

**Софийски Университет „Свети Климент Охридски”**

**Медицински факултет**

**Катедра „Химия и биохимия, физиология и патофизиология”**

**Справка за научните приноси, съдържащи се в трудовете на**

**проф. дхн Иво Грабчев**

**участник в конкурс за чл. кор. на БАН по направление Химически науки**

**София 2024**

## НАУЧНИ ПРИНОСИ, ОПИСАНИ В ПУБЛИКАЦИИТЕ, УЧАСТВАЩИ В КОНКУРСА

Изследванията на проф. дхн Иво Грабчев са в областта на синтеза и изследването на нови флуоресцентни съединения и материали за приложение в медицината, биологията, опазването на околната среда, „високите технологии” и др.

Справката за приносния характер е направена върху 174 научни труда, две от които са обзорни, две глави от монографии, една глава от Енциклопедия, един учебник за студенти от магистърска програма „Медицински текстил“ на ХТМУ [Приложение 2]. Проф. Грабчев има водеща роля в тези публикации, в които той е първи или кореспондиращ автор, което представлява 85%, от общия брой, а в останалите е участвал в охарактеризиране и изследване функционалните свойства на съединенията и в интерпретиране на експерименталните резултати.

Приносният характер накратко може да бъде обобщен като:

1. Синтез и охарактеризиране на нови, неописани в литературата, функционализирани нискомолекулни флуорофори на база:
  - 1,8-нафталимид;
  - триазинстилбен
  - 3-заместенбензантрон;
  - Ксантенови производни;
2. Синтез, охарактеризиране и нови приложения на флуоресцентни линейни полимери, с включени флуорофори в страничната полимерна верига.
3. За първи път е осъществен синтез и са охарактеризирани флуоресцентни дендримери, производни на полиамидоамин (ПАМАМ) и полипропиленамин (ППА) от различни генерации с 1,8- нафталимидни и бензантроннови, акридинови и 4-нитробензофуразанови флуорофори и куркумин в периферията им като нова форма на организация на полимерните материали и са изследвани приложенията им в микробиологията, биомедицината и екологията. Синтезирани са нови водоразтворими катионни и анионни дендримери с микробиологична активност.
4. Синтезирани са нови флуоресцентни металодендримери, съдържащи биологично важните Cu(II) и Zn(II) йони с микробиологична и антитуморна активност.
5. Синтезирани и изследвани са на нови пептиди с включени флуорофори в структурата им, прочвяващи микробиологична (антибактериална и вирусцидна) активност.
6. Синтезирани и изследвани на нови флуоресцентни свръхразклонени полимери, модифицирани с 1,8-нафталимид, данзил и акридинови флуорофори с биомедицинско приложение.
7. Дизайн и синтез на флуоресцентни молекулни устройства, задвижвани от светлината и променящи спектралните си характеристики в зависимост от параметрите на околната среда. През 2001 год. е поставено началото в България на задълбочени и систематични изследвания в областта на сензорни системи на базата на фотоидуциран електронен трансфер, съдържащи ниско- и високомолекулни 1,8-нафталимидни флуорофори, бензантрон и 4-нитробензофуразан, акридин или куркумин като сигнален фрагмент за бърз мониторинг на замърсители в околната среда.
  - За първи път са получени хетерогенени флуоресцентни сензори, при които нискомолекулните 1,8-нафталимидни сензори са ковалентно свързани към основната полимерна верига.

- Като високо чувствителни сензорни системи са използвани периферно модифицирани ПАМАМ и ППА дендримери за откриване на метални йони в концентрационния интервал  $10^{-6}$ ÷ $10^{-7}$  мол/л.
  - Получени са селективни сензори за откриване на  $H^+$ ,  $Li^+$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  и  $Fe^{3+}$  йони на база ПАМАМ и ППА дендримери.
  - За първи път са получени интелигентни текстилни материали със сензорни свойства, реагиращи на промени в околната среда с промяна на цветовете си характеристики и интензитета на излъчваната флуоресценция за приложение като хетерогенни гъвкави сензори за детекция на рН промени, различни по природа метални йони и биогенни амини..
8. За първи път е синтезирана светлосъбираща антенна система на база ПАМАМ трипод с алкокси и алкиламино заместители в С-4 позиция на 1,8-нафталимид като е получен 99% енергиен трансфер, която по-късно е приложена при детекцията на метални йони.
  9. Поставено е началото на задълбочени и систематични изследвания в България в областта на цветни флуоресцентни „гост-хазяин“ течено-кристални системи, работещи в активен и пасивен режим.
    - Като дихроични багрила са изследвани производни на 1,8-нафталимида и техните съполимери с винилови мономери за механично стабилизиране на течено-кристални системи.
    - За първи път като дихроични багрила са използвани 3-заместени производни на бензантрона с удължена хромофорна структура.
    - За първи път са изследвани флуоресцентни полимер-диспергирани течено-кристални системи, с включени високомолекулни флуорофори (съполимери на стирен, винилкарбазол или метилметакрилат с 1,8-нафталимидни флуорофори), със синя и жълто-зелена флуоресценция.
  10. Синтезирани и изследвани са нови фотоактивни нискомолекулни съединения, и дендримери с фотодинамична антимикробна активност.

**През пет годишния период (от 2019 г. до сега) основните научни приноси на проф. Иво Грабчев могат да се групират като:**

1. Разработване и приложение на нови синтетични схеми, съответстващи на изискванията на „Зелената химия”: ултразвуков и микровълнов синтез, клик химия (click chemistry) и повърхностно иницирирана фотополимеризация, с което се съкращава реакционното време, температурата се понижава до стайна и се увеличават добивите на крайните продукти.
2. Разработен е нов оригинален метод за синтез на флуоресцентен хидрогел върху текстилен материал чрез повърхностно иницирирана фотополимеризация и получаване *in situ* на метални наночастици с висока микробиологична активност.
3. Изолирани и охарактеризирани са нови  $Cu(II)$  и  $Zn(II)$  комплекси на 1,8-нафталимиди с висока микробиологична активност спрямо различни по природа Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии и гъбични щамове.
4. За първи път са синтезирани и охарактеризирани флуоресцентни ППА и ПАМАМ металодендримери при използване на  $Cu(II)$  и  $Zn(II)$ , с потенциално биомедицинско приложение, показващи висока антибактериална, противогъбична и антитуморна активност. Установено е, че металодендримерите, отложени върху памучни текстилни тъкани запазват активността си и възпрепятстват образуването на биофим при контакт с патогенни микроорганизми, като по този начин придават на текстилните материали антибактериални и противогъбични свойства.

5. Използван е Електронен парамагнитен резонанс (ЕПР) за анализ на фината структура на металодендримери в твърдо състояние, като е определен типа на координиране на модифицираните с 1,8 нафтилимидни фрагменти дендримерни лиганди към медни йони. Информацията от тези изследвания може да послужи за обясняване на микробиологичната активност на медните комплекси.
6. За първи път са синтезирани кватернерни амониеви соли на 3-заместени бензантронови производни с висока микробиологична активност, която се запазва след отлагането им в тънък полимерен филм от полилактид или върху текстилен материал.
7. За първи път мономерни 1,8-нафталимидни производни и дендримери са използвани като фотосенсибилизатори за генериране на синглетен кислород и тяхното приложение във фотодинамична антибактериална терапия в борбата с все по-нарастващата резистентност на патогенните микроорганизми към прилаганите в клиничната практика антибиотици. Тяхната активност се запазва и след отлагането им върху памучни материали.
8. Синтезирани са нови пептиди с включени флуорофори и е изследвана микробиологичната (антимикробна и вирусцидна) им активност в разтвор и след отлагането им върху памучен плат.

## **1. СИНТЕЗ НА НОВИ ФЛУОРОФОРИ**

### **1.1. Целенасочен синтез на полимеризиращи 1,8-нафталимидни флуорофори**

Полимеризиращите флуорофори се получават чрез подходяща модификация на известни флуорофори, целяща въвеждането на активни групи в хромофорната им система, без да се променят спектралните им свойства.

В тази насока усилено се работи по синтеза на нови полимеризиращи флуорофори, притежаващи комплексни свойства, като фотостабилност, интензивна флуоресценция и възможност за допълнителни структурни модификации, целящи вариране на физико-химичните им свойства. Сравнително ниската молекулна маса, компактната молекулна структура и устойчивостта на светлина прави производните на 1,8-нафталимида предпочитани пред останалите класове флуорофори за структурно модифициране на синтетични полимери.

#### **1.1.1. Синтез на нови полимеризиращи 1,8-нафталимидни флуорофори с жълто-зелена и синя флуоресценция [2, 5-8, 10, 13-17, 20, 34, 36, 37, 39, 43, 45, 49, 51, 66, 71, 73, 84, 92, 96, 99, 140, 154]**

През 1992 г., с цел получаване на флуоресцентни полимери с устойчив на миграция и разтворители цвят и флуоресценция, за първи път е въведена алилна група, свързана към имидния азотен атом на 1,8-нафталимидната структура и е показано участието на тези нови флуорофори в съполимеризационни процеси с традиционни винилови и акрилови момомери. Наличието на първична, вторична или третична аминок група при С-4 атом на нафталеновото ядро води до излъчване на жълто-зелена флуоресценция с различен оттенък и интензивност, в зависимост от природата и структурата на аминок заместителите.

По-късно освен алилна група, към хромофорната система на 1,8-нафталимида, чрез различни синтетични подходи са въведени заместители, съдържащи полимеризиращите акрилова и метакрилова група.

Получени са серия нови 1,8-нафталимидни флуорофори с различни алкиламино заместители при C-4 атом, варирайки по този начин нюанса и интензитета на излъчваната флуоресценция. За въвеждането на алкиламино група в C-4 позиция на хромофорната система са използвани два синтетични подхода:

- *нуклеофилно заместване на бромен атом при C-4* със съответните амини. При този метод реакцията се провежда в органични разтворители при високи температури и използване на катализатори.
- *нуклеофилно заместване на нитро група при C-4* със съответните амини. При синтеза на полимеризиращи флуорофори високите температури не винаги са благоприятни поради възможността за инициране на термополимеризация. За да се намерят по-благоприятни условия за получаване на 4-аминозаместени-1,8-нафталимидни производни от нас са намерени най-подходящи условия за протичането на нуклеофилната замяна на нитро с amino група в среда на диметилформаид при стайна температура.

Използвайки тези два метода са синтезирани серия от 1,8-нафталимидни производни, при които полимеризиращата група е свързана към имидния азотен атом или в C-4 позиция.

Заменияйки amino групата в C-4 позиция на нафталимидната структура с алкокси група са получени флуорофори, излъчващи твърде актуалните от приложна гледна точка съединения с виолетова и синя флуоресценция. Хипсохромното изместване на абсорбционните и флуоресцентни максимуми и смяната на цвета на излъчваната флуоресценция в сравнение с amino заместените 1,8-нафталимиди се дължи на по-слабите електрондонорни свойства на кислородния атом в сравнение с азотния атом и от там на поляризацията на хромофорната система в резултат на донорно-акцепторното взаимодействие.

Получени и изследвани са нови производни на 1,8-нафталимида, излъчвайки интензивна синя флуоресценция с алкокси групи (метокси, етокси и пропилокси) и с *N,N*-диметиламиноетилокси група в C-4 позиция и алилна група, свързана към амидния азотен атом.

Във връзка с изследване връзката: структура-свойства на 1,8-нафталимидни производни са синтезирани мономерни 1,8-нафталимидни производни с различни по природа заместители, свързани към имидния азотен атом или при C-4 атом. Също така за синтезирани и бис-1,8-нафталимидни производни, свързани с въглеродородна верига към имидните азотни атоми, като са варирани заместителите при въглеродния атом в C-4 позиция. Синтезирани са и симетрични триподи с бензеново ядро в сърцевината и три 1,8-нафталимиди, свързани чрез амидни връзки с бензеновото ядро.

## **1.2. Синтез и свойства на линейни флуоресцентни полимери [1, 3, 11, 13, 17, 22, 23, 32, 33, 35, 40, 43, 48, 55, 58, 60, 62, 63, 66, 71, 96, 140]**

Получаването на структурно модифицирани полимери с 1,8-нафталимидни флуорофори е ново и перспективно направление във връзка с широкото им иновационно приложение във „високите технологии“. При тях процесът на синтез на полимера се съчетава с процеса на оцветяването му и придаване на флуоресценция. По този начин се съкращава един технологичен процес в сравнение с механичното въвеждане на флуорофорите в предварително получените полимери. При ковалентното свързване на

флуорофорите към основната полимерна верига, се премахва възможността за тяхното мигриране от и към повърхността на полимера, което е предпоставка за устойчив триене и разтворители цвят и флуоресценция.

Като основни структурни мономерни при синтеза на флуоресцентните линейни полимери са изследвани акрилонитрил, стирен и метилметакрилат които са достъпни суровини във връзка с тяхното широко приложение в текстилната и пластмасова промишленост. Освен това прозрачните флуоресцентни съполимери на метилметакрилата и на стирена се използват във „високите технологии“, оптоелектрониката, лазерните технологии, в устройствата за оптичен запис на информация, като преобразователи на слънчева енергия и др.

Намерени са най-подходящите условия за синтеза на такива полимери, като е обърнато внимание на концентрацията на флуорофорите така, че да не се променят структурните и функционалните им характеристики, в сравнение със съответните хомополимери. Установено е, че при концентрации под 1%, включването на флуорофорите в полимерната верига не променя съществено молекулно-масовите характеристики на полимерите. Също така по време на съполимеризацията и в резултат на ковалентното свързване на флуорофорите не настъпват структурни изменения в хромофорната им система, поради което техните абсорбционни и флуоресцентни характеристики са идентични с тези на получените флуоресцентни полимери.

За първи път кинетиката на химичното свързване на флуорофорите в полимерната верига е изследвана колориметрично, чрез използване цветовата разлика на полимерите, променяща се с времето на полимеризация.

### **1.3. Периферна модификация на ПАМAM и ППА дендримери с флуорофори [38, 41, 46, 50, 53, 54, 56, 70, 72, 74, 75, 79, 83, 87, 89, 93, 95, 97, 98, 100, 103, 104, 107, 111, 116, 118-120, 131, 134, 137, 138, 142-144, 146, 153, 158-160, 162, 165, 173, 174]**

Като нов момент от развитието на синтетичната работа след синтеза на нискомолекулните 1,8-нафталимидни флуорофори и линейните флуоресцентни полимери, логично вниманието ни беше насочено към синтез на флуоресцентни дендримери като нова форма на организация на полимерите. Изследваните поли(амидоамин) (ПАМAM) и поли(пропиленамин) (ППА) дендримери имат първични аминокислотни групи в периферията си, с възможност да взаимодействат с 1,8-нафталов анхидрид и неговите нитро- и бромпроизводни. Разположените в сърцевината им амидни или третични аминокислотни групи дават възможност модифицираните с 1,8-нафталимидни флуорофори да променят спектралните си свойства при различни външни въздействия.

За първи път като флуорофори за модифицирането на тези дендримери са използвани 1,8-нафталимидни производни. Важно свойство на модифицираните в периферията дендримери с 1,8-нафталимидни хромофори е усиляването на сигнала. Това означава, че всяка хромофорна единица проявява самостоятелно свойствата си, като общия ефект на дендримерната молекула е сума от индивидуалните фотофизични свойства на отделните хромофори в макромолекулата. Именно този ефект на дендримерите насочват вниманието към тях при дизайн на флуоресцентните сензори за детекция на метални йони в областта на ниските концентрации.

Както при нискомолекулните 1,8-нафталимидни производни, така и при дендримерите е целесъобразно заместителите в С-4 позиция да бъдат amino, алкиламино или алкокси групи за да проявяват флуоресцентни свойства. С оглед изследване на връзката структура-свойства за нуклеофилната субституция на нитрогрупата са използвани различни по природа първични и вторични амини. Аналогично на amino производните, при ПАМАМ и ППА дендримерите, са получени нови дендримери със синя флуоресценция при използване на *N,N*-диметиламиноетаноламин като заместител в структурата на 1,8-нафталимидните флуорофори. В този случай за първи път е използван методът на ултразвуков синтез, позволяващ провеждане на реакцията при стайна температура.

За първи път 4-хлоро-7-нитробензофуразан е използван за периферна модификация на полипропилен имин (ППИ) дендример от втора генерация. В органични разтворители този дендример има наситено жълт цвят и излъчва жълто-зелена флуоресценция, чиято интензивност силно зависи от полярността на средата.

С оглед изследване връзката структура-свойства, освен тях, като флуорофори при модифицирането дендримерите за първи път са използвани и 3-заместен бензантрон, акридин, и куркумин, които излъчват жълто зелена и оранжева флуоресценция.

#### **1.4. Периферна модификация на свръхразклонени полимери с 1,8-нафталимидни, акридинови и данзилни единици [109,116,124,127,135,148].**

Свръхразклонените полимери са макромолекули с уникална химична структура и свойства, наподобяващи тези на дендримерите, но са значително по евтини. Техните биомедицински приложения представляват голям интерес и са обект на широко изследване. Синтезирани и охарактеризирани са свръхразклонени полимери, модифицирани с акридинови, 1,8-нафталимидни и данзилни фрагменти, като при синтеза е използвана т.нар. «клик» химия. Доказано е, че полимерите излъчват интензивна флуоресценция, като цвета зависи от използваните флуорофори.

## **2. КОМБИНИРАНЕ НА ФЛУОРЕСЦЕНТНИ СЪЕДИНЕНИЯ В СВЕТЛИННО УСИЛВАЩИ СИСТЕМИ С „АНТЕНА” ЕФЕКТ [78,86]**

Базирайки се на натрупания опит при периферната модификация на ПАМАМ и ППА дендримери, ние разработихме нови съединения на база спектрално-енергетична концентрираща система с отлични припокриващи се абсорбционни и емисионни спектри (изкуствена „светлинна антена”). В тези структури възбуждащата енергия, получена при абсорбцията от определени хромофори, ефективно се пренася до друг хромофор, участващ в същата система. Разработването на такива високо ефективни системи е ново научно предизвикателство, тъй като много аспекти се нуждаят от подобрене, като избор на хромофори с подходящо припокриване на спектрите и разположение на енергийните нива, вида на свързващите звена и начина им на взаимодействие с хромофорите, стратегията за синтез и т.н. Маркирането на архитектурата на дендритните съединения с флуоресцентни фрагменти, притежаващи специални фотофизични свойства е един от начините за получаването на флуоресцентни дендрони, със свойства, които могат да се регулират с цел

тяхната употреба като ефективни антена системи със сензорни свойства. В този случай като флуорофори ние за първи път използвахме комбинация от 4-етокси- и 4-аминозаместени 1,8-нафталимиди, свързани в една молекула чрез амидни връзки, като е получен 99% енергиен трансфер от етокси към аминозаместените флуорофори. Въвеждането на рецепторен фрагмент за свързване на метални йони към една такава система доведе до увеличаване чувствителността при детекцията им в сравнение със системи, които не са базирани на антена ефекта.

### **3. СИНТЕЗ НА НОВИ ТРИАЗИН СТИЛБЕНОВИ ОПТИЧЕСКИ ИЗБЕЛИТЕЛИ [4, 9, 19, 24, 25]**

Оптическите избелители се наложиха като ефективно средство за постигане на висока степен на белота, която не може да се постигне по нито един от известните методи на химическо избелване. Важен клас сред тях са триазин стилбените оптически избелители, които се използват широко в текстилната и хартиена индустрия. Чрез специална модификация на хромофорната им система са въведени полимеризиращи групи и на тяхна база са получени прозрачни синьо флуоресциращи полимери като полистирен и полиметилметакрилат. Ковалентното им свързване осигурява траен на мокра обработка ефект. От съществено значение при този клас съединения е доброто познаване на фотофизичните и фотохимичните им свойства, поради възможността за бърз изомеризационен процес в разтвор от *транс* в *цис* форма и от там влошаване на експлоатационните им характеристики.

### **4. СИНТЕЗ НА 3-ЗАМЕСТИНИ ПРОИЗВОДНИ НА БЕНЗАНТРОНА [18, 21, 47, 52, 80, 102, 112, 123, 131, 132, 133, 141, 145 ]**

Бензантроновите багрила са друг клас, флуоресцентни багрила, които излъчват в широка спектрална област, като в зависимост от заместителите в С-3 позиция на хромофорната система, цветът на бензантроновите багрила, може да бъде от жълтозелен до червено-виолетов. Тези съединения проявяват отлични цветови характеристики, интензивна флуоресценция и висока фотостабилност в разтвор и в твърдо състояние.

С оглед разширяване цветовата гама и областите на приложение от нас за първи път са синтезирани нови:

- съединения с удължена система от спрегнати двойни връзки в хромофорната система на бензантрона, чрез въвеждане на различно заместени ароматни ядра, свързани към хромофорната система посредством азометинова ( $\text{CH}=\text{N}$ ) група.
- водоразтворими бензантронови производни с кватернерна амониева група, свързана към заместителя в С-3-позиция.
- симетричен трипод, съдържащ три бензантронови фрагмента и негови  $\text{Zn(II)}$  и  $\text{Cu(II)}$  комплекси.
- ППА дендример от втора генерация, модифициран с бензантронови флуорофори в дендримерната периферия.



## 5. ИЗСЛЕДВАНЕ СЕНЗОРНИТЕ СВОЙСТВА НА НИСКО- И ВИСОКО-МОЛЕКУЛНИ 1,8-НАФТАЛИМИДНИ ПРОИЗВОДНИ ЗА ДЕТЕКЦИЯ НА МЕТАЛНИ ЙОНИ И ПРОТОНИ [43, 46, 55, 66, 68,69, 71, 73, 84, 92, 164, 167, 168]

Оптичните сензори са флуоресцентните вещества със сензорни свойства представляват композиция от подходящо съчетани молекулни компоненти, изпълняващи конкретни логически функции. Те са мултикомпонентни системи, състоящи се от сигнален фрагмент-флуорофор, рецепторен фрагмент, който разпознава изследвания обект и мост свързващ двата компонента. Те са подбрани така, че реализирането на вътрешномолекулен фотоиндуциран електронен трансфер (ФЕТ) от рецептора към флуорофора да гаси флуоресценцията. В присъствие на аналит, който селективно взаимодейства със свободната електронна двойка на рецептора, фотоиндуцираният електронен трансфер не се реализира и флуоресценцията на системата се възстановява, като този процес се сигнализира с промяна в интензитета и/или цвета на флуоресценцията. Такива структури, съдържащи електронно-дефицитен хромофор, могат да включват или изключват флуоресценцията си в присъствие на йони на преходни и тежки метали и протони, неутрални молекули, които да бъдат използвани като сензори за откриването им в околната среда и живите организми.

През 2001 г. бях поканен от една от водещите световни лаборатории, занимаващи се с дизайн, синтез и приложение на сензорни молекулни устройства (prof. Xuhong Qian, Далиян, Китай) за провеждане на съвместни научни изследвания. Целта беше да се обединят уменията ни в целенасочен дизайн и синтез на 1,8-нафталиמיד със сензорни свойства, в структурата на който да бъде въведена полимеризираща група, след което с него да бъде изготвен полимерен хетерогенен сензор за метални йони и протони. Като резултат от тези съвместни изследвания е синтезиран първият полимеризиращ сензор на база 1,8-нафталиמיד, с рецепторен фрагмент *N,N*-диметиламиноетиламино група свързана към С-4 атом..

След завръщането ми в България, в Института по полимери на БАН започнаха първите изследвания в областта на сензорната химия в България, с което у нас се постави началото на синтеза и изследването на различни по природа съединения, като флуоресцентни молекулни устройства, задвижвани от светлината, способни да изпълняват сензорни функции чрез промяна в интензитета на флуоресценцията или цвета си. Тук продължихме изследванията в тази насока, като синтезирахме 1,8-нафталиמידни съединения със сензорни свойства, съдържащи *N*-метилпиперизин, като рецепторен фрагмент. С оглед разширяване цветовата гама за първи път беше използвана *N,N*-диметиламиноетилокси група като рецепторен фрагмент при С-4, излъчващ синя флуоресценция.

Използването на високомолекулни вещества за дизайна на флуоресцентни сензори дава възможност за получаване на механично стабилни хетерогенни сензори, които да се използват многократно за разлика от съответните нискомолекулни производни. Основно предимство на хетерогенните полимерни сензори е, че те могат да се използват за откриване на аналити във водни разтвори. Реализирането на потенциала на полимерните сензори изисква да се изследва влиянието на структурата върху фотофизичните им

свойства, както и въздействието на конкретната среда върху тези параметри. В нашите разработки ние получихме съполимери на стирен, метилметакрилат или винилкарбазол с различни нискомолекулни 1,8-нафталимидни сензори за откриване на метални йони и протони във водна среда.

### **5.1. Поли(амидоамин) и поли(полипропиленамин) дендримери със сензорни свойства [63-65, 75, 77, 79, 82, 83, 85, 87-89, 91, 94, 97, 123, 130, 131, 134, 142-144, 146, 147, 152, 171, 174]**

Чрез специален дизайн са синтезирани ПАМАМ и ППА дендримери, периферно модифицирани с 1,8-нафталимидни фрагменти, съдържащи *N,N*-диметиламиноетиламино и *N*-метилпиперизинови и *N,N*-диметиламиноетилокси рецепторни фрагменти с оглед използването им за детекция на метални йони и протони. Установено е, че свързването на няколко 1,8-нафталимидни сензорни фрагмента в структурата на една молекула (триподи или дендримери от различни генерации) повишава чувствителността и селективността при детекцията на метални йони, в сравнение с мономерните 1,8-нафталимидни сензори благодарение на надмолекулната структура “Флуорофор-мост-Рецептор”.

С тези нови дендримери се откриват метални йони в нисък концентрационен интервал  $10^{-6} \div 10^{-7}$  мол/л. Установено е увеличаване на излъчваната флуоресценция вследствие на комплексообразуването на металните йони с рецепторните фрагменти, гасейки по този начин фотоиндуцирания електронен трансфер. Изследван е механизмът на комплексообразуване с метални йони и протони и е установено, че при дендримери с рецепторни фрагменти, комплексообразуването се осъществява първоначално в сърцевината на дендримерната молекула, при което флуоресценцията се гаси и след това в резултат на взаимодействие на металните йони с рецепторните фрагменти флуоресценцията се увеличава.

Модифицираният с бензантрон дендример е използван за откриване на биогенни алифатни амини като метиламин, диметил амин и триметил амин във водни среди.

Освен използването на дендримерите в разтвор, от нас са разработени две нови направления при използването им за детекция на метални йони и протони.

- За първи път са използвани текстилни материали като носители на дендримери след имобилизирането им върху тях. Тези нови интелигентни композитни материали могат да се използват като гъвкави хетерогенни сензори за метални йони, протони и алифатни амини във водна среда.
- За първи път е използвана Повърхностно Усилена Раманова Спектроскопия (SERS) като бърз спектрален метод, проследяващ детекцията на йони на тежки и преходни метали ( $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{As}^{2+}$ ,  $\text{Sb}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ) чрез ППА дендримери в концентрационен интервал  $5 \times 10^{-4} \div 1 \times 10^{-6}$  мол/л в присъствие на сребърни наночастици.

### **5.2. Текстилни материали със сензорни свойства (64, 90, 131)**

През 2006 г. публикувахме първия хетерогенен гъвкав сензор на база текстилен материал за откриване на метални йони във водни среди, при обработване на полиамид-6 с флуоресцентни дендримери. Получените материали бяха гъвкави и механично стабилни композитни сензорни системи. Установено е, че  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$  йони образуват

комплекси във водни разтвори с дендримерните лиганди което повишава интензитета на флуоресценцията на плата повече от 80-90 пъти.

Гъвкав хетерогенен сензор за откриване на метални йони във водни среди е получен чрез модифициране с хлорацетилхлорид на памучен плат и ковалентно свързване на *N,N*-диметиламиноетиламино-1,8-нафталимид към памучния плат. Изследвано е влиянието на рН върху интензитета на флуоресценцията на платовете, която се увеличава кисела среда, което се дължи на протониране на рецепторния фрагмент и спиране на електронния трансфер от рецептора към флуорофора. Обагрените текстилни материали са изследвани и за детекция на метални йони като Cu(II) или Zn(II) във водни среди, чрез промяната на цветовите характеристики на плата, какъвто е показателя промяна в отражението ( $\Delta R\%$ ). Установено е, че при наличие на Zn(II) йони, тази промяна е 4 пъти по-голяма в сравнение с Cu(II), което се дължи на различната координационна способност на двата йона и конформацията на лиганда в твърдо състояние след свързването му с текстилната матрица. Установено е, че този тип хетерогенен сензор може да се използва многократно.

Биогенните амини са важни органични съединения, присъстващи в живите организми и представляват повишен интерес като основен клиничен медицински анализ. Те се отделят по време на бактериално разлагане на някои храни и затова служат като индикатор за тяхната свежестта и годност за консумация, поради което бързият им мониторинг е от решаващо значение за проверка на качеството на хранителните продукти и при клиничната медицинска диагноза на определени заболявания. В индустрията някои амини се получават като странични междинни продукти при синтеза на различни органични съединения, което налага индустриалния мониторинг и замърсяване на околната среда.

За намиране на надеждни, ефективни и чувствителни сензори за откриване на амини за първи път е синтезиран полипропилен имин (ППИ) дендример от втора генерация, чиито първични amino групи са модифицирани с флуоресцентни бензантронови единици. С него е обагрен плат от вискозна коприна. Закрепването му на повърхността на текстилната матрица се осъществява главно посредством водородни връзки между амидната и вторичните amino групи с хидроксилните групи на целулозните макромолекули. Изследвана е и способността на текстилния материал да открива амоняк и алифатни амини като, метиламин, диметиламин и триетиламин във водни среди и е установено много добра сензорна активност спрямо триетиламин като граница на откриване е 30 ppb. В този случай линейният обхват зависи от вида на амина и е в областта  $\mu\text{mol/L}$ . Установено е, че в присъствие на медни и цинкови йони обагрения вискозен плат гаси флуоресценцията си, което го прави подходящ като хетерогенен сензор за откриване на тези йони във водна среда.

## **6. ПРИЛОЖЕНИЕ НА НИСКО- И ВИСОКОМОЛЕКУЛНИ ФЛУОРОФОРИ В ТЕЧНО-КРИСТАЛНИ СИСТЕМИ [12, 27, 31, 42, 44, 52, 57-59, 61]**

След ползотворно сътрудничество с групата на проф. Бауман, от Политехниката в Познан, Полша, през 1995 г. за първи път в България започнахме изследването на флуоресцентни течно-кристални системи от типа "гост-хазяин", във връзка с тяхното потенциално приложение в електро-оптичните дисплеи, работещи в активен и пасивен режим на работа. Включването в такива системи на подходящи флуоресцентни дихроични багрила води до подобряване контраста на изображение и ъгъла на виждане и е една от приоритетните изследователски области.

Усилията на изследванията ни в това направление бяха фокусирани в търсенето на нови линейни и планарни дихроични багрила с интензивна флуоресценция, с добра разтворимост и ориентация в течно-кристалните матрици.

Предложена беше серия нови 1,8-нафталимидни производни с жълто-зелена и синя флуоресценция. С оглед подобряване планарността на „гост“ молекулите бяха синтезирани нови 4-алиламино-*N*-арил-1,8-нафталимидни багрила с различни заместители в арилно ядро и изследвани техните функционални свойства в течно кристални системи от типа “гост-хазяин”.

За първи път е изследвана възможността за приложението на 3-заместени бензантрони като дихроични багрила в „гост-хазяин“ течно-кристални системи. При тези хромофорни системи, дългата ос на молекулата съвпада с вектора на абсорбционния преходен момент, като много високо дихроично отношение е наблюдавано при азометиновите производни на бензантрона. Освен това тези производни имат много добра разтворимост в голяма част от търговските течни кристали и отлични цветови и флуоресцентни характеристики.

Резултатите от изследванията на всички тези багрила показаха, че ориентацията им в течно кристалната матрица не влияе негативно на електро-оптичните свойства и не дестабилизира температурите на фазов преход на течния кристал при прехода от нематична в изотропна фаза.

За първи път са използвани ПАМАМ дендримери, съдържащи 1,8-нафталимидни флуорофорни единици в периферията им като гост молекули в течно-кристална матрица. Високата моларна абсорбируемост и добрите цветови показатели на тези дендримери позволяват те да бъдат използвани с концентрация под 0.3% спрямо течния кристал, която е по-ниска в сравнение с нискомолекулните 1,8-нафталимиди. Показано е, че въпреки разклонената си структура дендримерните молекули се ориентират и преориентират много добре в течно-кристалната матрица под влияние на приложено външно електрично поле.

Друго важно направление в изследване на течно-кристалните системи са т. нар. полимер-диспергирани течно-кристални системи. При тях течните кристали са диспергирани в полимерната матрица. С оглед използването на такива композитни системи като полимерни матрици са изследвани предварително синтезираните прозрачни флуоресцентни полимери.

За първи път са предложени високомолекулни флуорофори (съполимери на стирен или на метилметакрилат с 1,8-нафталимидни флуорофори) със синя и с жълто-зелена флуоресценция, в които е диспергиран нискомолекулен течен кристал. В този случай не е необходимо използване на дихроични багрила, тъй като тази роля изпълняват флуорофорите, свързани към полимерната верига. Установено, е че при такива двукомпонентни системи не се променят драстично спектралните свойства и температурите на фазовите преходи на течния кристал.

## **7. СИНТЕЗ НА КОМПЛЕКСИ С ПРЕНОС НА ЗАРЯДА [67, 81, 125]**

В последните години, получаването и изследването на комплекси с пренос на заряд е нова и атрактивна област за научни изследвания във връзка с тяхното потенциално приложение при изработване на фотоволтаични слънчеви клетки. Друга интересна област

на изследване е тяхната микробиологична активност спрямо различни по природа патогенни микроорганизми.

Във връзка с тези нови области ние синтезирахме и изследвахме нови комплекси с пренос на заряд, на база:

- нискомолекулни аминоксиди и алкокси производни на 1-8-нафталимиди;
- дендримери, съдържащи 1,8-нафталимиди в периферията си;
- 3-заместени бензантрони.

Като акцептори са използвани йод, метални йони (Cu(II), Zn(II), Ni(II)), 4-аминофенол, 4-метилфенол, 4-нитрофенол, пикринова киселина и др.

## **8. *IN VITRO* МИКРОБИОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА НОВИ СЪЕДИНЕНИЯ, ДЕНДРИМЕРНИ, ВЛАКНЕНИ И ДРУГИ ПОЛИМЕРНИ МАТЕРИАЛИ. АНТИБАКТЕРИАЛНА ФОТОДИНАМИЧНА АКТИВНОСТ [99,102, 107, 108, 110-114-122, 124, 126, 128, 132, 134, 136, 137, 146, 152, 153, 156, 158, 160-162, 167, 173, 174]**

Инфекциозните заболявания са сред водещите причини за смърт в световен мащаб. През последните години се наблюдава липса на ефективност на използваните в клиничната практика антибиотици поради нарастващата резистентност на патогенните микроорганизми към тях, което води до трудно лечими инфекции, резистентни към антимикробни средства. Този вид инфекции се превърнаха в една от най-сериозните причини за смърт в световен мащаб и сега сме на път да навлезем в т.нар. постантибиотична ера. Ето защо разпространението на резистентни и особено на мултирезистентни микроорганизми се превърна в сериозно предизвикателство за лечението на причиняваните от тях заболявания, което налага разработването и въвеждането в клиничната практика на нови високоефективни средства с микробиологична активност. От друга страна, за да се води ефективна борба с антибиотичната резистентност, трябва да се разшири разбирането за това многостранно явление, като се изяснят основните механизми и взаимодействия между бактериите и антибиотиците, както и начинът и видът на прилаганите антибиотици. Поради това търсенето на нови стратегии за спиране на нарастването на антибиотичната резистентност е от решаващо значение не само за клиничната практика, но и за подобряване на качеството на живот на пациентите и на лицата, които се грижат за тях в световен мащаб. Във връзка с това преди пет години, съвместно с Института по микробиология „Стефан Ангелов“ на БАН, ние започнахме задълбочени и систематични изследвания на микробиологичната активност на нови нискомолекулни 1,8-нафталимидни и бензантронови производни, с различна химична структура и след тяхното свързване към разклонените и звездовидни (дендримерни) полимери. Предимство на последните е големият брой функционални групи, което позволява свързването на различни вещества (нискомолекулни биологичноактивни вещества, метални йони, наночастици) в една молекула. По този начин антимикробната ефективност нараства, а това позволява по-добър контрол върху процесите на бактериална резистентност и образуване на биофилм. Предизвикателство в изследванията е да се постигне подходяща биоцидна активност, комбинирана със стабилност при условия на употреба.

Като новост в тези изследвания е и използването металодендримери и метални комплекси на нискомолекулни съединения, включващи някои биологично важни метални йони като Cu(II), Zn(II) или Ru(II). Добрите сензорни свойства на модифицираните с 1,8-

нафталимидните производни на ПАМАМ и ППА дендримери в разтвор и върху текстилни материали, дадоха основание да бъдат получени и изолирани в твърдо състояние металните им комплекси с тези йони. Металодендримерите са ново и перспективно направление в борбата с резистентни микроорганизми, особено при пациенти с намалена имунна защита.

Установено е, че антимикробното действие на дендримерите се дължи на способността им да се свързват с бактериалната клетъчна повърхност, нарушавайки пермеабилитета и целостта на мембраната. В зависимост от концентрацията на дендримерните биоциди мембранната пропускливост може да бъде променена или напълно дезинтегрирана. Включването на нафталимидни единици в структурата на ПАМАМ и ППА дендримерите допринася за увеличаване на хидрофобните свойства, което улеснява взаимодействието и преминаването им през външната мембрана и съответно до повишаване на антимикробната активност.

Получените микробиологични резултати показаха, че новосинтезираните дендримери оказват по-силен токсичен ефект спрямо Грам-положителните бактерии, отколкото спрямо Грам-отрицателните, което се дължи на разликите в структурата на клетъчната стена на двата типа бактериални клетки. Установено е, че дендримерите придават антимикробни свойства на текстилни тъкани и полилактидни тънки филми, след обработването им с тях.

Металодендримерите могат да агрегират и да образуват наноразмерни филми върху текстилните повърхности при различни взаимодействия. В този случай антимикробният ефект на тъканите може да бъде повлиян от няколко фактора, като механично задържане на микробни клетки върху тъканта в зависимост от повърхностната морфология; разпределение на антимикробния материал върху текстилната повърхност; изменение на хидрофобната/хидрофилна природа на тъканите, което може да повлияе на степента на контакт на микробния инокулум с тъканта.

Микробиологичният ефект на обработените с биологично активни вещества, памучни тъкани се дължи главно на прекия контакт с микробните клетки. Микробната адхезия като първа стъпка при образуването на биофилм може да бъде ограничена чрез взаимодействие на дендримерните биоциди с клетъчната повърхност или с йони, които стимулират микробната адхезия, в резултат на което се променят свойствата на клетъчната стена и се предотвратява микробното прикрепване. Установено е, че изследваните дендримери инхибират секрецията на извънклетъчни биополимери, което води до отделянето на клетките от повърхността на памучния плат.

За първи път от нас са изследвани антимикробните свойства на бензантронови багрила.

- Синтезиран е нов трипод на база бензантрон и неговия  $\text{Cu(II)}$  комплекс с широкоспектърен микробиологичен профил.  $\text{Cu(II)}$  комплекс показва много добри антибактериални свойства и след отлагането си върху памучен плат. Значителното потискане в развитието на *A. Johnsonii* и *E. Coli* предполага потенциалното приложение на получения материал като антибактериална превръзка при третиране на хронични рани.

- Използван е и друг механизъм за въздействие върху развитието на патогенните микроорганизми. В този случай съединенията, съдържат кватернерна амониева група.
- За първи път кватернерни съединения са включени в структурата на влакнообазуващия полимер полилактид, като по този начин се съчетава цетовия с микробиологичния ефект.

Също така за първи път е изследвана микробиологичната активност на 4-нитробензофуразан. Резултатите показваха добра антимикробна активност на дендримера срещу *B. cereus* и *A. johnsonii* и умерена активност срещу *P. aeruginosa*.

За първи път е изследвана антибактериалната активност на композитен материал наночастици от бариерен хексаферит-хидрогел-памучен плат срещу грам-отрицателни бактерии *E. coli* и *P. aeruginosa*. Получените резултати показват добър антимикробен ефект и срещу двата патогена.

Установено е, че антибактериалната активност на композитните материали сребърни наночастици-хидрогел-памучен плат срещу *E. coli* и *A. Johnsonii* зависи от концентрацията на сребърните частици и от вида на изследваните патогени. Наблюдавана е висока активност и срещу двата вида щам, но пълно инхибиране е постигнато срещу *A. Johnsonii*. Това определя възможното приложение на получените материали като антибактериални превръзки за рани.

Композитните материали наночастици от цинков оксид-хидрогел-памучен плат също проявяват добра инхибиторна активност срещу *A. Johnsonii*. Спрямо *P. aeruginosa* се наблюдава по-слаба инхибиторна активност. При тестване в течна среда същите мостри водят до значително инхибиране растежа на *P. Aeruginosa*, съответно около 62% и 81%. Следователно настъпва дифузия на наночастиците ZnO от мострите в средата. В резултат наночастиците се прикрепват към клетъчната повърхност и проникват в клетъчната мембрана, нарушавайки нейните функции, което впоследствие води до инхибиране на клетъчния растеж и в крайна сметка до клетъчна смърт.

За първи път са използвани фотоактивни 1,8-нафталимиди, дендримери и металодендримери като нов клас активни съставки за генериране на реактивни кислородни видове при облъчване със слънчева светлина и са приложени във фотодинамична антибактериална терапия. Генерирането на синглетен кислород от тях е изследвано чрез облъчване със видима светлина, чрез йодометричен метод. Целта е да се преодолее все по-нарастващата устойчивост на бактериите към прилаганите в медицинската практика антибиотици. Постигнатото много добро инактивиране на бактериалния растеж, както и предотвратяването на възможността за образуване на бактериални биофилми върху повърхността на текстилни и полимерни материали е предпоставка за продължаване на изследванията в областта и търсене на синергизъм в действието на създаваните нови съединения.

## **9. АНТИМИКРОБЕН ТЕКСТИЛ [105, 106, 113, 134, 115, 118-120, 122, 129, 138, 142, 149, 151, 155, 158, 166, 171, 172]**

Антимикробните текстилни материали са функционализирани текстилни материали, които могат да възпрепятстват растежа на микроорганизмите или да ги убиват, т.е. да проявяват

бактериостатична или бактерицидна активност, както и да предотвратяват образуването на биофилм върху повърхността на влакната. Областите, в които могат да се прилагат са разнообразни, което води до непрекъснато нарастване на производството им. Те се използват в здравеопазването, хигиената, медицинските изделия, спортните облекла, домашен текстил, в опаковките, в автомобилите и другите превозни средства, при въздушните филтри и системите за пречистване на водата и др. Получаването на антимикробни текстилни материали е свързано с предварителната им обработка с биологично активни вещества.

Научните приноси, свързани с получаване на интелигентен текстил с микробиологична активност могат да се обобщят в следните две направления:

- Модифициране на текстилни материали с хидрогел чрез повърхностно иницирирана фотополимеризация с видима светлина;
- Равномерно разпределение на наночастици (сребърни, от цинков оксид, и от бариев хексаферит, железен оксид, мед) върху повърхността на памучни и полиамидни влакна по методите *ex situ* и *in situ*;
- Текстилни материали с антимикробна фотодинамична активност

#### **9.1. Повърхностно модифициране на текстилни материали с хидрогел чрез повърхностно иницирирана фотополимеризация с видима светлина**

Като фотоинициатор на полимеризацията за получаване на хидрогел е използван еозин Y, който предварително е модифициран с подходящи функционални групи, с които образува ковалентна връзка с текстилните материали. Така фотоинициаторът изпълнява ролята на свързващо звено между влакнестия материал и хидрогела. В този случай иницирирането на радикаловата полимеризация е осъществено при облъчване с видима светлина, а като съинициатор е използван N-метилдиетаноламин. При тези условия на синтез хидрогелът се нанася като филм върху повърхността на отделните влакна, при което се запазва типичната йерархична текстилна структура.

Като основно предимство на метода е провеждането на полимеризацията във въздушна среда, при стайна температура.

#### **9.2. Равномерно разпределение на наночастици (сребърни, от цинков оксид, железен оксид и от бариев хексаферит) върху повърхността на памучни и полиамидни влакна по методите *ex situ* и *in situ***

През последните няколко години се развива едно ново направление в областта на текстилното облагородяване чрез прилагане на покрития, съдържащи наночастици. Известно е, че за разлика от частиците с големи размери, наночастиците притежават по-голяма повърхност и повърхностна енергия, което осигурява много добър афинитет към платовете и води до по-добра устойчивост на взаимодействието им, а съответно и на новите свойства. Съществуват обаче и проблеми при обработката на текстилните материали с наночастици, които са свързани с агрегирането им и с неравномерното им разпределение, което влияе върху крайния ефект. Затова водеща идея при определяне условията за получаването на композитни материали наночастици-хидрогел-текстилен материал е равномерното разпределение на наночастиците в структурата на хидрогела, който да е свързан с функционалните групи на текстилните материали с ковалентна



връзка. За получаването са използвани два подхода. Единият е т.нар. метод *ex situ*, при който първо се синтезират наночастиците, след което се прилагат при обработката на текстилните материали. За да се избегне агрегирането на наночастиците е необходимо да бъдат стабилизирани в процеса на получаването и приложението им. Друг метод, който осигурява по-равномерно разпределение на наночастиците е тяхното т.нар. *in situ* получаване и свързване към текстилната повърхност.

В тези изследвания хидрогелът е на база основен мономер акриламид, а като омрежител е използван *N, N'*- метиленбисакриламид, при което са получени:

- Композитен материал наночастици от бариерен хексаферит-хидрогел-памучен плат, при използване на наночастици от бариерен хексаферит получен по метода *ex situ*.
- Композитен материал сребърни наночастици-хидрогел-памучен плат е получен по метода *in situ*. Използвана е възможността за едновременната редукция на сребърните йони и полимеризацията на хидрогела след облъчване с дневна светлина. Получени са наночастици със сферична форма и размер между 5 и 20 nm
- Композитни материали на база цинково оксидни наночастици-хидрогел-памучен плат. ZnO наночастици са синтезирани *in situ* във водна среда, при наличието на *N*-метилдиетаноламин и последваща термообработка при 80°C в продължение на 30 минути и при 140°C за 3 минути.
- Композитни материали на база наночастици от железен оксид-хидрогел-полиамиден плат. Получените материали са изследвани при хетерогенен Фетонов процес за обработка на реални отпадни води след багрене на памучен плат с реактивно багрило.

Получен е нов флуоресцентен рН чувствителен хидрогел върху повърхността на памучен плат, при използване на мономерите 2-аминоетилметакрилат хидрохлорид, *N, N'*- метиленбисакриламид и 1,8-нафталимид, съдържащ метакрилова група. Основният мономер съдържа крайна amino група, която се протонира и депротонира в зависимост от рН на разтвора. В кисела среда положително заредените amino групи се отблъскват и гелът набъбва цветът се углъбява, а флуоресцентната емисия намалява. В алкално рН, хидрогелът се свива и цветовете и флуоресцентните характеристики обратимо се променят.

### 9.3. Текстилни материали с антимикробна фотодинамична активност

Модифициран е Еозин Y и обагреният с него памучен плат са използвани като фотосенсибилизатори при инактивиране разстежа на патогенни бактерии. Антимикробната активност на плата е изследвана срещу щамове *A. johnsonii*, *B. Cereus*, *P. aeruginosa* и *C. lipolytica*. Резултатите показаха, че модифицирания Еозин Y се освобождава бавно във вода и по този начин проявява продължителна антимикробна активност, която е по-добре изразена срещу *B. cereus* и *C. Lipolytica*. При облъчване със светлина този ефект се засилва и при *P. aeruginosa* се наблюдава почти пълно инактивиране.

Със синтезираните анионни и катионни водоразтворими дендримери, съдържащи сулфо или карбоксилни групи обагрени памучни платове и е изследвана антибактериалната им активност спрямо *P. aeruginosa* на тъмно и след облъчване със светлина. Получените резултати показват, текстилните материали след облъчване имат по-висока микробиологична активност.

За първи път е използван памучен плат, обогатен с флуоресцентен дендример, капсулиращ медни наночастици, който да комбинира биологичната активност на флуоресцентния дендример с тази на медните частици. Разработена и успешно приложена е нова методология за редуциране на медните йони в отложените върху памучния плат металодендримери, като е използвана фотохимична реакция при облъчване с видима светлина, при стайна температура и във въздушна среда, в комбинацията еозин Y и N-медилдиетанол амин. Процесът на превръщането на медните йони до наночастици е проследено с помощта на колориметрия, флуоресценция, ЕПР и СЕМ анализ. Антибактериалната активност на памучните тъкани, модифицирани с дендримерите е тествана срещу *B. cereus* на тъмно и след осветяване с видима светлина. Резултатите показват силно нарастване на антимикробната активност на платовете, съдържащи наночастици, което се дължи на повишаване на концентрацията на реактивни кислородни видове, отговорни за унищожаването на бактериите, в резултат на синергичния ефект на 1,8-нафталимидните флуорофори от дендримерната молекула, а от друга страна на наночастиците.

Синтезирани са нови реактивоспособни производни 1,8-нафталамида, което позволява ковалентното им свързване към предварително модифициран с хлорацетилхлорид памучният плат. Влиянието на светлината върху антимикробната активност на изследваните съединения самостоятелно и нанесени върху памучен плат е проведено в течна среда срещу моделни бактерии *B. cereus* и *P. aeruginosa*. Резултатите показваха, че цвета и излъчваната флуоресценция на съединенията и платовете влияят върху инхибиране растежа на тестваните бактерии, като по-по-ефективно това е при тези, които поглъщат във видимата спектрална област, а Грам-положителните *B. cereus* са по-чувствителни в сравнение с Грам-отрицателните *P. Aeruginosa*. Антимикробният ефект е по-добре изразен при светлинно облъчване, отколкото на тъмно, като е наблюдавано почти пълно инхибиране на растежа в осветените проби.

#### 9.4. Текстилни материали с вирусоцидна активност (150, 157, 163, 169)

По време на пандемията Ковид-19 се засили интереса към антимикробния и антивирусен текстил. До момента се прилагат различни вещества с антимикробни свойства. За обработка на текстилните материали се използват различни синтетични вещества, но не по-малък интерес представляват тези с естествен произход, към които могат да се причислят антимикробните пептиди, които в природата са част от имунната защита на животни, насекоми и човека. Те са много по-малко податливи на развитие на микробна резистентност и могат да бъдат допълнително функционализирани. При ковалентното свързване на антимикробните пептиди към повърхността на текстилните материали „ефекта на отделяне“ на пептидите, от повърхността е минимален и по този начин се образува стабилна антимикробна повърхност. В тази връзка са получени и охарактеризирани три нови пептида, модифицирани с Родамин Б, които са приложени за багрение на памучен плат, модифициран с хлорацетил хлорид, с което е постигнато равномерното му и устойчиво оцветяване при пране. Новите хибридни пептидни съединения, производни на хеморфин-4 показваха вирусоциден ефект срещу човешки респираторен синцитиален вирус (HRSV-S2), но не и срещу човешки аденовирус серотип 5 (HAdV-5).

Нови N- и C-модифицирани пептидни аналози на VV-хеморфин-5 и VV-хеморфин-7 с различни аминокиселини (Cys, Glu, His), 1-адамантанкарбоксилна киселина и ниацин (никотинова киселина) чрез твърдофазен пептиден синтез-*Fmoc* са получени и с тях са

модифицирани памучни тъкани. Тяхната активност е изследвана в разтвор и върху текстилния материал срещу човешкия респираторен синцитиален вирус (HRSV-S2) и човешки аденовирус серотип 5 (HAdV-5), както и антимикробната им активност срещу *B. cereus* и *P. Aeruginosa*. Намерено е, че пептидите имат вирусоцидна активност само спрямо синцитиален вирус (HRSV-S2) и добра антибактериална активност срещу моделните бактерии *P. aeruginosa* и *B. cereus*, която нараства с увеличаване на концентрацията им.

Медни комплекси Cu(II) на хеморфиновите пептиди, са получени върху памучния плат по време на получаваеото им, което допринася за повишаване на ефективността на процеса. Установено е, че Cu(II) комплекси на пептидите имат вирусоцидна активност само спрямо синцитиален вирус (HRSV-S2).

Получени са композитни материали на базата на памучен плат, модифициран хитозан с бензалдехид и глутаровалдехид и с включени и *in situ* получени частици от цинков оксид при което се образува на равномерен хитозанов слой върху повърхността на плата. Модифицирането на хитозана с бензалдехид повишава хидрофобността на покритието спрямо покритието от хитозан, омережен само с глутаровалдехид, което води до подобрена антимикробна активност. Включването на ZnO частици в слоя също е причина за пълното инхибиране на растежа и на трите изследвани моделни щам (гъбичния щам *C. lipolytica*, бактериите *B. cereus* и *P. aeruginosa*). Материалът съдържащ модифицирания с алдехиди хитозан показва по-висока вирусоцидна активност срещу човешкия аденовирус серотип 5 (HAdV-5), отколкото срещу човешкия респираторен синцитиален вирус (HRSV-S2) след 60 минути контакт. Предполага се, че в този случай взаимодействието с вирусите не е само свързано с разрушаване на липидната обвивка, но и с промяна на протеиновата структура във вирусния капсид. Наличието на ZnO частици в хитозановия филм засилва вирусоцидна активност и срещу двата вида вируса - с обвивка и без обвивка. Резултатите показват, че подходът, използван при подготовката на новите композитни материали, има потенциал за постигане на добра микробиологична и дезинфекционна активност на текстилните материали.