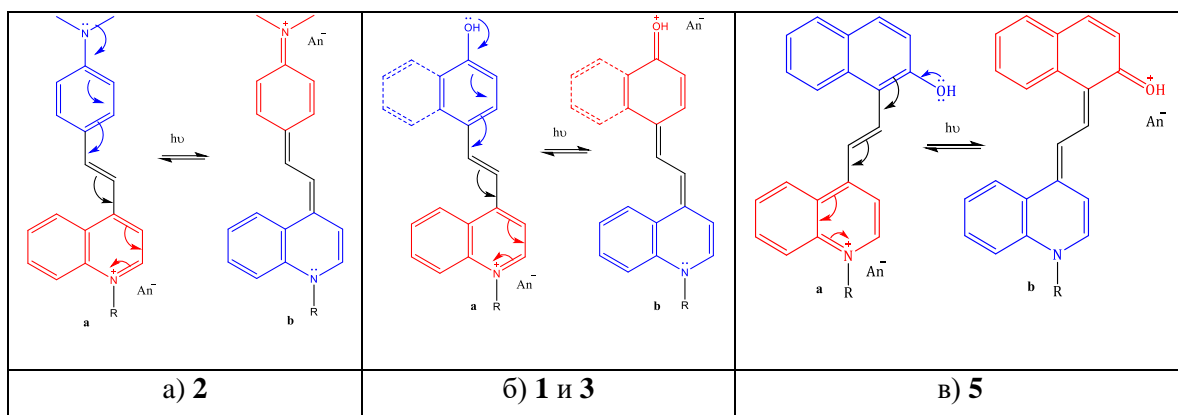
#### **1.4.2. УВ-ВИДИМА СПЕКТРОСКОПИЯ [В.4.1. и В.4.4.]**

Анализът на абсорбционните спектри ясно показва наличие на интензивна абсорбционна лента във видимата област съответстваща на  $S_0 - CT$  преход (където  $S_0$  е основното синглетно състояние, а  $CT$  е състоянието с пренос на заряда) с отместване, зависещо от използвания разтворител. Абсорбцията се причинява от вътрешномолекулния пренос на заряда от електронодонорната група ( $NMe_2$ ,  $OH$ ) към кватернерния азотен атом в хинолиниевата част. Освен  $CT$ -ивицата се наблюдава поглъщане при около 300 nm, дължащо се на преход  $\pi-\pi^*$  във всички спектри на багрилата. Максималните абсорбционни стойности на багрилото се подчиняват на закона на Буге-Беер-Ламберт в рамките на експерименталните условия и не търпят промяна, която се дължи на самоагрегация на багрилата, тъй като са снети при концентрация от порядъка на  $10^{-5}$  mol/L.

Изследвани са УВ-видимите спектри на багрилата в разтворители с различна полярност. Разтворите показват освен обичайното взаимодействие разтворяемо вещество – разтворител, според полярността на използвания разтворител, а и специфично

взаимодействие, което включва образуване на водородни връзки, молекулни комплекси и комплекси с пренос на заряда, което води до промяна в енергетичната разлика  $\Delta E$  между висшата заета молекулна орбитала (НОМО) и нисшата свободна молекулна орбитала (LUMO), а това води до изместване на нивото на равновесно възбудено състояние към по-висока/по-ниска енергия.

Фигура 1 показва схематична илюстрация на възбудените (хиноидна форма) и основните (бензоидна форма) състояния на трите основни типа хромофора. Положителният заряд на хромофора е локализиран върху а различен тип хетероатом във всяка от различните форми, защото се премества от хинолиниевия остатък към amino/ОН групата при възбуждане. В основно състояние (а) той е при хинолиниевия азот, а във възбудено състояние (b) е при иминния азот или кислород.



Фигура 1. Основно (бензоидна форма) (а) и възбудено (хиноидна форма) (b) състояние на трите основни типа хромофора при а) N,N- диметиламино багрилата **2**; б) 4-хидроксидна багрилата **1** и **3** и в) 2-хидроксидна багрилата **5**.

В УВ-видимите спектри на диметиламино багрилото **2** има само един максимум съответстващ на СТ ивицата, докато при хидроксидсъдържащите багрила **1** и **5**, в повечето тествани разтворители, с изключение на водата, съдържат две или три абсорбционни ивици.

В УВ-видимите спектри на двете хидроксид багрила (**1** и **5**) се наблюдават отделни ивици за бензоидната и хиноидната форма. Бензоидната форма на двете багрила в различните разтворители се наблюдава в интервала 414 – 481 nm, мономера на хиноидната форма между 662 nm и 694 nm. При тези условия хиноидната форма проявява склонност към агрегация и димерите се появяват като рамо на ивицата за мономера, отместено към по-малките дължини на вълните в региона 580 – 648 nm. В зависимост от полярността си, разтворителите могат да стабилизират както бензоидната, така и хиноидната форма по различен начин. Поради това е

възможно в някои да присъства само бензоидната форма или хиноидната форма, както и двете да са в равновесие. В УВ-видимите спектри на хидрокси багрилата в разтворител вода се наблюдава съществуването само на бензоидната форма. В разтворител метанол и за двете багрила се наблюдават появата на ивици за бензоидната форма и димера на хиноидната. Ивици за тези форми за багрило **1** се наблюдават и в разтворители етанол и 1-бутанол. Трите ивици за бензоидна, хиноидна и димер на хиноидната форма за багрило **1** са регистрирани в разтворители – диметилсулфоксид, ацетон и пиридин, а за **5** в ацетонитрил, ацетон, хлороформ и бензен. В разтворители етанол и диметилформамид в спектрите на **5** съществуват ивици само за хиноидната форма. В УВ-видимите спектри на диметиламинобагрилото **5** не се наблюдават две отделни ивици за двете форми, а те се проявяват като една уширена ивица в интервала 512 – 568 nm с отместване, зависещо от вида на използвания разтворител.

Спектралното отместване на абсорбционния максимум на СТ-ивичата, дължащо се на промяна полярността на разтворителя от вода до хлороформ за хидроксибагрилото **5** е 248 nm. Разликата в максималните стойности, наблюдавани в разтворители 1,2-дихлоретан и вода за багрилата **1** и **2** е съответно 262 nm и 75 nm. Наблюдава се значително отместване на СТ ивичата от неполярен към полярен разтворител в групата на хидрокси багрилата (**1** и **5**) в сравнение с диметиламино багрилото **2**. Наблюдаваното солватохромно поведение е свързано с промяна на диполния момент при електронно възбуждане и взаимодействие на диполния момент с поляризираната околна среда [47], а отчетеното голямото преместване на заряда е показателно за възможност за голяма поляризуемост [48,49]. Стойността на  $\beta$  може да се определи чрез индиректна оценка на  $\Delta\mu$  (разликата в диполните моменти на основното и възбуденото състояние), като се използва влиянието на полярността на разтворителя върху абсорбционните спектри [50]. Установено е, че изследваните багрила притежават обратим солватохромизъм [B.4.1. и B.4.4.].

Въз основа на информацията от УВ-видимите спектри е изчислена разликата в енергиите на основното и възбуденото състояние  $\Delta E$  на три багрила с еднаква акцепторна част и различни донорни части - хидроксилна на 4- и 2- позиция (**5**), както и N,N-диметиламино група на 4-място в нафталеновото ядро, две от багрилата са известни [46]. Най-ниски стойности на  $\Delta E$  са изчислени за двете хидрокси багрила [B.4.4.].

За тези три багрила е установено и обратимо електрохимично поведение (окисление / редукция). Този процес най-бързо се осъществява при двете хидрокси багрила, а най-бавно – при диметиламино багрилото. Предложен е и вероятен механизъм [B.4.4.].

### 1.4.3. ФЛУОРЕСЦЕНТНА СПЕКТРОСКОПИЯ

Изследвани са емисионните свойства на багрилата **1** и **2** в разтворители с различна полярност. Установено е, че **1** проявява слаба флуоресценция, а **2** не показва собствена емисия. Липсата на флуоресценция или слабата такава не е недостатък, тъй като е доказано, че стирилиевите багрила придават свойството флуоресценция на обектите и това много успешно се прилага за биоизобразяване на плазмената мембрана както на растителни, така и на животински клетки, включително и тъкани [51]. Установено е, че стирилиеви багрила демонстрират 28-кратно увеличение на флуоресцентната емисия при свързване с тау агрегати, което притежава потенциал за нови флуоресцентни сонди за ранно откриване на болестта на Алцхаймер. [52]. [В.4.1]

### 1.5. *IN VITRO* ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНА АКТИВНОСТ [В.4.5]

Поставен е нов акцент върху изследванията на стирилиевите багрила, а именно направено е проучване относно тяхната биологична активност.

Установена е добра противовъзпалителна активност на (*E*)-4-(2-(2-(хидрокси)нафтален-1-ил)етенил)-1-метилхинолиниев 4-метилбензенсулфонат **6** въз основа на *in vitro* тест за оценка на намаляването на термичната денатурация на албумин. Получените данни показват, че  $IC_{50}$  на съединението е  $350 \mu\text{g/mL}$ , докато  $IC_{50}$  на диклофенак е  $471,3 \mu\text{g/mL}$ , което потвърждава по-добрия противовъзпалителен ефект на багрилото **6**. Направеният молекулен докинг потвърждава получените *in vitro* резултати и ги обяснява с възможността багрилната молекула да участва в множество водородни връзки, хидрофобни и Ван дер Ваалсови сили на взаимодействие с аминокиселинните остатъци от албуминовата молекула като по този начин я стабилизират. Тези взаимодействия допринасят за запазване на целостта на албумина, предотвратявайки неговата денатурация при възпаление. Направените хистохимични изпитания установяват, че съединението **6** има способността да намалява възпалителни процеси.

Оценена е и антиоксидантната активност на багрилото **6**.

## ПРИНОСИ

### I. Научни приноси.

1. Дизайн на багрила като НЛО-фори и оптимизиране на синтетични подходи за получаването им.

2. Изследване на въвеждането на различни структурни елементи (донорни или акцепторни групи) с цел повлияване на трансфера на заряд в системата и увеличаване на нелинейния оптичен отговор от втори порядък.

## **II. Научно-приложни приноси**

1. Синтезирани са шест нови стирилхинолиниеве багрила.

2. Направена е монокристална рентгенова дифракция на три съединения.

3. Осъществено е успешно отлагане на тънки филми на едно от изследваните багрила, отложени посредством PLD техниката. Изследван е химичния състав и повърхността на отложените слоеве.

4. Направено е пълно отнасяне на ИЧ спектрите на ОН и N,N-диметиламино заместените стирилхинолиниеве багрила за установяване на комплекса с пренос на заряд.

5. Измерени са UV-видимите спектри на хидрокси и диметиламино багрилата в разтворители с различна полярност. Направено е отнасяне на абсорбционните ивици към съответните електронни преходи, като е изследвано поведението на ивицата, отговаряща на състоянието с вътрешномолекулен пренос на заряда (СТ-ивицата).

6. Установено е значително изместване на СТ лентата от неполярен към полярен разтворител за хидрокси багрило **1** (1,2-дихлороетан / вода) и **5** (хлороформ / вода). Изследваните хидрокси багрила (1 и 5) показват по-добър трансфер на заряд в сравнение с диметиламино багрило 2.

7. Оценена е обратимата електрохимична реакция (окисление/редукция) на три багрила. Установено е и влиянието на природата на донорните части.

8. Адаптиран е количествен подход за оценка на инхибирането на денатурацията на албумин, индикатор за определяне на *in vitro* противовъзпалителна активност. За валидиране на метода са използвани и *ex vivo* оценка, *in silico* изчисления и молекулен докинг.

## **III. Теоретични приноси.**

1. Въз основа на UV-видимите спектри са изчислени енергиите на основното и възбуденото състояние, както и разликата в енергиите между нивата на три багрила с

еднаква акцепторна част и различни донорни части хидроксилна на 4- и 2- позиция и N,N-диметиламино група на 4-място в нафталеновото ядро.

2. Установено е, че колкото по-ниска е разликата в енергията на основно и възбудено състояние, толкова по-лесно се осъществява пренос на заряд.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chemla, D.S., J. Zyss, “Nonlinear Optical Properties of Organic Molecules and Crystals”, Academic Press, New York, 1987.
2. A. Mishra, R.K. Behera, P.K. Behera, B.K. Mishra, G.B. Behera, Chem. Rev. 100 (2000), 1973-2011.
3. T. Deligeorgiev, A. Vasilev, S. Kaloyanova, J.J. Vaquero, Color. Technol. 126 (2010) 55–80.
4. M. Panigrahi, S. Dash, S. Patel, B.K. Mishra Tetrahedron 68 (2012), 781-805.;
5. J.M. Hales, Science 327 (2010), 1485-1488.
6. S.A. Haque, J. Nelson, Science 327 (2010), 1466-1467.
7. S. Sumalekshmy, C.J. Fahrni, Chem. Mater 23 (2011), 483-500.
8. J. Li, J. Li, Electr. Sci. Eng. 2 (2020), 11-25.
9. Yun-Sang Lee, Chaeyoon Kim, Jungkwon OH, Woojin Yoon, Hoseop Yun, Mojca Jazbinsek, Fabian Rotermund, O-Pil Kwon, Small Struct. 2400483 (2024),1-11.
10. L. Li, H.J. Cui, Z. Yang, X.T. Tao, X.S. Lin, N. Ye, et al. CrystEngComm 14 (2012) 1031-1037.
11. S.R. Marder, J.W. Perry, W.P. Schaefer, Science 245 (1989), 626-628.
12. Seung-Jun Kim, Se-In Kim, Mojca Jazbinsek, Woojin Yoon, Hoseop Yun, Dongwook Kim, In Cheol Yu, Fabian Rotermund, and O-Pil Kwon, Adv. Photonics Res., 3, 2100350, (2022), 1-8.
13. O-Pil Kwon, Mojca Jazbinsek, J. Mater. Chem. C 12(35) (2024), 1-13.
14. Ga-Eun Yoon, Dong-Joo Kim, Yu-Jin Park, Chaeyoon Kim, Seung-Jun Kim, Bong-Rim Shin, Yun-Sang Lee, Chae-Won Lee, Jung-Wook Park, In Cheol Yu, Woojin Yoon, Hoseop Yun, Dongwook Kim, Mojca Jazbinsek, Fabian Rotermund, O-Pil Kwon, Adv. Optical Mater. 12, 2400413, (2024), 1-11.
15. N.A. Murugan, J. Kongsted, Z. Rinkevicius, H. Agren, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107 (2010) 16453-16458.
16. K. Chanawanno, S. Chantraprommaa, T. Anantapong, A. Kanjana-Opas, H. Fun, European Journal of Medicinal Chemistry 45 (9) (2010), 4199-4208.
17. E. Kim, S. Lee, S. Lee, O.-P. Kwon, H. Yoon, Food Science and Biotechnology 26 (2) (2017), 521-529.
18. E. Wyrzykiewicz, M. Wendzonka, B. Kedzia, European Journal of Medicinal Chemistry 41 (4) 2006, 519-525.
19. R. Krieg, A. Eitner, W Günther, K-J. Halbhuber, *Biotech. Histochem.*, **82(4-5)** (2007), 235-262.
20. R. Krieg, A. Eitner, W Günther, K-J. Halbhuber, C. Schürer, J. Lindenau, J. Mol. Hist., 39 (2008), 169–191.
21. M. Büchert, Synthese und Charakterisierung dendritisch strukturierter Chromophore mit nichtlinear optischen Eigenschaften, Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades am Institut für Anorganische und Angewandte Chemie der Universität Hamburg, 2012.



22. H. Chen, Q. Ma, Y. Zhou, Z. Yang, M. Jazbinsek, Y. Bian, N. Ye, D. Wang, H. Cao, W. He, *Cryst. Growth Des.* 15 (2015), 5560.
23. P. Ruanwas, T. Kobkeatthawin, S. Chantrapromma, H.-K. Fun, R. Philip, N. Smijesh, M. Padaki, A.M. Isloor, *Synth. Met.* (2010), 819–824.
24. D.R. Kanis, M.A. Ratner, T.J. Marks, *Chem. Rev.* 94 (1994), 195-242.
25. J.-H. Jeong, J.-S. Kim, J. Campo, S.-H. Lee, W.-Y. Jeon, W. Wenseleers, M. Jazbinsek, H. Yun, O-P. Kwon, *Dyes Pigm.* 113 (2015), 8–17.
26. M. Todorova, R. Bakalska, Ts. Kolev, *Spectrochim Acta A* 108 (2013), 211-22.
27. S. R. Marder, J. W. Perry, *Molecular Materials for Second-Order Nonlinear Optical Applications*, *Adv. Mater.* 5 (11) (1993), 804-815
28. J.-H. Jeong, J.-S. Kim, J. Campo, S.-H. Lee, W.-Y. Jeon, W. Wenseleers, M. Jazbinsek, H. Yun, O-P. Kwon, *Dyes and Pigments* 113 (2015), 8-17.
29. M.S. Chandra, T.P. Radhakrishnan, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 403 (2003), 77-103.
30. A.K. Mishra, R. K. Behera, F. Fronczek, M. Vidyasagar, G. Behera, *Indian J. Chem.*, 38B (1999), 982-985.
31. J.-Y. Seo, M. Jazbinsek, E.-Y. Choi, S.-H. Lee, H. Yun, J.T. Kim, Y.S. Lee, O-P. Kwon, *Cryst. Growth & Des.* 13(3) (2013), 1014–1022.
32. S.R. Marder, C.B. Gorman, B.G. Tiemann, L.-T. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993), 3006.
33. W. Rettig, M. Dekhtyar, *Chem. Phys.* 293 (2003), 75.
34. A. Teshome, M.D.H. Bhuiyan, G. J. Gainsford, M. Ashraf, I. Asselberghs, G.V.M. Williams, A. J. Kay, K. Clays, *Opt. Materials* 33 (2011), 336–345.
35. C. Qin, X. Wang, J.-J. Wang, J. Mao, J. Yang, L. Dai, G. Chen. *Dyes Pigments* 82 (2009), 329-335.
36. J. Wen, L. Ping, R. Li, S. Shang, W. Zhao, M. Hai, H. Cao, X. Yuan, D. Wang, W. He, Z. Yang, *Crystals*, 10 (2020), 242.
37. H.S. Kim, S.M. Lee, K. Ha, C. Jung, Y.-J. Lee, Y.S. Chun, D. Kim, B.K. Rhee, K.B. Yoon, *J. Am. Chem.* 126 (2004), 673-682.
38. T. Wimmer, C. Fuchs, C. Kryschi, H.-D. Martin, D. Schmid, *J. Mol. Struct.* 563-564 (2001), 457-461.
39. G. A. Valdivia-Berroeta, "Design, Synthesis, and Characterization of New Non-Centrosymmetric Organic Crystals for Terahertz Generation" (2020). Theses and Dissertations. 8411. <https://scholarsarchive.byu.edu/etd/8411>
40. B. Ruiz, Z. Yang, V. Gramlich, M. Jazbinsek, P. Günter, *J. Mater. Chem.*, 16(27) (2006) 2839–2842.
41. F. Gao, C. Wang, H. Zeng, S. Ma, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 321 (2008), 7–10.
42. R. R. Lunt, B. E. Lassiter, J. B. Benziger, S. R. Forrest, *Applied physics letters* 95, (2009) 233305.
43. H. El Ouazzani, S. Dabos-Seignon, D. Gindre, K. Iliopoulos, M. Todorova, R. Bakalska, P. Penchev, S. Sotirov, T. Kolev, V. Serbezov, A. Arbaoui, M. Bakasse, B. Sahraoui, *J. Phys. Chem.C* 116 (2012), 7144–7152.
44. B. Ivanova, T. Kolev, *Linearly polarized IR spectroscopy: theory and applications for structural analysis*, in: *Effects in the Infrared Spectra of Crystals*, CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, New York, 2012, pp. 23–27 (Ch. 1).
45. Spectral Database for Organic Compounds SDBS [Spectral Database for Organic Compounds SDBS ([http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://sdb.db.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi))
46. M. Todorova, PhD Thesis, Plovdiv University, Plovdiv, 2015.
47. P. Fromherz, *J. Phys. Chem.* 99 (1995), 7188-7192.

48. K. Binnemans, C. Bex, A. Venard, H. De Leebeeck, C. J. Görller-Walrand, *Mol. Liq.* 83 (1999), 283.
49. S. Bruni, E. Cariati, F. Cariati, F. A. Porta, S. Quici, D. Roberto, *Spectrochim. Acta A* (2001), 57, 1417
50. G. Bourhill, J.L. Bredas, L.-T. Cheng, S.R. Marder, F. Meyers, J.W. Perry, B.G. Tiemann, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994), 2619.
51. M. Collot, E. Boutant, K. T. Fam, L. C. Danglot, A. S. Klymchenko. *Bioconjugate Chemistry*, 31 (3) (2020), 875-883.
52. W. Sangsuwan, K. Faikhruea, K. Supabowornsathit, D. Sangsopon, P. Ingrungruangleert, H. Chuntakaruk, N. Nuntavanotayan, K. Nakprasit, N. Israsena, T. Rungrotmongkol, P. Chuawong, T. Vilaivan, C. Aonbangkhen, *Chem Asian J* 19(6) (2024), e202301081.

## **2. Изследване на биологичната активност на прополис и представяне на неговия фармакологичен потенциал.**

Прополисът (пчелен клей) е един от най-ценните и уникални пчелни продукти, който притежава широк спектър от биологични свойства. Представява лепкав, смолист материал, който се произвежда от медоносните пчели (*Apis mellifera* L.) и се използва главно като градивен материал в техните кошери. Смята се, че прополисът играе важна роля и в социалния имунитет на пчелите - счита се за част от имунната им система, като осигурява на колонията обща профилактика и защита срещу инфекциозни и паразитни заболявания поради силно изразените си антимикробни свойства [1].

Прополисът е сложен биопродукт с различен цвят (зелен, червен, жълт и кафяв). Неговият химичен състав и биологичните му свойства варират значително в зависимост от растителния източник, сезона, климата, надморската височина и други характеристики на географския регион, от който е получен. Изследванията през последните десетилетия разкриха, че сред основните биоактивни компоненти на прополиса са полифенолите, представени главно от флавоноиди. Други биологично активни съединения, съдържащи се в прополиса са: ароматни и алифатни киселини, както и техните естери, въглеродороди, стероиди, ензими, алкохоли, алдехиди, кетони, аминокиселини, микро- и макроеlementи, витамини, изопреноиди, захари и др. [2,3].

Богатият химичен състав на прополиса определя високата му биологична активност и терапевтични свойства. Неговите антимикробни, антиоксидантни, противовъзпалителни, антипаразитни, антикарциногенни, хепатопротективни, антиулцерогенни, антиалергични, антидиабетни, имуномодулиращи, анестетични и други ефекти, намират широко приложение в медицината при лечението на различни заболявания [4,5].

### **2.1. ОЦЕНКА НА ФАРМАКОЛОГИЧНИЯ ПРОФИЛ НА ПРОПОЛИС.**

[В.4.7.] Направено е мащабно, планирано проучване на осемдесет проби от прополис, получени от 28-те области на България, включващи петте климатични зони.

Въпреки интензивните химически и фармакологични изследвания на прополиса и многобройните научни публикации през последните години, информацията за българския прополис все още е ограничена. Изследването обогатява информацията относно физикохимичните параметри, антиоксидантната и антимикробната активност на прополиса, събран от различни региони на България.

Установени са цветовите характеристики на прополисите от различните континентални области. Цветът на прополиса е една от видимите физикохимични

характеристики и може да се използва като важен индикатор за неговото фенолно съдържание и биологична активност. Резултатите от суровите проби от прополис, получени от 28-те области на България, имат кафяв или зелен цвят със съответните вариации в нюанса - от светъл до тъмен, в зависимост от характеристиките и флората на климатичната зона, от която се намират. Те са събрани. Прополисът с произход от континентално-средиземноморската, черноморската и планинската климатична зона е с кафяв цвят, а прополисът с произход от умерено-континенталната и преходно-континенталната климатична зона е с кафяв или зелен цвят. Съотношението на два цвята прополис е както следва: умерено континентална зона – 29,3 % зелено и 70,7 % кафяво; преходноконтинентална зона – 20 % зелено и 80 % кафяво.

pH и съдържанието на влага в прополиса са физикохимични параметри, силно зависими от относителната влажност на въздуха, температурата и растителното разнообразие на дадена географска област. Резултатите показват, че pH и съдържанието на влага в тестваните проби от прополис варират в тесни граници, независимо от техния произход. Стойностите на pH варират от 4,82 до 5,87. Съдържанието на влага варира от 0,98 % до 2,97 %, което е в съответствие с литературните данни.

Прополисът съдържа голямо разнообразие от химични съединения, главно полифеноли (флавоноиди, фенолни киселини и техните естери), които допринасят за неговата биологична активност, по-специално неговия антиоксидантен потенциал.

Установено е, че съдържанието на общите феноли в различните проби от прополис показват големи вариации – от 63,14 mg GAE/g до 737,27 mg GAE/g. Съдържанието на общите флавоноиди също варира в широки граници между 29,22 mg QE /g - 234,17 mg QE/g. Установено е, че в повечето проби от прополис, най-високите стойности на общите феноли съответстват на най-високите стойности на общите флавоноиди. Повечето от изследваните проби от прополис, които показват най-високи количества полифеноли и флавоноиди, произхождат от умереноконтиненталните и преходноконтиненталните зони на България и това може да се свърже с преобладаващите растителни източници в тези климатични зони – смоли от тополи и други широколистни дървесни видове, които определят фитохимичния профил на тополовия тип прополис.

На пробите от прополис е направена оценка на антиоксидантната активност, основаваща се на два метода DPPH и FRAP. Антиоксидантната активност на проби от прополис, определена по метода DPPH, варира от 18,56 mM TE/g до 1598,66 mM TE/g, а резултатите, получени по втория метод, показват, че стойностите са между 82,28 mM TE/g -

1208.81 mM TE/g. В повечето проби от прополис най-високите антиоксидантни стойности съвпадат с най-високите концентрации на феноли и на флавоноиди.

Направена е корелация между общото фенолно съдържание, общото флавоноидно съдържание и антиоксидантната активност. Антиоксидантният капацитет е свойство, което зависи в голяма степен от общото съдържание на феноли и флавоноиди. Наблюдава се висока корелационна зависимост между съдържанието на феноли и флавоноиди ( $r^2_{(TFC/DPFH)}=0.8462$ ) и умерена между фенолите / флаваноидите и двата антиоксидантни метода ( $r^2_{(TFC/FRAP)} = 0.6793$ ,  $r^2_{(TFC/DPFH)} = 0.7760$ ,  $r^2_{(TFC/FRAP)} = 0.5546$ , както и между двата метода  $r^2_{(DPFH/FRAP)} = 0.6806$ ).

Установена е висока антимикуробна активност на прополисовите екстракти срещу Грам-положителните бактерии - *M. luteus* 2YC-YT, *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 25923, *L. monocytogenes* NBIMCC 8632, *L. innocua* ATCC 33090, *B. amyloliquefaciens* 4BCL-YT, *E. faecalis* ATCC 19433 и *E. faecium* ATCC 19434.

Установена е умерена антимикуробна активност на екстрактите от прополис срещу *P. aeruginosa* ATCC 9027, *E. coli* ATCC 25922, *S. enteritidis* ATCC 13076. Антимикуробният ефект на някои от пробите върху *P. vulgaris* ATCC 6380 и *Klebsiella* sp. е слаб или липсва.

При повечето от тестваните екстракти се наблюдава висока противогъбична активност срещу *Rhizopus* sp. Наблюдава се умерен инхибиторен ефект на екстрактите от прополис върху *A. flavus* и *Penicillium* sp. Антимикуробната активност срещу *F. moniliforme* ATCC 38932, *A. niger* ATCC 1015 и дрождите *S. cerevisiae* ATCC 9763 и *C. albicans* NBIMCC 74 е ниска.

Нарастващите изисквания на потребителите за пресни и минимално преработени хранителни продукти без химически консерванти, доведоха до разработването на нови подходи в производството на храни и използването на редица биологично активни съединения като биоконсерванти. Широкият антимикуробен спектър, силно изразените антиоксидантни свойства и липсата на токсичност на прополиса, предлагат големи възможности за приложението му в хранителната промишленост и го правят отлично средство за целите на биологичното консервиране. Прополисът може да се добави директно в хранителната матрица под формата на екстракт, да се нанесе върху повърхността на продукта като ядливо покритие (биофилм) или да се включи в състава на хранителни биоопаковъчни материали.

Направена е обстойна литературна справка и е установена поребността от биоконсервиране, както и съвместимостта на прополиса при използването му като консервант в месни, колбаси, млечни, сирена, кашкавали, малотрайни плодове и зеленчуци.

Месото и месните продукти са силно податливи на микробна развала и често са среда за развитието на патогенни и сапрофитни микроорганизми. Установено е, че директното прибавяне на екстракти от прополис към ферментирани месни продукти (колбаси) и риба инхибира растежа на хранителните патогени *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella* sp. и *Clostridium* sp., *Listeria innocua*. Освен това добавен прополисът към тези продукти играе и ролята на естествен източник на антиоксиданти и способства предотвратяване на процесите на липидното окисление по време на обработката, зреенето и съхранението им. Прополисът подобрява сензорните качества на колбасите като се наблюдава забавяне на разграждането на протеините в тях [6-8].

Качеството и срокът на годност на месните продукти могат да бъдат подобрени и чрез повърхностно нанасяне на прополис - самостоятелно или в състава на годни за консумация покрития, изработени от различни биополимери (целулоза, пектин, нишестени производни и др.) [9,10].

Млякото и млечните продукти са отлична среда за микробен растеж и подобно на месото и месните продукти играят важна роля в развитието и предаването на хранителни патогени. Пастеризацията на суровото мляко преди консумация или производството на млечни продукти е технологичен процес, който значително намалява броя на микроорганизмите в него, но не осигурява стерилен продукт [11,12]. Следователно, оцеляването на нежеланата микрофлора в млякото е проблем, който може да бъде разрешен чрез прилагането на някои естествени и безопасни консерванти, какъвто е прополисът. От друга страна, пастеризацията намалява антиоксидантната активност на млечните напитки, така че добавянето на прополис може да увеличи техния антиоксидантен капацитет и да предотврати окисляването на липидите и свързаното с тях производство на алдехиди [13]. Добавянето на прополис в мляко води до изразен антимикробен ефект върху *L. monocytogenes*, както се наблюдават и подобрени органолептични качества [14,15].

Някои млечни продукти, особено твърдите сирена, са силно податливи на плесенна развала, която може да възникне по време на зреенето или съхранението, и да доведе до влошаване на сензорните характеристики на продукта, потенциална токсичност за потребителите и икономически загуби за производителите. За да избегнат развитието на плесени, много производители на сирене (кашкавал) използват високи концентрации на сол, слаби киселини и антибиотици. Някои антибиотици обаче имат отрицателно въздействие върху човешкото здраве, което може да бъде преодоляно чрез използването на естествени антимикробни средства, какъвто е прополисът [16].

Един от най-важните проблеми, свързани със срока на годност, съхранението и предлагането на пазара на плодове и зеленчуци, е плесенната развала. Най-честата причина за това са гъбните видове *Botrytis cinerea*, *Penicillium sp.*, *Rhizopus sp.* и *Mucor sp.* Гъбният растеж води до влошаване на качеството на плодовете, загуба на търговския им вид и създава рискове за здравето на потребителя. Доказаната вреда от химичните фунгициди, използвани за консервиране на различни плодове, доведе до разработването на нови методи за биологично консервиране с използването на естествени антимикробни съединения. Един от най-популярните неконвенционални подходи за биоконсервиране на нетрайни плодове е използването на ядливи покрития, които представляват тънки слоеве биоразградими материали (главно полизахариди), които се нанасят върху плодвата повърхност. Основната им функция е да предпазват плодовете от механични повреди, физични, химични и микробиологични дейности, като по този начин забавят микробната развала, удължават срока на съхранение на грозде тип „Мускател“, цитрусови плодове (мандарини, грейпфрут, портокали), краставици и листни зеленчуци и намаляват икономическите загуби [17-21].

## **2.2. ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЕКСТРАКТИ ОТ ПРОПОЛИС В ЯДЛИВИ ПОКРИТИЯ ПРИ БИОЛОГИЧНОТО КОНСЕРВИРАНЕ НА ХРАНИ**

### **2.2.1. Приложение на екстракт от прополис в състава на ядливи обвивки от карбоксиметилцелулоза за нетрайни плодове боровинки**

Въз основа на направената литературна справка беше установено, че ядливи покрития, съдържащи прополис, не са били задълбочено изследван в биоконсервирането на боровинки, и съществуващите данни в научната литература са все още много ограничени.

Оценени са ефектите от приложението на ядливи покрития от карбоксиметилцелулоза (СМС) и карбоксиметилцелулоза с вложен прополис (СМС+Р) върху качествените характеристики и подобряване на трайността на пресни боровинки по време на съхранение в хладилник като са направени сравнения и с контролна проба (К). Видът прополис е избран от изследваните 80-те проби с високо съдържание на полифеноли и флавоноиди и високи стойности на антиоксидантната и антимикробна активност [В.4.7.].

Установено е, че ядливите покрития, съдържащи екстракт от прополис, предпазват ефективно плодовете от боровинки от микробна активност и забавят процесите на гниене. Този защитен ефект е свързан със силната антимикробна активност и антиоксидантни свойства на прополиса.

Установено е, че прилагането на хранително покритие от 1% разтвор на СМС в комбинация с 1% екстракт от прополис, предпазва третираните плодове от боровинки от



изсъхване и загуба на влага по време на целия период на съхранение, спомагайки за подобряване на срока на съхранение и цялостния им вид.

Проследени са следните показатели:

Установено е, че параметрите, свързани с процесите на узряване на плодовете и промените след прибиране на реколтата намалението на титруемата киселинност и съпътстващото повишаване на стойностите на рН не се повлияват и остават подобни при трите вида проби – К, СМС и СМС+Р до края на периода на съхранение.

Установено е, че общите разтворими твърди вещества (TSS), изразени като  $\text{Wt}\%$ , поддържат постоянни нива във всички експериментални групи през първите 12 дни от съхранението в хладилник. На 16-ия ден беше установено леко увеличение във всички експериментални групи и нивата на TSS продължават постепенно да се покачват до края на периода на съхранение поради миграцията на водата в околната среда и изсъхването на плодовете.

#### **2.2.1.1. Оценка на промените в микробиологичните параметри**

##### **Общ брой на пластинките (мезофилни аеробни и факултативно анаеробни микроорганизми)**

Установено е, че броят на аеробните мезофилни бактерии и факултативните анаеробни микроорганизми в контролните и в покритите с СМС плодове се увеличава с удължаването на времето за съхранение, достигайки най-високите стойности в края на периода на наблюдение (20-ти) ден. Екстрактът от прополис в ядливите покрития намалява общия брой микроорганизми, а боровинките, третирани с СМС с добавяне на прополис (СМС+Р), запазват значително по-ниски популации на мезофилни аеробни и факултативно анаеробни бактерии до края на периода на съхранение в сравнение с контролата и плодове, покрити с СМС, което се обяснява с антимикробния потенциал на екстракта от прополис.

Установено е, че по време на периода на съхранение на трите вида проби при  $4^{\circ}\text{C}$  в продължение на 20 дни, се наблюдава тенденция на нарастване на броя на дрождите и гъбичките както в контролната група, така и в плодовете, покрити с СМС. Добавянето на екстракт от прополис в състава на хранителните покрития (СМС+Р) води до значително намаляване на броя на дрождите, особено след 8-ия ден от съхранението в сравнение с контролните плодове и третираните с карбоксиметилцелулоза плодове, като тази тенденция се запазва до края на периода на наблюдение.

Добавянето на прополис като ядлива покривна съставка (СМС+Р) демонстрира добър консервиращ ефект и чрез инхибиране на гъбичките в сравнение с К и СМС. По-високият

инхибиторен ефект на екстракта от прополис върху растежа на гъбичките е измерен след 8-ия ден от съхранението в хладилник, видимо изразен чрез намаляване на честотата на гниене в сравнение с плодовете без покритие и третирани.

Прилагането на прополис в състава на хранителни покрития може да се разглежда като перспективно средство за биоконсервиране и удължаване срока на съхранение на плодовете на боровинките.

Всички проучвания показват намаляване на микробния растеж в третираните с ядлива обвивка с включен прополис плодове и разкриват потенциала на ядливите покрития за удължаване на срока на съхранение и запазване на хранителната стойност на пресните боровинки.

### **2.2.1.2. Промени в общото фенолно съдържание (TPC)**

Фенолните съединения са естествено срещащи се вторични метаболити от растения. Те се считат за нехранителни биологично активни вещества, които определят антиоксидантния потенциал на плодовете, листата, ядките, семената, цветята и корите на много растителни видове. Боровинките са един от най-богатите източници на съединения, притежаващи антиоксидантна активност [22].

Важно беше да се проследят нивата на полифенолите, както и антиоксидантната активност по време на целия период на съхранение (0-ев, 4-ти, 8-ми, 12-ти, 16-ти и 20 ти ден). Установено е, че през първите четири дни на хладилно съхранение, TPC както в контролните, така и в третираните боровинки поддържа относително високи нива, близки до първоначалните концентрации на полифеноли. След 8-ия ден се наблюдава постепенно намаляване на количествата за всички експериментални групи, като се наблюдава достигане в края на периода на наблюдение (20-ия ден) достигайки концентрации от 0,93 mg GAE/g fw (K), 1,01 mg GAE/g fw (CMC) и 1,14 mg GAE/g fw (CMC+P). По време на съхранението боровинките с покритие (CMC и CMC+P) поддържат по-високи стойности на TPC в сравнение с плодовете без покритие. Ядливите покрития, обогатени с екстракт от прополис (CMC+P), показват най-висок защитен ефект върху съдържанието на полифенолите през целия период на съхранение.

Установено е въз основа на резултатите, получени чрез методите DPPH и FRAP, че антиоксидантната активност във всички експериментални групи постепенно намалява през целия период на съхранение при 4°C за 20 дни.

Резултатите от DPPH анализа показват, че прилагането на ядливи покрития CMC и CMC+P инхибира това намаление по-ефективно през първите 8 дни от съхранението в

хладилник, след което концентрациите на антиоксиданти в боровинките с покритие (СМС и СМС+Р) намаляват до нива, близки до тези в контролни плодове.

Резултатите, получени чрез FRAP анализа показват, че през целия период на съхранение боровинките, с ядливи покрития (СМС и СМС+Р) поддържат значително по-високи нива на антиоксиданти в сравнение с контролата. Ядливите покрития, обогатени с екстракт от прополис (СМС+Р), притежават най-висок защитен ефект върху антиоксидантната активност, като по този начин спомагат за удължаване на срока на съхранение и повишават качеството и хранителната стойност на плода с покритие.

Наблюдава се много висока корелационна зависимост между антиоксидантната активност, определена от двата метода и стойностите на общите полифеноли, както и между DPPH и FRAP. Следователно, антиоксидантната активност е свързана с нивата на полифенолите в изследваните плодове от боровинки.

#### **2.2.2. Приложение на екстракти от три различни вида прополис в състава на ядливи обвивки от карбоксиметилцелулоза за кашкавал [В.4.10.]**

Направено е проучване относно влиянието върху процеса на съхранение на прибавянето на прополис с концентрация 1% в хранително покритие от карбоксиметилцелулоза върху качествата на кашкавал при съхранението му в продължение на 56 дни в хладилник при 4° С. Направено е сравнително изследване между контрола и три проби кашкавал с вложено в хранителното покритие 1% етанолен екстракт от три вида прополис [В.4.10.]. Видовете прополис са подбрани с различни антимикробна активност, общи феноли и флавоноиди и антиоксидантна активност измежду 80-те изследвани български прополиса [В.4.7.]. Установено е, че ядливите филми с включен прополис от гр. Банкя и гр. Симитли инхибират растежа на гъбичките върху повърхността на кашкавала, докато покритието с прополис от село Владимир забавя растежа. Установено е, че приложението на трите вида ядливи филми с включен прополис не повлияват общия брой млечнокисели бактерии и дрожди в кашкавала.

При използването на прополиса в ядливи обвивки е важно мнението на потребителите. Резултатът от направената дегустационна оценка демонстрира, че потребителите най-добре възприемат кашкавал с ядливо покритие с включен прополис от гр. Симитли, след това контролата и най-накрая проби с прополис от гр. Банкя и с. Владимир, но като цяло и трите проби се доближават до контролата. Резултатите потвърждават, че кашкавал с ядливо покритие с включен прополис се характеризира с приемливи сензорни свойства. По този начин прилагането на ядливи обвивки от карбоксиметилцелулоза с включени екстракти от прополис

могат да се считат за ефективно средство за биоконсервиране чрез инхибиране и забавяне растежа на гъбичките в кашкавала, като по този начин се подобрява безопасността и срока на съхранение на продукта.

### **ПРИНОСИ**

#### **НАУЧНО-ПРИЛОЖНИ ПРИНОСИ**

1. За първи път са изследвани 80 проби от прополис от всичките 28 области на България.
2. Установена е връзка между региона, от който е изолиран прополиса с неговите физикохимичните свойства, съдържание на полифеноли и флавоноиди и съответно отношението към към антиоксидантната и антимикробна активност на прополиса.
3. Установено е, че най-високите антиоксидантни стойности на прополиса съвпадат с най-високите концентрации на феноли и на флавоноиди.
4. Доказана е висока антимикробна активност на прополисовите екстракти срещу Грам-положителните бактерии.
5. Изследвани са протективните ефекти на ядливи покрития от карбоксиметилцелулоза с включен прополис върху срока на съхранение на хранителни продукти. Доказано е, че ядливите покрития предпазват ефективно изследваните продукти.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Bankova, V., Popova, M. & Trusheva, B., 2016. New emerging fields of application of propolis. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 35, 1–11.
2. Toreti, V. C., Sato, H. H., Pastore, G. M. & Park, Y. K., 2013. Recent Progress of Propolis for Its Biological and Chemical Compositions and Its Botanical Origin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 697390, 1–13.
3. Pobiega, K., Kraśniewska, K. & Gniewosz, M., 2019. Application of propolis in antimicrobial and antioxidative protection of food quality – A review. *Trends in Food Science & Technology*, 83, 53–62.
4. Sforcin, J. M., & Bankova, V., 2011. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? *Journal of Ethnopharmacology*, 133, 253–260.
5. Wagh, V. D., 2013. Propolis: A Wonder Bees Product and Its Pharmacological Potentials. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2013, 1–11.

6. Casquete, R., S. Castro, M., Jácome, S. & Teixeira, P., 2016. Antimicrobial activity of ethanolic extract of propolis in “Alheira”, a fermented meat sausage. *Cogent Food & Agriculture*, 2, 1-7.
7. Hassanin, S. I. A. & El-Daly, E.-S. A., 2013. Effect of propolis and garlic on Nile Tilapia *Oreochromis niloticus* fillets during frozen storage. *Journal of the Arabian Aquaculture Society*, 8, 237–247.
8. Gutiérrez-Cortés, C. & Suarez Mahecha, H., 2014. Antimicrobial activity of propolis and its effect on the physicochemical and sensorial characteristics in sausages. *Vitae, Revista de la Facultad de Química Farmacéutica*, 21, 90–96.
9. Ozturk, I., 2014. Antifungal Activity of Propolis, Thyme Essential Oil and Hydrosol on Natural Mycobiota of Sucuk, a Turkish Fermented Sausage: Monitoring of Their Effects on Microbiological, Color and Aroma Properties. *Journal of Food Processing and Preservation*, 39, 1148–1158.
10. Jonaidi Jafari, N., Kargozari, M., Ranjbar, R., Rostami, H. & Hamed, H., 2017. The effect of chitosan coating incorporated with ethanolic extract of propolis on the quality of refrigerated chicken fillet. *Journal of Food Processing and Preservation*, 42, e13336, 1-8.
11. Tumbarski, Y., Yanakieva, V., Nikolova, R., Mineva, G., Deseva, I., Mihaylova, D. & Ivanov, I., 2018. Application of a bacteriocin isolated from *Bacillus methylotrophicus* BM47 as a biopreservative in raw cow’s milk. *Industrial Technologies*, 5, 20-25.
12. Tumbarski, Y., Nikolova, R., Petkova, N., Ivanov, I., Lante, A., 2019. Biopreservation of Fresh Strawberries by Carboxymethyl Cellulose Edible Coatings Enriched with a Bacteriocin from *Bacillus methylotrophicus* BM47, *Food Technology and Biotechnology*, 57, 230-237.
13. Cottica, S. M., Sabik, H., Bélanger, D., Giroux, H. J., Visentainer, J. V. & Britten, M., 2015. Use of propolis extracts as antioxidant in dairy beverages enriched with conjugated linoleic acid. *European Food Research and Technology*, 241, 543–551.
14. Michailidis, G. F., Thamnopoulos, I.-A. I., D. Fletouris, J. & Angelidis, A. S., 2020. Synergistic, bacteriostatic effect of propolis and glycerol against *Listeria monocytogenes* in chocolate milk under refrigerated storage. *Food Science and Technology International*, 108201322092915, 1-10.
15. Thamnopoulos, I.-A. I., Michailidis, G. F., Fletouris, D. J., Badeka, A., Kontominas, M. G. & Angelidis, A. S., 2018. Inhibitory activity of propolis against *Listeria monocytogenes* in milk stored under refrigeration. *Food Microbiology*, 73, 168–176.

16. Correa, F. T., de Souza, A. C., de Souza Júnior, E. A., Isidoro, S. R., Piccoli, R. H., Dias, D. R. & de Abreu, L. R., 2019. Effect of Brazilian green propolis on microorganism contaminants of surface of Gorgonzola-type cheese. *Journal of Food Science and Technology*, 56, 1978–1987.
17. Pastor, C., Sánchez-González, L., Marcilla, A., Chiralt, A., Cháfer M. & González-Martínez, C. 2011. Quality and safety of table grapes coated with hydroxypropyl-methylcellulose edible coatings containing propolis extract. *Postharvest Biology and Technology*, 60, 64–70.
18. Feás, X., L. Pacheco, Iglesias, A. & Estevinho, L., 2014. Use of Propolis in the Sanitization of Lettuce. *International Journal of Molecular Sciences*, 15, 12243–12257.
19. Kahramanoglu I. & Usanmaz, S., 2019. Improving postharvest storage quality of cucumber fruit by modified atmosphere packaging and biomaterials, *HortScience*, 54, 2005–2014.
20. Badawy, I. F. M., 2016. Effect of Ethanol-Extracted Propolis on Fruit Quality and Storability of Balady Oranges During Cold Storage. *Assiut Journal of Agricultural Sciences*, 47, 156-166.
21. Özdemir, A. E., Çandır, E. E., Kaplankiran, M., Soylu, E. M., Şahinler, N. & Gül, A., 2010. The effects of ethanol-dissolved propolis on the storage of grapefruit cv. Star Ruby. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 34, 155-162.
22. Dragovic-Uzelac V., Savic Z., Brala A., Levaj B., Kovacevic D. B., Bisco A. Evaluation of Phenolic Content and Antioxidant Capacity of Blueberry Cultivars (*Vaccinium corymbosum* L.) Grown in the Northwest Croatia. *Food Technol Biotech.* 2010; 48(2): 214–221.

## АНОТАЦИИ НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ

### I. ПУБЛИКАЦИИ ПО ПОКАЗАТЕЛ В.4.

**B.4.1. Todorova M., Seidel R.W., Stoyanova M., Kolev T.M., Bakalska R.** *Comparing the crystal structures and spectroscopic properties of a p-hydroxy styrylquinolinium dye with those of its p-dimethylamino analogue.* *Heliyon* **2024**, *10* (8), e29315.

DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e29315

(IF<sub>(2023)</sub> **3.4** SJR<sub>(2023)</sub> **0.617**), Scopus (Q1) и Web of Science (Q2)

Две стирилхинолиниеве багрила - (E)-1-бутил-4-(4-(диметиламино)стирил)хинолиниев йодид (D36) и (E)-1-бутил-4-(4-хидроксистирил)хинолиниев йодид (D34) , са сравнени чрез монокристална рентгенова дифракция, направени са анализ на повърхността на Хиршфелд, Раман и Инфрочервена спектроскопия, УВ-видима, флуоресцентна и <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-NMR спектроскопия. Двете багрила D36 и D34 кристализират в триклинната и моноклинната система в центросиметричните пространствени групи *P-1* и *P2<sub>1</sub>/n*. Елементарната клетка на D36 съдържа две молекули на багрилото, участващи в слаби междумолекулни взаимодействия, докато тази на D34 съдържа четири хромофора. Фенолната хидрокси група на D34 участва в образуването на водородна връзка с йодидния анион. Катионите на багрилата са почти равнинни. Торзионният ъгъл между равнините на хинолиниевото ядро и бензеновия пръстен е 7,5° за D36 и 5,9° за D34. Разгледани са структурните параметри планарност и редуване на дължината на връзката (BLA), които са важни за оценката на първата хиперполяризируемост  $\beta$  на молекулно ниво, дори в центросиметричен кристал. Изследвани са UV-видимите спектри на багрилата в 14 разтворителя с различна полярност. Обратимото солватохромно поведение на багрилата се демонстрира експериментално и се сравнява с известни „двуядрени багрила“ чрез оценка на модела на *Резенде*. Багрилото D36 не флуоресцира, а D34 има много ниска емисия в тестваните разтворители.

**B.4.2. Sotirov S., Todorova M., Draganov M., Penchev P., Bakalska R., Serbezov V.** *Investigation of new stilbazolium dye thin films deposited by pulsed laser deposition.*

Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering **2013**, 8770, 87700E.

DOI: 10.1117/12.2011876

ISSN: 1996756X

ISBN: 978-081949568-6

(SJR<sub>(2013)</sub> **0.236**), Scopus и Web of Science

В настоящата работа е докладван анализа на тънки филми от ново стилбазолиево багрило E-4-(2-(4-хидроксинафтаден-1-ил)винил)-1-октилхинолиниев йодид (D1), депозирано чрез техника на импулсното лазерно отлагане PLD използвайки високомощен UV TEA N<sub>2</sub> лазер. Тънките филми се отлагат върху субстрати – KBr, 316L SS сплав, оптично стъкло и алуминиево фолио. Филмите се характеризират с Инфрочервена спектроскопия,



флуоресценцентна микроскопия и анализ с атомно-силов микроскоп. Анализът на ИЧ спектрите на тънките слоеве и изходните материали показва малки разлики между отложените филми и изходното вещество. Установено е, че филмите са хомогенни и без никакви пукнатини и капчици по повърхностите въз основа на резултатите от анализа с атомно-силов микроскоп. Настоящото проучване демонстрира способността на PLD техниката за получаване на тънки филми от нови стилбазолиевы багрила с добро качество относно приложението им като нелинейни оптични органични материали върху различни видове субстрати.

**B.4.3. Todorova M., Bakalska R. *Syntheses and vibrational spectroscopic characteristics of series ionic merocyanine dyes.* Bulgarian Chemical Communications **2018**, 50, 156 - 164.**

ISSN 08619808

(SJR<sub>(2018)</sub> **0.137**), Scopus (**Q4**)

Серия йонни мероцианинови багрила с разширена  $\pi$ -спрегната система и различна дължина на N-алкиловата верига бяха синтезирани и изследвани с помощта на ИЧ и Раманова спектроскопия в твърдо състояние. Квантово-химични изчисления с ниво DFT бяха извършени за прогнозиране на електронната структура и вибрационните данни. Почти всички ивици в ИЧ спектър са асиметрични. В резултат на електронно взаимодействие, дължащо се на вътрешномолекулния пренос на заряда (ICT), което води до вибрационно взаимодействие, почти всички ивици са силно смесени и интензивността им е увеличена. Поради тази причина с вибрационната спектроскопия не може да се оцени приносът на двете крайни форми – бензоидна и хиноидна в реалната електронна структура на багрилата. ИЧ и Раман данните от експерименталните спектри за различните багрила са с близки числени стойности до тези на предсказания спектър.

**B.4.4. Hubenova Y., Todorova M., Bakalska R., Mitov M. *Photophysical and Electrochemical Properties of Newly Synthesized Stilbazolium Dyes.* ChemElectroChem **2022**, 9 (24), e202200918.**

ISSN 21960216

DOI: 10.1002/celec.202200918

(IF<sub>(2022)</sub> **4.0**, SJR<sub>(2022)</sub> **1.024**), Scopus (**Q1**) и Web of Science (**Q2**)

Проведено е изследване на спектралните и електрохимичните свойства на три новосинтезирани стилбазолиевы багрила, притежаващи разширена  $\pi$ -спрегната система. Синтезът на багрилата се осъществява чрез кондензация на Кневенагел на 1-бутил-4-метилхинолинийев бромид като прекурсор на обща акцепторна част и различни прекурсори на донорните части (2-хидрокси-нафталиден, 4-хидрокси-нафталиден и 4-N,N-диметиламинонафталиден). Структурите на получените съединения са потвърдени чрез <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C ЯМР, елементарен анализ и ИЧ спектроскопия. Техните свойства, включително

солватохромизъмът в различни разтворители са изследвани чрез УВ-видима и флуоресцентна спектроскопия. Електрохимичните свойства на метанолните разтвори на багрилата са изследвани с циклична волтаметрия (CV), диференциална импулсна волтаметрия (DPV) и електрохимична импедансна спектроскопия (EIS). Оценени са енергийните нива на най-високата заета молекулна орбитала (HOMO) и най-ниската незаета молекулна орбитала (LUMO) на багрилата въз основа на експериментални данни и са сравнени. Предложен е вероятен механизъм на електрохимичното окисление/редукция на изследваните багрила.

**B.4.5. Todorova, M.,** Bakalska, R., Feizi-Dehnayebi, M., Ziarani, G.M., Pencheva, M., Stojnova, K., Milusheva, M., Nedialkov, P., Cherneva, E., Kolev, T., Nikolova, S. *Synthesis, Anti-Inflammatory Activity, and Docking Simulation of a Novel Styryl Quinolinium Derivative*. *Applied Sciences* **2025**, 15, 284. <https://doi.org/10.3390/app15010284>  
(IF<sub>(2022)</sub> **4.0**, SJR<sub>(2023)</sub> **0.508**), Scopus (Q2) и Web of Science (Q2)

Стилбените, подобно на ресвератрола, са естествени малки молекули с приложения при лечение на хронични заболявания, диабет и неврологични и сърдечно-съдови заболявания. Като се има предвид молекулната структура на стилбените и биологичната активност на ресвератрола, ние изследвахме синтеза и биологичната активност на ново стирилхинолинииево производно (SQ). SQ се синтезира чрез алкилиране на лепидин с 4-метилбензенсулфонат и последваща кондензация на Кновенагел с 2-хидроксинафталдеhid. Неговата структура се определя с помощта на ЯМР, ИЧ, Раман, УВ-видими и мас спектри. Настоящата тенденция на изследване се фокусира върху синтеза на нов SQ аналог на ресвератрола. Поради това бяха оценени неговата противовъзпалителна и антиоксидантна активност. Съединението проявява много добри противовъзпалителни ефекти за предотвратяване на термичната денатурация на албумин, които са потвърдени от *ex vivo* имунохистохимични изследвания. Квантовохимични изчисления (DFT) бяха проведени върху структурата на SQ, за да се получи подробна представа за неговите активни места, енергийна празнина, квантови свойства и електронно поведение. Биологичната оценката на съединението беше завършена, оценявайки неговия антиоксидантен потенциал с помощта на DPPH анализ. В допълнение, за оценка бяха използвани молекулни докинг симулации, даващи обяснения за потенциалния инхибиторен ефект на SQ съединението върху термичната денатурация на човешкия серумен албумин.

**B.4.6. Bakalska R., Todorova M.,** Sbirikova H., Shivachev B., Kolev T. *Comparing of the crystal structure and spectroscopic properties of some stilbazolium dyes with enlarged  $\pi$ -conjugated system I. Chromophores with p-dimethylamino group*. *Dyes and Pigments* **2017**, 136, 919 - 929.  
DOI: 10.1016/j.dyepig.2016.09.034  
ISSN 01437208  
(IF<sub>(2017)</sub> **3.767**, SJR<sub>(2017)</sub> **0.819**), Scopus (Q1) и Web of Science (Q1)

Проведено е сравнително изследване на структурните и спектралните свойства на две стирилхинолинииеви багрила: 4-{(E)-2-[4-(диметиламино)нафтален-1-ил]етенил}-1-метилхинолинииев йодид безводна форма (Структура I) и монохидратна форма (Структура II) с новосинтезираното багрило 4-{(E)-2-[4-(диметиламино)нафтален-1-ил]етенил}-1-

пентилхинолиниев бромид дихидрат (III) чрез монокристална рентгенова дифракция, ИЧ- и Раман спектроскопия, УВ-видима, флуоресцентна спектроскопия,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия и TG/DTA анализи. Структурите I, II и III кристализират в моноклинната система в  $P2_1/c$ ,  $P2_1/n$  и  $C2/c$  пространствените групи. Във всички кристалните структури молекулите са в  $E$  конфигурация и нафталеновите и хинолиниевите пръстени са почти равнинни. Торзионният ъгъл между равнините на ароматните пръстени е между  $1.43 - 3.65^\circ$ . Стойностите на изчислените B<sub>LA</sub> (редуване на дължините на връзките) параметри са близки до оптималната. Солватохромизмът е изследван с УВ-видима и флуоресцентна спектроскопия в 12-те органични разтворителя с различна полярност. Наблюдавано е обратимо солватохромно поведение при изследване на абсорбционните спектри. Данните от разтворите показват значително отместване на ивицата с пренос на заряда (CT) с до 84 nm и голямо Стоксово отместване до 245 nm, съответстващо на високи стойности на първата молекулна хиперполяризуемост. Средната продължителност на живота на флуоресценцията на багрилото III, определена от измерените данни чрез многократно експоненциално затихване е 34.71 ns в бензен и 2.98 ns в DMSO.

**B.4.7.** Tumbarski Y., Todorova M., Topuzova M., Gineva G., Yanakieva V., Ivanov I., Petkova N. *Comparative Study on Physicochemical, Antioxidant and Antimicrobial Properties of Propolis Collected from Different Regions of Bulgaria*. Journal of Apicultural Science **2023**, 67 (1), 37 - 56. DOI: 10.2478/jas-2023-0004 (IF<sub>(2023)</sub> **0.7** SJR<sub>(2023)</sub> **0.508**). Scopus (Q3), Web of Science (Q4)

Прополисът (пчелен клей), произведен от европейските медоносни пчели (*Apis mellifera* L.), широко се използва като лечебно средство в традиционната и алтернативната медицина, като ефективен хранителен биоконсервант и като подобрител на хранителната стойност. Настоящото изследване имаше за цел да изследва осемдесет проби от прополис, събрани от всичките двадесет и осем области на България в периода 2020-2022 г., за да се определят техните физикохимични свойства, както и техния антиоксидантен и антимикробен потенциал. Суровите проби от прополис имат кафяв или зелен цвят в зависимост от климатичната зона, от която са събрани, и стойности на pH от 4,82 до 5,87, докато съдържанието на влага варира между 0,98% и 2,97%. Общото съдържание на феноли (TPC) и общото съдържание на флавоноиди (TFC) варира съответно от 63,14 mg GAE/g до 737,27 mg GAE/g и от 29,22 mg QE/g до 234,17 mg QE/g. Пробите от прополис демонстрират значителен антиоксидантен потенциал, определен чрез методите DPPH и FRAP, съответно от 18,56 mM TE/g до 1598,66 mM TE/g и от 82,28 mM TE/g до 1208,81 mM TE/g, чиито стойности показват положителна корелация ( $r^2$ ) с TPC и TFC. Резултатите от антимикробния скрининг показват, че метаноловите екстракти от прополис в концентрация 20 mg/ml показват най-висок инхибиторен ефект върху грам-положителните бактерии като *Micrococcus luteus* 2YC-YT, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Listeria monocytogenes* NBIMCC 8632 и *Listeria innocua* ATCC 33090.

**B.4.8.** Tumbarski Y., Topuzova M., Todorova M. *FOOD INDUSTRY APPLICATIONS OF PROPOLIS: A REVIEW*. Journal of Hygienic Engineering and Design **2022**, 40, 257 - 265.

(SJR<sub>(2022)</sub> **0.168**), Scopus (**Q4**)

В днешно време нарастващото търсене на потребителите за пресни и минимално преработени храни без химически добавки привлича вниманието на изследователите към някои нови методи в хранително-вкусовата промишленост и използването на естествени съединения като алтернатива на химическите консерванти. Като уникален природен продукт, получен от пчеларството, прополисът притежава широк спектър от биологични активности и ползи за здравето, които могат да се използват в производството на храни и биоконсервирането. Прополисът (пчелен клей) е лепкава смолообразна субстанция, която се събира и обработва от медоносните пчели (*Apis mellifera* L.) от различни растителни източници като цветя, листни пъпки и дървесни ексудати и служи като строителен и защитен материал в техните кошери. Този обзор разглежда тенденциите в приложението на прополиса като безопасен, иновативен и обещаващ подход за подобряване на качеството и естественото консервиране на различни хранителни продукти. Широкият антимикуробен спектър на прополиса срещу развалящите се микроорганизми и патогени, пренасяни от храната, предлага голямо разнообразие от приложения в хранително-вкусовата промишленост за биоконсервиране на продукти от месо, риба и птици, яйца, мляко и млечни продукти, нетрайни плодове, зеленчуци, плодови сокове и други напитки. В допълнение към антимикуробния си потенциал, силните антиоксидантни свойства на прополиса могат да допринесат за повишаване на хранителната стойност на продуктите или за забавяне на липидното окисление и разграждането на протеините на преработените храни. За тази цел прополисът може да се добави директно към хранителната матрица под формата на екстракт, да се нанесе върху повърхността на продукта като биоактивен филм или ядивно покритие или да се включи в състава на хранителни биоупаковъчни материали, като по този начин предотвратяване на развалянето на храната и удължаване на срока на съхранение на хранителните продукти. Настоящото проучване за приложенията на прополиса в хранително-вкусовата промишленост по света и неговите ценни свойства разкрива потенциала на този натурален продукт като хранителна добавка, като функционална хранителна съставка и като перспективен хранителен биоконсервант, удължаващ срока на годност и подобряващ качество на хранителните продукти.

**B.4.9.** Tumbarski Y.D., **Todorova M.M.**, Topuzova M.G., Georgieva P.I., Petkova N.T., Ivanov I.G. *Postharvest Biopreservation of Fresh Blueberries by Propolis-Containing Edible Coatings Under Refrigerated Conditions*. *Current Research in Nutrition and Food Science* **2022**, *10* (1), 99 - 112.  
DOI: 10.12944/CRNFSJ.10.1.08

(IF<sub>(2023)</sub> **0.9**, SJR<sub>(2023)</sub> **0.256**), Scopus (**Q3**), Web of Science (**Q4**)

Прополисът е комплексен пчелен продукт, известен със своя антиоксидантен потенциал и антимикуробна активност, широко използван като хранителен биоконсервант и хранителна добавка. Целта на настоящото изследване беше да се проучат ефектите от ядливите покрития от карбоксиметил целулоза (СМС), нанесени самостоятелно и в комбинация с екстракт от прополис, върху параметрите на качеството и срока на съхранение на пресни боровинки при съхранение в хладилник за 20 дни. За целта бяха подготвени три експериментални групи:

боровинки без покритие (контролна група), боровинки с 1% СМС покрития и боровинки с 1% СМС покрития + 1% екстракт от прополис (СМС+Р). По време на съхранението са оценени физикохимичните и микробиологичните показатели на опитните групи. Използването на СМС и СМС+Р покрития намалява загубата на тегло с 1,13% и 1,67% в сравнение с контролната група на 20-ия ден от съхранението. Установено е значително намаляване на процента на гниене, което е в голяма степен при плодовете с покритие от СМС+Р в сравнение с покритието от СМС и контролния плод. Ядливите покрития с СМС и СМС+Р не повлияват нивата на TSS, намаляващата титруема киселинност и повишаващите се стойности на рН. Прилагането на СМС и СМС+Р покрития не предизвиква защитен ефект върху понижаващите стойности на общото съдържание на феноли и при двете третираня, но показва положително влияние върху антиоксидантната активност в покритите боровинки. По време на целия период на съхранение прополисът, съдържащ ядливи покрития (СМС+Р), намалява броя на бактериите, дрождите и гъбичките, видимо изразено чрез намаляване на честотата на гниене в сравнение с непокритите и третирани с СМС плодове. Следователно, прилагането на прополис в състава на хранителни покрития може да се разглежда като ефективен подход за подобряване на качеството след прибиране на реколтата и удължаване на срока на съхранение на пресни боровинки.

**B.4.10.** Tumbarski Y.D., Todorova M.M., Topuzova M.G., Georgieva P.I., Ganeva Z.A., Mihov R.B., Yanakieva V.B. *Antifungal activity of carboxymethyl cellulose edible films enriched with propolis extracts and their role in improvement of the storage life of kashkaval cheese*. *Current Research in Nutrition and Food Science* **2021**, 9 (2), 487 - 499.  
(SJR<sub>(2021)</sub> 0.254), Scopus (Q3), Web of Science (Q4)

Прополисът (пчелен клей) е сложен биологичен продукт, известен със своята антимикробна активност и антиоксидантен потенциал и широко използван като хранителна добавка и биоконсервант. Целта на настоящото изследване е да се изследват ефектите на прополиса върху подобряването на срока на съхранение на кашкавал. За тази цел бяха приготвени три вида 1% карбоксиметилцелулозни ядливи филми, съдържащи три различни етанолови екстракта от прополис в концентрация 1%. Върху повърхността на кашкавала са нанесени двуслойни хранителни филми, а пробите са обозначени като T1, T2 и T3. Нетретираната проба беше запазена като контрола. След това четирите експериментални групи (T1, T2, T3 и контрола) се съхраняват при условия на охлаждане при 4°C и 75% относителна влажност в продължение на 56 дни. По време на съхранението кашкавалът е наблюдаван за видими промени и са взети проби за физикохимичните и микробиологичните анализи. Резултатите от физикохимичния анализ показват, че стойностите на титруемата киселинност намаляват във всички експериментални групи по време на периода на съхранение. Резултатите от микробиологичния анализ показаха, че трите вида ядливи покрития T1, T2 и T3 не влияят на намаляването на броя на млечнокисели бактерии - нормален процес за периода след узряване на кашкавала. Прилагането на ядливи филми T1, T2 и T3 не повлия на нарастващия брой дрожди в кашкавала през периода на съхранение. Въпреки това, ядливите филми T1 и T2 ефективно инхибират растежа на гъбичките върху повърхността на продукта и не се наблюдават признаци на разваляне до края на съхранението за 56 дни.

Обратно, третирането с ТЗ забави, но не инхибира растежа на гъбичките и първите признаци на гниене на гъбичките се появиха между 35-ия и 42-ия ден от съхранението, в сравнение с контролата (28-ия ден). По този начин прилагането на прополис може да се счита за ефективно средство за предотвратяване на гъбично разваляне на кашкавала.

## II. ПУБЛИКАЦИИ ПО ПОКАЗАТЕЛ Г.7.

**Г.7.1.** Gerasimova A., Nikolova K., Petkova N., Ivanov I., Dincheva I., Tumbarski Y., Yanakieva V., **Todorova M.**, Gentsheva G., Gavrilova A., Yotkovska I., Nikolova S., Slavov P., Harbaliev N. Metabolic Profile of Leaves and Pulp of *Passiflora caerulea* L. (Bulgaria) and Their Biological Activities. *Plants* **2024**, *13* (13), 1731.

(IF<sub>(2023)</sub> **4.0**, SJR<sub>(2023)</sub> **0.795**), Scopus (**Q1**), Web of Science (**Q1**)

Към момента в научната литература липсват данни за изследвания, насочени към охарактеризиране на *Passiflora caerulea* L., растяща в България. Настоящото изследване имаше за цел да проучи метаболитния профил и елементарния състав на листата и пулпата на пасифлора, както и да оцени антиоксидантната, антимикробната и противовъзпалителната активност на екстрактите от листата и плода. Резултатите показват, че плода съдържа предимно незаменимата аминокиселина хистидин (7,81 mg g<sup>-1</sup>), докато тя отсъства в листата, като най-висока е концентрацията на триптофан (8,30 mg g<sup>-1</sup>). От мастните киселини палмитолеиновата киселина преобладава както в пулпата, така и в листата. Основен стеролов компонент беше β-ситостеролът. Фруктозата (7,50%) е преобладаващата захар в пулпата, докато в листата това е глюкоза - 1,51%. Идентифицирани са седем елемента: натрий, калий, желязо, магнезий, манган, мед и цинк. Високи концентрации на К и Mg открити и в плода (23,946 mg kg<sup>-1</sup> и 1890 mg kg<sup>-1</sup>), и в листата (36,179 mg kg<sup>-1</sup> и 5064 mg kg<sup>-1</sup>). Според методите DPPH, FRAP и CUPRAC най-високи стойности за антиоксидантна активност са установени при 70% етанолови екстракти от листата, докато при метода ABTS най-висока стойност е установена при 50% етанолови екстракти. В плода и по четирите метода най-високите стойности са определени при 50% етанолови екстракти. Що се отнася до антибактериалната активност, 50% етанолови екстракти от листа са по-ефективни срещу грам-положителните бактерии. В същото време 70% етанолов екстракт от листа е по-ефективен срещу Грам-отрицателни бактерии като *Salmonella enteritidis* ATCC 13076. Екстрактите от листа показват по-висока противовъзпалителна активност от екстрактите, приготвени от плода. Получените резултати показаха, че *P. caerulea* е растение, което може успешно да се прилага като активна съставка в различни хранителни добавки или козметични продукти.

**Г.7.2.** Ivanov I., **Todorova M.**, Petkova N., Dincheva I. Non-polar phytochemical compounds from dandelion (*Taraxacum officinale* Weber ex F.H. Wigg.) flowers. *Bulgarian Chemical Communications* **2024**, *56*, 96 - 99.

(SJR<sub>(2023)</sub> **0.148**), Scopus (**Q4**)

Глухарчето е добре познато ядливо и лечебно растение с многобройни проучвания за неговите ползи за здравето. Интерес представлява неговият полифенолен и въглехидратен



състав. Съществува информация относно неполярните му компоненти в надземните части и корените. Няма изследвания за състава на мастнокиселинните фитоконпоненти в цветовете на глухарчето. Основната цел на настоящото изследване е сравнително изследване на n-хексан, етанол и n-хексан/етанол (1:1 v/v) разтворими съединения от цветовете на глухарче (*Taraxacum officinale* Weber ex F.H. Wigg.), събрани по време на цъфтежа. GC-MS анализът на неполярните (липидните) фракции показва наличието на 30 биологично активни фитосъединения. Масните киселини преобладават в изследваните екстракти (50-60% от общия йонен поток (TIC)), следвани от тритерпени (9-11% от TIC) и фитостероли (7-8% от TIC). Полиненаситените мастни киселини - линолова и  $\alpha$ -линоленова киселина (10 – 15 % от TIC) са идентифицирани като основни фитостероли, са представени главно от  $\beta$ -ситостерол (3-4% от TIC) и стигмастерол (над 2% от TIC), докато пентацикличните тритерпени от циклоартенол 3-ацетат (3-4% от TIC) и  $\beta$ -амирин (над 2% от TIC) са открити въз основа на профила на масните киселини, хранителните индекси са в пряка корелация с липидните метаболити Изчислени са профили, отговорни за здравето на човека: Индекс на атерогенност (ИА) – 1,2-1,6 Индекс на тромбогенност (ИТ) – 0,6-0,7; (HPI) – 0,6-0,8 Индекс на ненаситеност (UI) – 72 и съотношение линолова киселина/ $\alpha$ -линоленова киселина (LA/ALA) – 1.1.

**Г.7.3.** Petrova I., Petkova N., Ivanov I., **Todorova M.**, Ognyanov M., Bileva T., Naytova D. Bioactive compounds and antioxidant activity of extracts from edible flowers of punica granatum and citrus aurantium. *Journal of Hygienic Engineering and Design* **2021**, 33, 120 - 129.

ISSN 18578489

(SJR<sub>(2021)</sub> **0.158**), Scopus (Q4)

Нарастващият интерес към ядливите цветя се дължи на непрекъснато нарастващото им потребление. Екстрактите на биологично активни вещества са най-разпространеният метод за обработка на ядливи цветя. В повечето от изследванията се съобщава за етанолни или метанолни екстракти. Информацията за биологичноактивните съединения във водните и ацетоновите екстракти е ограничена. Освен това някои доклади представят стойности за свежо тегло, докато бионаличността на сухите екстракти и техният антиоксидантен потенциал не са обсъдени в подробности. Следователно, целта на настоящото изследване беше да се оцени съдържанието на биологичноактивни съединения и *in vitro* антиоксидантната активност на водни и ацетонови екстракти, получени от ядливи цветя от нар (*Punica granatum*) и от портокалови дървета (*Citrus aurantium*). Цветовете от нар и портокалови дървета се екстрахират с вода и ацетон в ултразвукова вана. Екстрактите от ядливи цветя са анализирани за: въглехидрати (захари и уронови киселини), общи хлорофили, общи каротеноиди, общи феноли, общи флавоноиди, антоцианидини. Антиоксидантната активност е оценена чрез четири надеждни метода (2,2-дифенил-1-пикрилхидразил-DPPH, 2,2'-азино-бис-3-етил-бензтиазолин-6-сулфонова киселина-ABTS, желязо-редуцираща антиоксидантна сила-Анализи на FRAP и меден редуциращ антиоксидантен капацитет-CUPRAC). В екстрактите от портокалови цветя преобладават въглехидрати. Във водните екстракти от ядливи цветя са открити захароза, глюкоза и фруктоза. Общите хлорофили, каротеноиди, флавоноиди и антоцианидини доминират в ацетоновите екстракти от нар. Във Водния екстракт от нар съдържа най-голямо количество на общи фенолни съединения  $230,8 \pm 9,5$  mg GAE/g екстракт.



Благодарение на високото общо фенолно съдържание, водните екстракти от нар показват добре изразена антиоксидантна активност. Ацетоновите и водните екстракти от ядливи цветове бяха оценени като източници на антиоксиданти.

**Г.7.4.** Tumbarski, Y., Ivanov, I., **Todorova, M.**, Gerasimova, A., Dincheva, I., Makedonski, L., Nikolova, K. Chemical Composition and Biological Activities of St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.) Essential Oil from Bulgaria. *Applied Sciences* **2024**, *14*, 11754. (IF<sub>(2023)</sub> **2.5**, SJR<sub>(2023)</sub> **0.508**), Scopus (**Q2**), Web of Science (**Q2**)

От древни времена етеричните масла, получени от различни ароматни растения, са били използвани като биоактивни съставки в лекарства, храни и козметика. Настоящото изследване има за цел да проучи химичния състав и биологичната активност на етерично масло от жълт кантарион (*Hypericum perforatum* L.) (SJW EO) от България, за което е известно, че притежава различни биологични свойства. Извършени са анализ с газова хроматография и маспектрометрия (GC-MS), определяне на антиоксидантна активност (по метода ABTS), тест за антимикробна активност и *in vitro* тест за противовъзпалителна активност. Основните класове съединения, идентифицирани чрез GC-MS анализ, са монотерпени (43,55%), следвани от сесквитерпени (36,81%) и алкани (16,92%). Преобладаващите химични компоненти на SJW EO са  $\alpha$ -пинен (27,52%), следван от  $\beta$ -пинен (10,08%),  $\beta$ -кариофилен (6,77%), гермакрен D (6,37%) и кариофилен оксид (4,48%). Най-висока антибактериална активност се наблюдава срещу грам-отрицателните бактерии *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 (зона на инхибиране 12,0 mm) и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (зона на инхибиране 11,0 mm). SJW EO показва значителна противовъзпалителна активност *in vitro*, тъй като резултатите показаха, че неговият противовъзпалителен ефект е по-силен от този на конвенционалните противовъзпалителни лекарства преднизолон кортико и ацетилсалицилова киселина (аспирин), които бяха използвани като контроли (всички в концентрация от 1 mg/mL). Получените резултати показаха, че българският SJW EO може да се използва като активна съставка в състава на нови продукти за фармацевтичната и козметична индустрия.

**Г.7.5.** Tumbarski Y., Petkova X., **Todorova M.**, Ivanov I., Deseva I., Mihaylova D., Ibrahim S.A. Effects of pectin-based edible coatings containing a bacteriocin of *Bacillus methylotrophicus* BM47 on the quality and storage life of fresh blackberries. *Italian Journal of Food Science* **2020**, *32* (2), 420 - 427. (IF<sub>(2020)</sub> **0.875**, SJR<sub>(2020)</sub> **0.281**), Scopus (**Q3**), Web of Science (**Q4**)

Целта на настоящите изследвания е да се проучат ефектите на годни за консумация покрития на базата на пектин от целина самостоятелно и в комбинация с бактериоцин от *Bacillus methylotrophicus* BM47 върху качеството и срока на съхранение на пресни къпини при условия на охлаждане. В това изследване бяха подготвени три експериментални групи: къпини без покритие като контрола, къпини с 1% пектинови покрития и къпини с 1% пектинови покрития + бактериоцин от *B. methylotrophicus* BM47. По време на съхранение при 4°C и 75% RH в продължение на 16 дни бяха проследени следните показатели загуба на тегло, процентът на развала, общите разтворими твърди вещества (TSS), титруемата киселинност (ТА), рН,

органичните киселини, захарите, общото фенолно съдържание, общите антоциани и антиоксидантната активност. Резултатите показват, че прилагането на покрития с пектин и пектин+бактериоцин води до намаляване на загубата на тегло с 6,3% и 6,7% в сравнение с контролния плод на 16-ия ден на съхранение. Забелязва се също намаляване на процента на гниене, което е най-силно изразено при плодовете, покрити с пектин+бактериоцин, в сравнение с покритията с пектин и контролата. Покритията с пектин и пектин+бактериоцин намаляват нивата на TSS съответно с 0,4% и 0,6% в сравнение с контролата на 16-ия ден от съхранението, но не повлияват стойностите на ТА и рН. Покритията от пектин и пектин+бактериоцин нямат ефект върху намаляването на общото съдържание на фенол и антоциани или концентрацията на захари (глюкоза и фруктоза) както при третираните, така и при контролните плодове. Ядивните покрития от пектин и пектин+бактериоцин показват защитен ефект върху съдържанието на аскорбинова киселина, поддържайки концентрации от 57,5 mg/100 g течна маса и 58,8 mg/100 g течна маса (16 ден), които са близки до първоначалните стойности. Третирането с пектин и пектин-бактериоцин също има положително въздействие върху антиоксидантната активност в покритите къпини. И двете ядливи покрития ефективно инхибират намаляването му с удължаване на времето за съхранение и поддържаха нива на антиоксиданти от 231,8 TE/100 g свео тегло и 232,4 TE/100 g свежо тегло (16 ден), които бяха близки до първоначалните стойности.

**Г.7.6.** Vilhelmova-Ilieva N.M., Nikolova I.N., Nikolova N.Y., Petrova Z.D., Trepchova M.S., Holechek D.I., **Todorova M.M.**, Topuzova M.G., Ivanov I.G., Tumbarski Y.D. *Antiviral Potential of Specially Selected Bulgarian Propolis Extracts: In Vitro Activity against Structurally Different Viruses*. *Life* **2023**, *13* (7), art. no. 1611.

(IF<sub>(2023)</sub> **3.2**, SJR<sub>(2023)</sub> **0.713**), Scopus (**Q2**), Web of Science (**Q1**)

Прополисът е естествена смес от смоли, восък и цветен прашец от пъпки и цветя на растения, обогатени с ензими и пчелна слюнка. Освен това съдържа различни етерични масла, витамини, минерални соли, микроелементи, хормони и ферменти. Установено е, че прополисът притежава антимикробни, антивирусни и противовъзпалителни свойства. Проучена е антивирусната активност на шест екстракта от български прополис, събрани от шест области на България. Изследването е проведено срещу структурно различни вируси: човешки коронавирусен щам OC-43 (HCoV OC-43) и човешки респираторен синцитиален вирус тип 2 (HRSV-2) (вируси с обвивка РНК), човешки херпес симплекс вирус тип 1 (HSV-1) (ДНК вирус с обвивка), човешки риновирус тип 14 (HRV-14) (РНК вирус без обвивка) и човешки аденовирус тип 5 (HAdV-5) (необвит ДНК вирус). Влиянието на екстрактите върху вътрешния репликативен цикъл на вирусите се определя с помощта на теста за инхибиране на цитопатичния ефект (CPE). Вируцидната активност, нейното въздействие върху етапа на вирусна адсорбция към клетката гостоприемник и нейният защитен ефект върху здравите клетки бяха оценени с помощта на метода на окончателното разреждане, което ги направи фокусни точки на интерес. Промяната във вирусната инфекциозност под действието на екстракти от прополис се сравнява с нетретираните контроли и се определят Δlgs. Повечето проби от прополис, приложени по време на вирусния репликативен цикъл, демонстрират най-силна активност срещу репликацията на HCoV OC-43. Влиянието на екстрактите от прополис

върху жизнеспособността на извънклетъчните вируси е изразено в различна степен при различните изследвани вируси, като ефектът е значително по-силен при тези с обвивка. Почти всички екстракти значително инхибираха етапа на адсорбция на херпесния вирус, в по-малка степен, на коронавируса в клетката гостоприемник, а някои от тях, приложени преди вирусната инфекция, демонстрираха защитен ефект върху здравите клетки. Нашите резултати разширяват знанията за действието на прополиса и могат да открият нови перспективи за приложението му при лечение на вирусни инфекции.

**Г.7.7.** Petkova N.Tr., Arabadzhiva R.D., Tumbarski Y.D., Todorova M.M., Hambarlyiska I.P., Ivanov I.G., Ibryamova S.F., Ignatova-Ivanova T.V. Physicochemical properties and antimicrobial activity of acetylated chicory fructooligosaccharides. *Philippine Journal of Science* **2021**, 150 (3), 995 - 1004.

(IF<sub>(2021)</sub> **0.85**, SJR<sub>(2021)</sub> **0.200**), Scopus (Q3)

Инулин ацетатите привличат вниманието като нов лекарствен носител. Въпреки това, ацетилираните производни на фруктоолигозахариди (FOS) (нискомолекулна фракция на инулин) не са изследвани. Проучването имаше за цел да получи FOSs ацетилови естери и да оцени техните пенообразуващи свойства, капацитет за задържане на вода и масло (WHC и OHC), както и тяхната антимикробна активност. Извършено е ацетилиране на FOS от цикория с две различни степени на полимеризация (DP = 7–9 и 9–12). Получените FOSs естери представляват бели, горчиви, неразтворими във вода вещества. Спектроскопските техники като ултравиолетова (UV), инфрачервена спектроскопия (FTIR) и ЯМР спектроскопия бяха използвани за охарактеризиране и структурно изясняване. Антимикробната активност на ацетилираните FOS (1 mg/mL) е тествана срещу 16 микроорганизми (грам-положителни и отрицателни бактерии, дрожди и гъбички). Пените, приготвени с 0,2% FOSs ацетати, показват образуването на високо стабилни пени (50–70%). FOSs ацетатите показват противогъбична активност срещу *Fusarium oxysporum* и *Aspergillus niger* и инхибират растежа на дрождите *Candida albicans* 8673. Инхибирането срещу Грам-положителни (*Bacillus subtilis* 46/H1 и *Bacillus subtilis* ATCC 6633) и отрицателни (*Salmonella abony* и *Escherichia coli* ATCC 8739) бактерии не са наблюдавани. Въпреки това, ацетатът на FOS с DP 7–9 беше активен срещу *E. coli* 3398, *Salmonella typhi* 745 и *Staphylococcus aureus* 745, срещу които другите ацетати с DP = 9–12 бяха неактивни. Тези резултати демонстрират потенциалните приложения на FOS ацетатите като пенообразуващ агент и противогъбично вещество във фармацевтични и козметични препарати.

**Г.7.8.** Arabadzhieva R., Ivanov I., Petkova N., Todorova M., Tumbarski Y., Vlaeva I., Vilhelmova-Ilieva N., Nikolova I., Simeonova L. Microwave-assisted synthesis of lactose acetates with antimicrobial, cytotoxic, and antiviral properties. *Biointerface Research in Applied Chemistry* **2022**, 12 (6), 8453 - 8470.

(IF<sub>(2022)</sub> **2.74**, SJR<sub>(2022)</sub> **0.336**), Scopus (Q3), Web of science

Задачата на това изследване беше да се извърши "зелен" синтез на лактозен октаацетат чрез микровълново облъчване и да се установи неговата биологична активност. Лактозният естер

се получава след микровълнова естерификация на лактоза с оцетен анхидрид (добив 85-90%). Лактозният октаацетат се характеризира с висока степен на ацетилиране (DS 3.2-3.7). Структурата на лактозните естери е изяснена чрез инфрачервена спектроскопия и спектроскопия с ядрено-магнитен резонанс. Лактозният октаацетат показва по-добри противогъбични действия от антибактериалните. Притежава лека до умерена противогъбична активност срещу *Aspergillus niger* ATCC 1015, *Penicillium* sp., *Rhizopus* sp., *Fusarium moniliforme* ATCC 38932. Лактозните ацетати демонстрират ниска цитотоксичност срещу три клетъчни линии: клетки от говежди бъбрек Madin-Darby (MDBK), човешки епителен тип 2 (HEp-2) и Кучешки бъбречни клетки на Madin-Darby (MDCK). Това е първият доклад за антивирусна активност на лактозни ацетати срещу херпес симплекс вирус тип 1 (HSV-1), грипен вирус A/Panama/2007/99/H3N2 - (IAV/H3N2), PV-1 и Coxsackievirus B1. Установено е, че това съединение показва активност с SI = 2,4 само срещу PV-1, но срещу HSV-1, IAV/H3N2 и Coxsackievirus B1 е неактивен. Настоящото проучване демонстрира приложенията на лактозните ацетати като антимикробни и антивирусни вещества в хранителни, фармацевтични, селскостопански и козметични препарати.

**Г.7.9.** Milusheva M., Gledacheva V., Stefanova I., Pencheva M., Mihaylova R., Tumbarski Y., Nedialkov P., Cherneva E., **Todorova M.**, Nikolova S. *In Silico, In Vitro, and Ex Vivo Biological Activity of Some Novel Mebeverine Precursors*. *Biomedicines* **2023**, *11* (2), art. no. 605. (IF<sub>(2023)</sub> **3.9**, SJR<sub>(2023)</sub> **0.962**), Scopus (Q1), Web of science (Q2)

Синдромът на раздразнените черва (IBS) е функционално гастроентерологично заболяване със сложна патогенеза и многостранни терапевтични подходи, насочени към облекчаване на клиничните симптоми и подобряване качеството на живот на пациентите. Неговото лечение включва промени в хранителния режим и лекарства от различни фармакологични групи като антидиарични средства, антихолинергици, антагонисти на серотониновите рецептори, насочени към хлоридните йонни канали и др. Настоящата статия е фокусирана върху синтеза и биологичната оценка на някои прекурсори на мебеверин като потенциални спазмолитици. Методи: Извършен е *in silico* анализ, насочен към предсказване на фармакодинамичния профил на съединенията. Въз основа на тези прогнози бяха установени *ex vivo* биоелектрична активност и имунохистохимични ефекти на съединенията. Беше проведена задълбочена биологична оценка на съединенията, като се оцени тяхната *in vitro* антимикробна и цитотоксична активност. Резултати: Всички новосинтезирани съединения проявяват свойства, подобни на лекарството, при което 3-метил-1-фенилбутан-2-амин 3 показва значителна промяна в ВЕА поради регулиране на Ca<sup>2+</sup> канала, модулиране на притока на Ca<sup>2+</sup> и последваща промяна в гладкомускулните клетки отговор. Имунохистохимичните изследвания показват добра корелация с получените данни за биоелектрична активност, определяйки амин 3 като водеща структура. Не е наблюдавана цитотоксичност за човешки злокачествени левкемични клетъчни линии (LAMA-84, K-562) за всички тествани съединения. Заключение: Въз основа на експерименталните резултати, ние очертахме 3-метил-1-фенилбутан-2-амин 3 като потенциален ефективен избор за орална, активна и дългосрочна терапия на IBS.

**Г.7.10.** 6. Nikolova S., Milusheva M., Gledacheva V., Feizi-Dehnyabi M., Kaynarova L., Georgieva D., Delchev V., Stefanova I., Tumbarski Y., Mihaylova R., Cherneva E., Stoencheva S., **Todorova M.** *Drug-Delivery Silver Nanoparticles: A New Perspective for Phenindione as an Anticoagulant.* *Biomedicines* **2023**, *11* (8), 2201.  
(IF<sub>(2023)</sub> **3.9**, SJR<sub>(2023)</sub> **0.962**), Scopus (**Q1**), Web of science (**Q2**)

Антикоагулантите предотвратяват процеса на коагулация на кръвта, което е основната причина за смърт при тромбоемболични заболявания. Фениндионът (PID) е добре известен антикоагулант, който рядко се използва, тъй като напълно предотвратява коагулацията, която от своя страна може да бъде животозастрашаващо усложнение. Целта на настоящото изследване е да се синтезират заредени с лекарства AgNPs, за да се забави процеса на коагулация. Методи: За първи път бяха приложени бърз синтез и стабилизиране на сребърни наночастици като системи за доставяне на лекарства за фениндион (PID). Резултати: Използват се няколко метода за определяне на размера на получените AgNPs. Освен това бяха установени способностите на AgNPs за продължително освобождаване на лекарства. Изчисленията на теорията на функционалната плътност (DFT) бяха извършени за първи път, за да се покаже естеството на взаимодействието между PID и наноструктурите. Резултатите от DFT изчисленията подкрепят, че заредената с галактоза наноструктура може да бъде подходяща система за доставяне на фениндион. Заредените с лекарство AgNPs бяха характеризирани *in vitro* относно техните антимикробни, цитотоксични и антикоагулантни активности и *ex vivo* спазмолитична активност. Получените данни потвърдиха експериментите за продължително освобождаване на лекарството. Натоварените с лекарства AgNPs показват, че протромбиновото време (PT, sec) и активираното частично тромбопластиново време (APTT, sec) са приблизително 1,5 пъти по-дълги от нормалните стойности, докато самият PID изобщо спира коагулацията. Това може да направи заредените с PID AgNPs по-добри терапевтични антикоагуланти. PID беше сравнен с PID-натоварени Ag NPs по антимикробна, спазмолитична активност и цитотоксичност.

**Г.7.11.** Milusheva M., Gledacheva V., Stefanova I., Feizi-Dehnyabi M., Mihaylova R., Nedialkov P., Cherneva E., Tumbarski Y., Tsoneva S., **Todorova M.**, Nikolova S. *Synthesis, Molecular Docking, and Biological Evaluation of Novel Anthranilic Acid Hybrid and Its Diamides as Antispasmodics.* *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, *24* (18), 13855.  
(IF<sub>(2023)</sub> **4.9**, SJR<sub>(2023)</sub> **1.179**), Scopus (**Q1**), Web of science (**Q2**)

Настоящата статия се фокусира върху синтеза и биологичната оценка на нов хибрид на антраниловата киселина и нейните диамиди като спазмолитици. Методи: Въз основа на предвидената *in silico* спазмолитична активност, е синтезирана хибридна молекула от антранилова киселина и 2-(3-хлорофенил)етиламин. След това полученият хибрид се подлага на ацилиране с различни ацилхлориди. С помощта на *in silico* анализи, бяха прогнозирани фармакодинамичните профили на съединенията. Беше проведена задълбочена биологична оценка на съединенията, като са оценени тяхната *in vitro* антимикробна, цитотоксична, противовъзпалителна активност и *ex vivo* спазмолитична активност. Квантовохимичните изчисления (DFT), включващи геометрична оптимизация, повърхностен молекулен електростатичен потенциал (MEP) и НОМО-LUMO анализ на получените съединения са



проведени с помощта на метода B3LYP/6–311G(d,p) за изследване на електронното поведение, реактивни области и стабилността и химическа реактивоспособност на съединенията. Освен това симулацията на молекулния докинг заедно с измерването на вискозитета показва, че новосинтезираните съединения взаимодействат с ДНК. Получените резултати от всички експерименти показват, че хибридната молекула и нейните диамиди наследяват спазмолитичните, антимикуробните и противовъзпалителните способности, което ги прави отлични кандидати за бъдещи лекарства.

**Г.7.12.** 4. Milusheva M., **Todorova M.**, Gledacheva V., Stefanova I., Feizi-Dehneyebi M., Pencheva M., Nedialkov P., Tumbarski Y., Yanakieva V., Tsoneva S., Nikolova S. Novel Anthranilic Acid Hybrids—An Alternative Weapon against Inflammatory Diseases. *Pharmaceuticals* **2023**, *16* (12), 1660.

(IF<sub>(2023)</sub> **4.3**, SJR<sub>(2023)</sub> **0.845**), Scopus (Q1), Web of science (Q1)

Противовъзпалителните лекарства се използват за облекчаване на болка, треска и възпаление, като същевременно защитават сърдечно-съдовата система. Страничните ефекти на наличните в момента лекарства обаче ограничават употребата им. Поради тези неблагоприятни ефекти има значителна нужда от нови лекарства. Настоящата тенденция на изследване се измести към синтеза на нови хибриди на антранилова киселина като противовъзпалителни средства. Фенил- или бензил-заместените хибриди проявяват много добри противовъзпалителни ефекти при предотвратяване на денатурация на албумин. За потвърждаване на техните противовъзпалителни ефекти бяха проведени допълнителни *ex vivo* тестове. Тези имунохистохимични изследвания обясняват същите съединения с по-добър противовъзпалителен потенциал. За определяне на афинитета на свързване и режима на взаимодействие, както и за обяснение на противовъзпалителните активности, симулацията на молекулярно докинг на съединенията беше изследвана срещу човешки серумен албумин. Завършена е биологичната оценка на съединенията, като се оценява тяхната антимикуробна активност и спазмолитичен ефект. Въз основа на експерименталните данни можем да заключим, че колекция от нови хибриди е успешно синтезирана и те могат да се считат за кандидати за противовъзпалителни лекарства - алтернативи на настоящите терапевтици.

**Г.7.13.** **Todorova M.**, Milusheva M., Kaynarova L., Georgieva D., Delchev V., Simeonova S., Pilicheva B., Nikolova S. *Drug-Loaded Silver Nanoparticles—A Tool for Delivery of a Mebeverine Precursor in Inflammatory Bowel Diseases Treatment*. *Biomedicines* **2023**, *11* (6), 1593.

(IF<sub>(2023)</sub> **3.9**, SJR<sub>(2023)</sub> **0.962**), Scopus (Q1), Web of science (Q2)

Хроничните, мултифакторни заболявания на стомашно-чревния тракт включват възпалителни заболявания на червата. Един от най-добрите методи за регулирано прилагане на лекарства в конкретен регион на възпаление е системата от наночастици. Сребърните наночастици (Ag NP) са използвани като системи за доставяне на лекарства във фармацевтичната индустрия. Целта на настоящото изследване е да се синтезират заредени с лекарства Ag NPs, като се използва описан по-рано 3-метил-1-фенилбутан-2-амин като прекурсор на мебеверин (MP). Методи: Представен е екологичен метод за бърз синтез Ag NPs като система за доставяне на лекарства. Галактозата се използва като редуциращ и стабилизиращ агент, образуващ тънък слой, обгръщащ наночастиците. Резултати: Бяха

обсъдени структурата, разпределението на размера, зета потенциала, повърхностния заряд и ролята на стабилизиращия агент на заредени с лекарство AgNPs. Освобождаването на лекарството от МР-заредените Ag NPs също беше изследвано. Ag NPs показват много добро освобождаване на лекарството между 80 и 85%. Въз основа на предварителните резултати, Ag NPs представлява обещаваща система за доставяне на лекарства и предоставя възможност за лечение на възпалителни заболявания на червата. Необходими са бъдещи изпитания относно потенциалните медицински приложения на получените Ag NPs.

**Г.7.14.** Stoyanova M., Milusheva M., Gledacheva V., Stefanova I., **Todorova M.**, Kircheva N., Angelova S., Pencheva M., Stojnova K., Tsoneva S., Nikolova S. *Spasmolytic Activity and Anti-Inflammatory Effect of Novel Mebeverine Derivatives* *Biomedicines* **2024**, *12* (10), 2321.

(IF<sub>(2023)</sub> **3.9**, SJR<sub>(2023)</sub> **0.962**), Scopus (**Q1**), Web of science (**Q2**)

Предистория: Синдромът на раздразнените черва (IBS) има значително отрицателно влияние върху качеството на живот, причинявайки спазми, стомашни болки, подуване на корема, запек и др. Спазмолитиците имат различна степен на ефикасност. Мебеверинът, например, действа като контролира движенията на червата и отпуска мускулите на червата, но има странични ефекти. Следователно е необходимо по-ефективно лечение. Методи: В настоящото проучване ние изследвахме синтеза на нови аналози на мебеверин и определихме *ex vivo* техните спазмолитични и *in vitro* и *ex vivo* противовъзпалителни свойства. Способността да се влияе както върху контрактилитета, така и върху възпалението осигурява подход с двойно действие, предлагащ цялостно решение за превенция и лечение на двете състояния. Резултати: Резултатите показват, че всички съединения имат по-добра спазмолитична активност от мебеверин и добър противовъзпалителен потенциал. Сред тестваните съединения 3, 4a и 4b са посочени като най-активни във всички проведени изследвания. За да се разбере техният механизъм на активност, беше направена молекулярна докинг симулация. Докинг анализът обяснява биологичните активности с техните изчислени енергии на Гибс и възможностите за свързване на двата центъра на албумин. Освен това изчисленията показват, че молекулите могат да свързват и двата мускаринови рецептора и интерлевкин- $\beta$ , следователно тези структури ще упражнят положителен терапевтичен ефект, дължащ се на взаимодействието с тези специфични рецептори/цитокени. Заключение: Три от тестваните съединения се очертават като най-активни и ефективни във всички проведени изследвания. Бъдещи *in vivo* и предклинични експерименти ще допринесат за установяването на тези нови производни на мебеверин като потенциални кандидати за лекарства срещу възпалителни заболявания в стомашно-чревния тракт.

16.01.2025 г.

Гр. Пловдив

.....

гл. ас. Мина Тодорова