

**БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ  
ИНСТИТУТ ПО ПОЛИМЕРИ**

---

**СЕЛИН ЕРДИНЧ КЮЧЮК-ХЮСЕИН**

**ВЛАКНА С АРХИТЕКТУРА "СЪРЦЕВИНА-  
ОБВИВКА" ОТ ПОЛИ(ЕТИЛЕНОВ ОКСИД),  
БИОРАЗГРАДИМ АЛИФАТЕН ПОЛИЕСТЕР И  
ПЧЕЛЕН ВОСЪК, ПОЛУЧЕНИ ЧРЕЗ  
ЕЛЕКТРООВЛАКНЯВАНЕ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд, представен за присъждане на  
образователната и научна степен „Доктор”**

**София, 2025**

**БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ  
ИНСТИТУТ ПО ПОЛИМЕРИ**

---

**СЕЛИН ЕРДИНЧ КЮЧЮК-ХЮСЕИН**

**ВЛАКНА С АРХИТЕКТУРА "СЪРЦЕВИНА-  
ОБВИВКА" ОТ ПОЛИ(ЕТИЛЕНОВ ОКСИД),  
БИОРАЗГРАДИМ АЛИФАТЕН ПОЛИЕСТЕР И  
ПЧЕЛЕН ВОСЪК, ПОЛУЧЕНИ ЧРЕЗ  
ЕЛЕКТРООВЛАКНЯВАНЕ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд, представен за присъждане на  
образователната и научна степен „Доктор”**

**Професионално направление: 4.2. Химически науки  
Научна специалност: Полимери и полимерни материали**

**Научни ръководители: доц. дн д-р Диляна Панева  
проф. дхн Илия Рашков,  
член-кореспондент на БАН**

**София, 2025**

Дисертационният труд е обсъден и допуснат до защита на заседание на Колоквиума на Института по полимери - БАН.

**Дисертационният труд е изложен на 148 страници, включва 70 фигури. Използвани са 123 литературни източника. Резултатите са публикувани в 5 научни статии и са докладвани на 5 научни форума.**

Защитата на дисертационния труд ще се състои на ..... от ..... ч. в заседателната зала на Института по полимери - БАН, на заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в канцеларията на Института по полимери - БАН; София, ул. "Акад. Г. Бончев", бл. 103В.

**Автор: Селин Ердинч Кючюк-Хюсеин**

**Заглавие: Вlakна с архитектура „сърцевина-обвивка“ от поли(етиленов оксид), биоразградим алифатен полиестер и пчелен восък, получени чрез електроовлакняване**

Изследванията, обект на дисертационния труд, са проведени в лаборатория „Биологично активни полимери“, Научно направление „Полимерни биоматериали“, Институт по полимери – БАН. Част от изследванията са проведени във връзка с изпълнението на договор КП-06-Н39/13/2019, финансиран от Фонд “Научни изследвания”. Част от резултатите са получени при използване на оборудване по договор Д01-322/2023 по проекта ИНФРАМАТ (част от Националната пътна карта за научна инфраструктура), подкрепен финансово от Министерството на образованието и науката на Република България.

Изследванията са част от дългогодишните системни изследвания на Лабораторията в областта на иновативните електроовлакнени микро- и нановлакнести материали с доказан потенциал за приложение в медицината и агрофармацията.

## **Благодарности**

*Изказвам своята благодарност на Ръководството на Института по полимери и на директора чл.-кор. проф. д.н. Петър Петров за предоставената възможност да бъда докторант на самостоятелна подготовка и за оказаното съдействие по време на целия период на обучение.*

*Благодаря на г-жа Нели Велинова за съдействието и коректността в организационните и административни въпроси, както и за готовността ѝ винаги да оказва помощ.*

*Изказвам своята дълбока признателност към чл.-кор. проф. д.х.н. Илия Рашков, който винаги беше на разположение и готов да помогне. Той беше мой истински ментор и вдъхновител. Изключителна благодарност дължа на доц. дн Диляна Панева, нейните насоки и ценни съвети ми помогнаха да преодолеем редица трудности в процеса на работа. Благодаря и на двамата за подкрепата и търпението през целия период на изследванията.*

*Сърдечно благодаря на проф. д.х.н. Невена Манолова за нейната възискателност и внимание към всеки детайл и за безценните напътствия, които допринесоха за качеството и завършеността на настоящата дисертация.*

*Изказвам своята най-искрена признателност на проф. Милена Игнатова за помощта, съдействието и споделения професионален опит.*

*Благодаря сърдечно на всички колеги от Лаборатория „Биологично активни полимери“ и от Института по полимери за тяхната подкрепа, съдействие и приятелско отношение.*

*Изказвам дълбока благодарност на: проф. д-р Даниела Карашанова (Институт по оптични материали и технологии, БАН), проф. д-р Рени Тошкова и доц. д-р Ани Георгиева (Институт по експериментална морфология, патология и антропология с музей, БАН), доц. д-р Надя Маркова (Институт по микробиология, БАН), доц. д-р Младен Найденов (Аграрен университет – Пловдив), за съдействието им при осъществяването на анализите, необходими за реализирането на настоящата дисертация.*

*Благодаря на моето семейство, което винаги е било до мен с любов, търпение и вяра в мен.*

*Тази дисертация посвещавам на моите колежки Албена Чернева (Институт по микробиология, БАН) и Йоанна Велева (Институт по полимери, БАН), чиято памет ще остане завинаги в сърцето ми.*

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>AO</b>                          | акридин оранж  |
| <b><i>B. amyloliquefaciens</i></b> | <i>Bacillus amyloliquefaciens</i>                    |
| <b><i>B. cereus</i></b>            | <i>Bacillus cereus</i>                               |
| <b>BJ</b>                          | нормални човешки фибробласти от кожа                 |
| <b><i>C. albicans</i></b>          | <i>Candida albicans</i>                              |
| <b>BW</b>                          | пчелен восък   |
| <b>CQ</b>                          | 5-хлоро-7-йодо-8-хидроксихинолин                     |
| <b>DMSO</b>                        | диметилсулфоксид                                     |
| <b>DSC</b>                         | диференциална сканираща калориметрия                 |
| <b><i>E. coli</i></b>              | <i>Escherichia coli</i>                              |
| <b>EtBr</b>                        | етидиев бромид                                       |
| <b><i>F. avenaceum</i></b>         | <i>Fusarium avenaceum</i>                            |
| <b><i>F. graminearum</i></b>       | <i>Fusarium graminearum</i>                          |
| <b>FTIR</b>                        | инфрачервена спектроскопия с преобразование на Фурие |
| <b>HeLa</b>                        | клетки цервикален аденокарцином                      |
| <b>NQ</b>                          | 5-нитро-8-хидроксихинолин                            |
| <b><i>P. aeruginosa</i></b>        | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                        |
| <b><i>P. chlororaphis</i></b>      | <i>Pseudomonas chlororaphis</i>                      |
| <b><i>P. corrugata</i></b>         | <i>Pseudomonas corrugata</i>                         |
| <b>PBS</b>                         | полибутиленсукцинат                                  |
| <b>PCL</b>                         | поли(ε-капролактон)                                  |
| <b>PEO</b>                         | поли(етиленов оксид)                                 |
| <b>PEO600k</b>                     | PEO с молна маса 600 000 g/mol                       |
| <b>PEO100k</b>                     | PEO с молна маса 100 000 g/mol                       |
| <b>PLA</b>                         | полилактид   |
| <b>PLA259k</b>                     | PLA с молна маса 259 000 g/mol                       |
| <b>PLA911k</b>                     | PLA с молна маса 911 000 g/mol                       |
| <b>PHB</b>                         | поли(3-хидроксибутират)                              |
| <b>PLAGA</b>                       | поли(D,L-лактид-съ-гликолид)                         |
| <b>PLDLA</b>                       | поли(L-лактид-съ-D,L-лактид)                         |
| <b><i>S. aureus</i></b>            | <i>Staphylococcus aureus</i>                         |
| <b>SEM</b>                         | сканираща електронна микроскопия                     |
| <b>SH-4</b>                        | човешки меланомни клетки                             |
| <b><i>T. asperellum</i></b>        | <i>Trichoderma asperellum</i>                        |
| <b>TGA</b>                         | термогравиметричен анализ                            |
| <b>TEM</b>                         | трансмисионна електронна микроскопия                 |
| <b>THF</b>                         | тетрахидрофуран                                      |
| <b>XPS</b>                         | рентгенова фотоелектронна спектроскопия              |
| <b>XRD</b>                         | рентгеноструктурен анализ                            |
| <b>ZnO</b>                         | повърхностно немодифициран цинков оксид              |
| <b>ZnO(Si)</b>                     | цинков оксид със силанизирана повърхност             |

Трудовете на докторанта са посочени в средни скоби като горен индекс към всяка глава. Номерата на означенията съответстват на номерацията в списъка с публикациите и научните съобщения на докторанта, приложен в края на дисертацията. За да се избегнат грешки и пропуски, фигурите са взети такива каквито са в оригиналните публикации.

**[П №]** - посочва публикацията на докторанта;

**[ПС №]** - посочва научно съобщение под формата на постерно съобщение с участието на докторанта;

**[УС №]** – посочва научно съобщение под формата на устно съобщение с участието на докторанта.

**Номерацията на разделите и фигурите в автореферата съответства на тази в дисертационната работа.**

## I. УВОД

В контекста на съвременните глобални предизвикателства, свързани със здравеопазването, околната среда и устойчивото развитие, нараства необходимостта от разработване на иновативни материали с висока биосъвместимост, контролирана биоразградимост и способност за прецизно освобождаване на биологично активни вещества (БАВ). Един от най-перспективните подходи в тази насока е използването на влакнести материали, които притежават уникални морфологични характеристики, висока специфична повърхност и възможност за структурна модификация.

За създаването на такъв тип микро- и нановлакнести материали се прилагат т.нар. електрохидродинамични методи за получаване. Същите като с висока степен на иновативност и възможности за получаване на широка гама от материали могат да произвеждат както микро- и нановлакнести материали, така и микро- и наночастици. Първият тип методи се обозначават като електроовлажняване (electrospinning); вторият тип методи се обозначават като електроразпръскване (electrospraying). Тези два типа методи могат да бъдат комбинирани, при което се разкриват възможностите за получаване на влакнести материали „декорирани“ с микро- или нано-частици. Трябва да отбележим, че възможностите за електроовлажняване на полимери и полимерни разтвори, суспензии и емулсии, са изключително разнообразни. Полимерите, в голямото си многообразие, могат да бъдат приведени в стопилка и електроовлажнени. Тези изследвания до голяма степен са ограничени от риска от протичане на реакции на деструкция при по-високи температури. Обратно – електроовлажняването из разтвор, емулсия или суспензия може да бъде осъществено при много меки условия и разкрива възможност за използването на по-щадящи околната среда разтворителни системи. Използването на електроовлажняване из разтвор, емулсия или суспензия дава широки възможности за включване на различни по състав и действие биологично активни ниско- и високомолекулни добавки. Използвайки допълнителни инженерни решения и използвайки многодюзови системи за електроовлажняване бихме могли да повишим скоростта на процеса (каквото в случая на електроовлажняване в

центробежно поле). При спазване на определени експериментални условия – концентрация на предилните разтвори, наличие на стабилизатори на суспензиите и емулсиите, както и скоростта им на изтичане от дюзите и др. е възможно получаването на влакна с различна морфология – от гладки цилиндрични бездефектни влакна до влакна с дефекти тип „сфера“ или „вретено“. Що се отнася до получаването на влакна с по-сложна вътрешна архитектура като влакна тип „сърцевина-обвивка“ са известни дюзи тип „тръба в тръба“, които позволяват да се получават влакна „сърцевина-обвивка“. Такова електровлакняване се нарича коаксиално. В последните години се правят успешни опити този тип много ценни структури да бъдат получени посредством електроовлакняване на емулсии с проста дюза. Прегледът на научната периодика за последните години показва известни ограничения при електроовлакняването на емулсии, тъй като за стабилизирането им често са необходими нежелани и екологично вредни добавки. В литературата не бяха открити съобщения за получаване на влакна сърцевина-две обвивки. Нашата хипотеза беше, че това би могло да бъде постигнато при правилен подбор на някои биологично поносими и биологично разградими полимери с оптимална молекулна маса и пчелен восък.

Влакната с архитектура тип „сърцевина–обвивка“ предлагат ново ниво на функционалност, тъй като позволяват пространствено разделение на компонентите с различна химична и биологична роля – например: хидрофилна сърцевина, способна да инкорпорира и освобождава БАВ, и хидрофобна обвивка, която контролира кинетиката на освобождаване, предпазва от влага и осигурява бариерна защита. Досегашните методи за получаване на такива влакна – най-често чрез коаксиално електроовлакняване – изискват специализирана апаратура и висока сложност на настройките. Те обаче рядко включват природни компоненти и рядко се основават на хомогенни разтвори.

Представеният в дисертационния труд подход залага на използване на хомогенни разтвори, съдържащи РЕО (полиетиленоксид), биоразградим алифатен полиестер (PLA, PCL, PBS, PLAGA, PHB) и пчелен восък (BW) – като изцяло нов способ за създаване на влакна със самоорганизирана архитектура от тип „сърцевина–обвивка“ без необходимост от коаксиална дюза.

Интегрирането на биологично активни вещества като 5-нитро-8-хидроксихинолин (NQ) и 5-хлоро-7-йодо-8-хидроксихинолин (CQ) позволява директно приложение на тези влакна в области като фармацевтични форми с удължено освобождаване, превързочни средства с антибактериален и противораков ефект, както и потенциални системи за таргетна терапия.

Допълнително, включването на пчелен восък, природен компонент с изразени антиоксидантни и бариерни свойства, придава на влакната уникален профил: хидрофобна повърхност с устойчива морфология дори при контакт с вода, което е нетипично за системи, съдържащи PEO.

Именно тази тройна комбинация от синтетичен, биоразградим и природен компонент, съчетана със самоорганизация по време на електроовлакняване, води до фундаментален научен принос, като разкрива нов път за получаване на многофункционални влакна, приложими в интердисциплинарни сфери – от онкологията до екологичните материали.

## **II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННАТА РАБОТА**

**Целта** на дисертационния труд е да се намерят подходящи условия за получаване на композитни влакна с архитектура сърцевина-обвивка(и) чрез електроовлакняване на хомогенни разтвори на PEO/BW или PEO/полиестер/BW без използване на допълнително устройство за коаксиално електроовлакняване. Изследване на възможността тези материали да служат като носители на моделни биологично активни агенти с цел получаване на нов нетъкан текстил с антибактериална, противогъбична и противоракова активност.

**За осъществяването на целта беше необходимо изпълняването на следните задачи:**

1. Да се получат влакна с архитектура сърцевина-обвивка от PEO/BW чрез електроовлакняване на хомогенни разтвори на партньорите.
2. Да се получат влакна с архитектура сърцевина-двойна обвивка от PEO/PLA/BW чрез електроовлакняване на хомогенни разтвори на партньорите.
3. Да се докаже валидността на предложения подход за получаване на влакна с архитектура „сърцевина-двойна обвивка“ чрез заместване на PLA с друг

биоразградим алифатен полиестер, като PCL, PLAGA, PBS и PHB. Да се изследва влиянието на отношението на молните маси на PEO и на полиестера върху състава на сърцевината, на вътрешната и на външната обвивка на влакната.

4. Да се оцени антибактериалната, противогъбичната и противораковата активност на новите влакнести материали с включен NQ или CQ.

### III. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

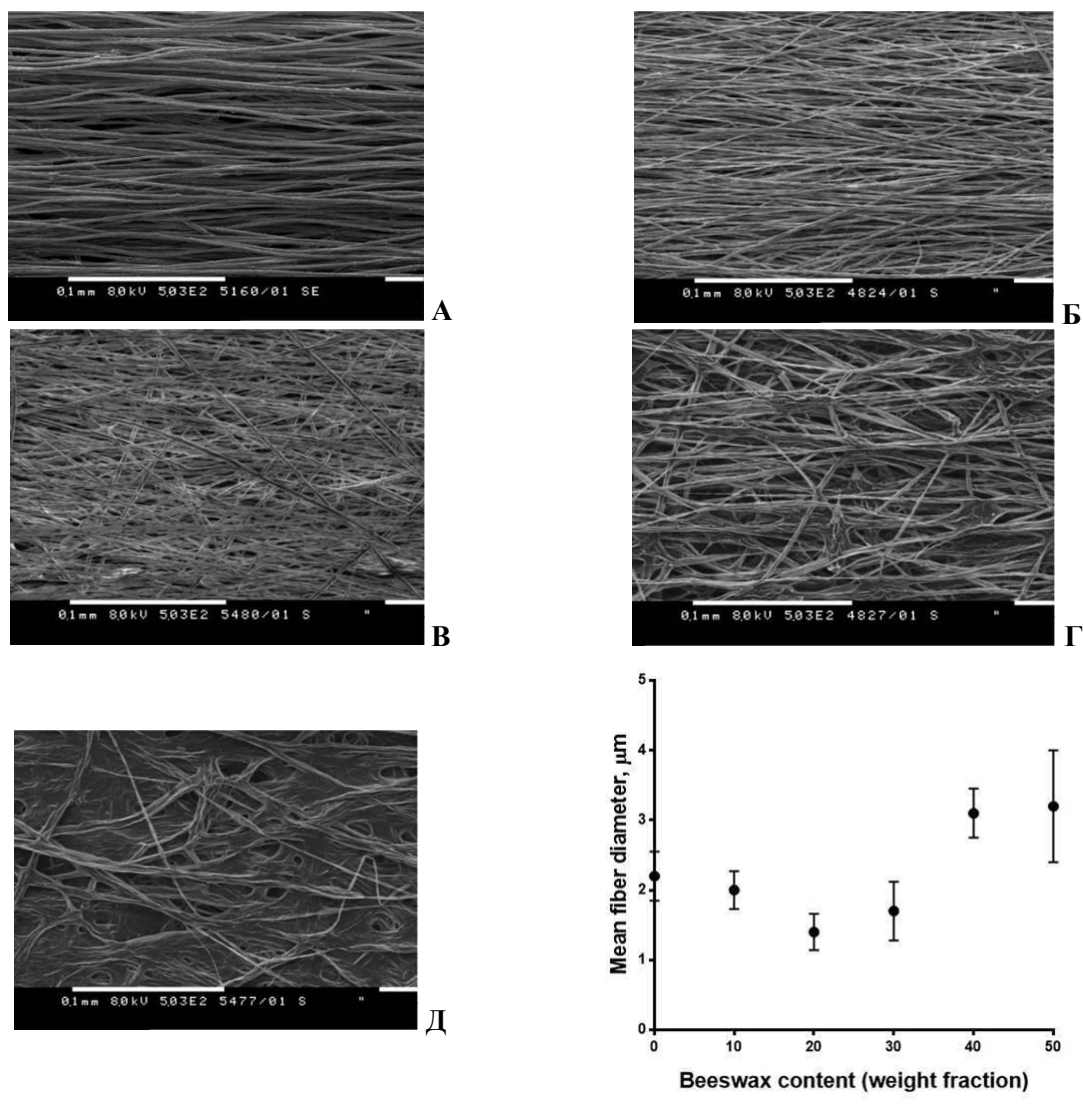
#### Глава 1. Влакна с архитектура „сърцевина-обвивка“ от PEO и BW, получени чрез електроовлажняване на хомогенни разтвори на партньорите.<sup>[П1], [УС1,УС2, УС3], [ПС1,ПС2]</sup>

За първи път са получени композитни влакнести материали от PEO и BW чрез електроовлажняване на хомогенни разтвори на партньорите в общия им разтворител хлороформ. Получените влакна от PEO/BW са с архитектура „сърцевина-обвивка“, както беше установено от стойностите на контактния ъгъл на омокрянето им спрямо вода, от резултатите за елементния състав на повърхността и от проведеното избирателно екстрахиране на PEO и BW, съответно във вода и в хексан. В допълнение, структурата тип „сърцевина-обвивка“ беше доказана и чрез ТЕМ. Показано беше, че поради добрата разтворимост на моделното лекарство вещество NQ в хлороформ то може да бъде включено на един етап във влакнести материали от PEO/BW чрез електроовлажняване, като получените влакна също са с архитектура „сърцевина-обвивка“.

#### **1.1. Композитни влакнести материали от PEO/BW, получени при различни тегловни отношения между партньорите**

Получени бяха композитни влакнести материали от двойката PEO/BW чрез електроовлажняване на техни разтвори в хлороформ при тегловни отношения PEO/BW = 90/10, 80/20, 70/30, 60/40 и 50/50. По-нататък, съответните матове са означени като: PEO(80)/BW(20), PEO(70)/BW(30), PEO(60)/BW(40) и PEO(50)/BW(50). SEM микрографии на съответните влакнести материали са представени на **Фигура Г1-1**. Както се вижда при съдържание на BW до 30 мас.%, влакната са цилиндрични и бездефектни. При тегловно отношение PEO(60)/BW(40) (**Фигура Г1-1Г**) се наблюдават освен цилиндрични влакна и участъци, при които има слепване на влакната. Тенденцията към слепване на влакната е още по-ясно изразена при матове от PEO(50)/BW(50) (**Фигура Г1-1Д**). На **Фигура Г1-1Е** е представена зависимостта на средния диаметър на влакна от PEO/BW от съдържанието на BW. С най-ниски стойности на средните диаметри на влакната се характеризират матовете, получени при тегловно отношение PEO(80)/BW(20) и PEO(70)/BW(30).

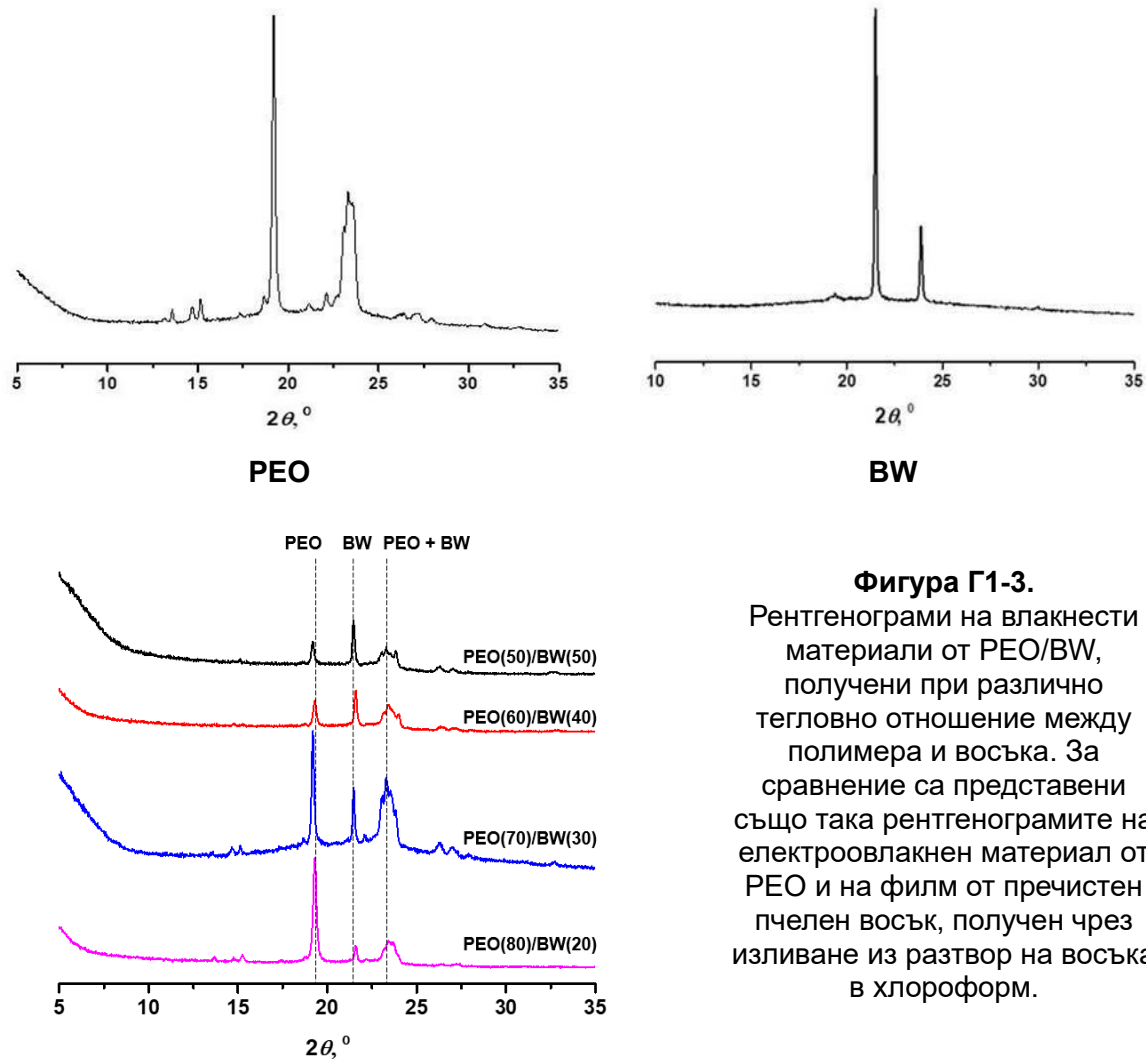
Термичните отнасяния на новите влакнести материали бяха изследвани чрез DSC. Присъствието на восък води до уширяване на пика на стапяне на РЕО при около 65 °С (Фигура Г1-2 в дисертацията).



**Фигура Г1-1.** SEM микрографии на влакнести материали от РЕО/BW, получени при тегловно отношение РЕО(90)/BW(10) (А), РЕО(80)/BW(20) (Б), РЕО(70)/BW(30) (В), РЕО(60)/BW(40) (Г) и РЕО(50)/BW(50) (Д). Увеличение: × 500. Зависимост на средния диаметър на влакната от РЕО/BW от съдържанието на восъка в предилния разтвор (Е).

Оценени бяха и аморфно/кристалните отнасяния на влакнестите материали, като за целта те бяха изследвани чрез рентгеноструктурен анализ (XRD). В матовете присъстват кристални фази както от полимера, така и от восъка (Фигура Г1-3 в дисертацията). С повишаване на съдържанието на BW в състава на матовете от

PEO/BW интензитетът на дифракциите при  $19.2^\circ$  и  $23.3^\circ$ , характерни за кристална фаза от PEO, намалява, а този на дифракцията при  $21^\circ$ , характерна за кристална фаза от BW, нараства.

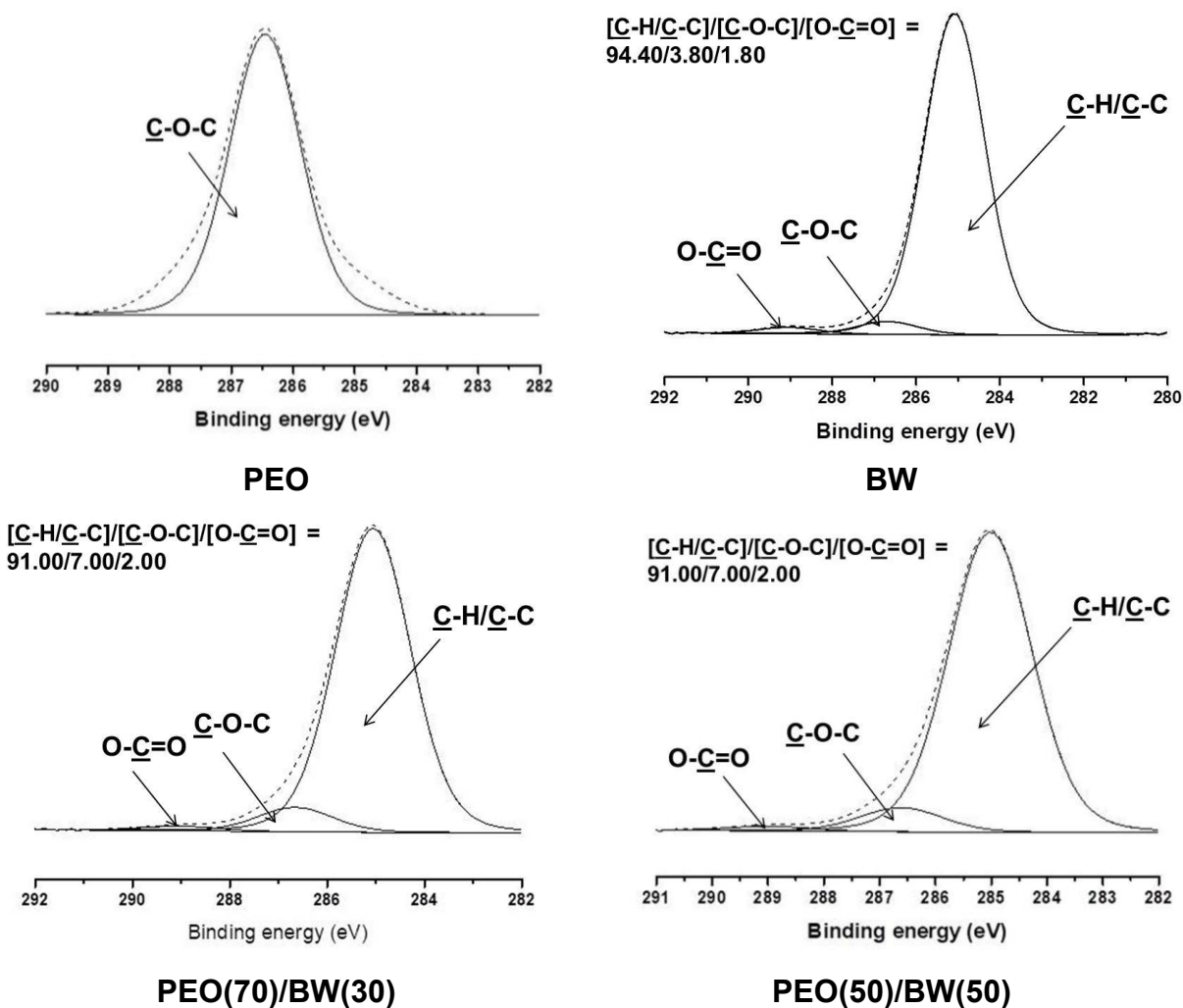


**Фигура Г1-3.**

Рентгенограми на влакнести материали от PEO/BW, получени при различно теглово отношение между полимера и восъка. За сравнение са представени също така рентгенограмите на електроовлакнен материал от PEO и на филм от пречистен пчелен восък, получен чрез изливане из разтвор на восъка в хлороформ.

Изследвано беше влиянието на включването на BW върху хидрофилно/хидрофобните отношения на повърхността на електроовлакнените материали от PEO/BW чрез определяне на контактния ъгъл на омокрянето им спрямо вода. Установено беше, че за разлика от мат от PEO, който е хидрофилен, влакнестите материали от PEO/BW са хидрофобни (контактен ъгъл на омокряне над  $100^\circ$ ). Обяснение за настъпилата хидрофобизация на повърхността на влакнести материали от PEO и изненадващо високата стойност на ъгъла на омокряне спрямо

вода потърсихме в химичния състав на повърхността на тези матове. Последният беше оценен количествено чрез XPS. В детайлния C1s спектър на влакнест материал от PEO се регистрира само един пик при 286.45 eV, характерен за въглероден атом, участващ в етерна връзка от макромолекулата на полимера (Фигура Г1-5).

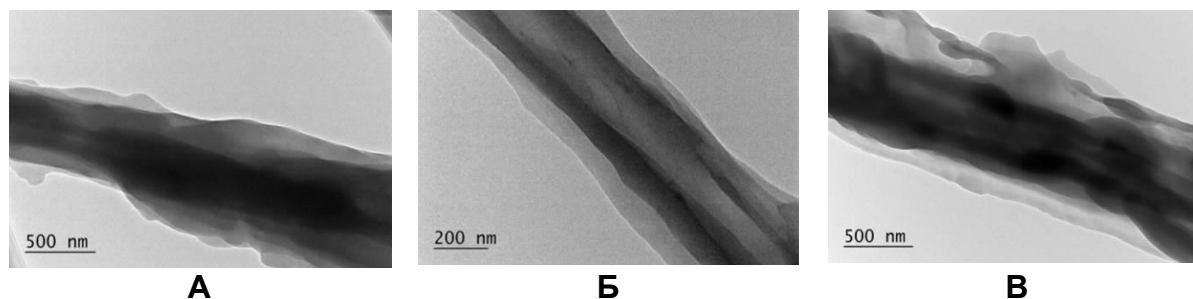


**Фигура Г1-5.** Детайлни C 1s спектри на мат от PEO и на BW, както и на матове от PEO(70)/BW(30) и PEO(50)/BW(50).

Детайлният C1s спектър на BW е по-сложен, като в него се регистрират три пика, съответно при 285.08, 286.68 и 289.05 eV, характерни за въглероден атом, участващ съответно в C-C/C-H, етерна и карбонилна група. Както се вижда от **Фигура Г1-5**, в C1s спектрите на матовете от PEO/BW по подобие на детайлния C1s спектър на восъка се наблюдават отново три пика, характерни за въглероден атом,

участващ съответно в  $\underline{C}$ - $\underline{C}/\underline{C}$ -H, етерна и карбонилна група. Интересно е да се отбележи, че определеното отношение между трите вида въглеродни атома  $[\underline{C}$ -H/ $\underline{C}$ -C]/ $[\underline{C}$ -O-C]/[O- $\underline{C}$ =O] = 91.00/7.00/2.00 при матове от PEO/BW е близко до това на BW (Фигура Г1-5). Това е допълнително доказателство, че на повърхността на тези влакна има восък.

Резултатите от анализите, проведени чрез TEM на електроовлакнените материали от PEO/BW, доказват, че влакната имат структура „сърцевина-обвивка“, като сърцевината е изградена от PEO, а обвивката от BW (Фигура Г1-6).



**Фигура Г1-6.** TEM микрографии на единично влакно от PEO(80)/BW(20) (А), PEO(70)/BW(30) (Б), и PEO(60)/BW(40) (В). Увеличение:  $\times 10\,000$  (А и В) или  $\times 20\,000$  (Б).

## **1.2. Електроовлакнени композитни влакнести материали от PEO/BW с включен NQ**

5-нитро-8-хидроксихинолинът (NQ) беше включен в системата за електроовлакняване като моделно биологично активно вещество поради антимикробните и противоракови свойства, които притежава. Определената ефективност на натоварване на NQ в матовете е  $98 \pm 1,0\%$ . От проведените анализи чрез SEM беше установено, че присъствието на NQ в предилния разтвор не води до съществена промяна в стойността на средния диаметър на получаващите се влакна, но е причина за появата на тънки влакнести разклонения по дължината на основните влакна, които намаляват с повишаване на съдържанието на BW (Фигура Г1-7 в дисертацията). XRD анализите показват, че NQ е в аморфно състояние във влакнести материали с високо съдържание на PEO (PEO(80)/BW(20)/NQ) и в кристално състояние във влакнести материали с по-високо съдържание на BW (PEO(60)/BW(40)/NQ) (Фигура Г1-8 в дисертацията). На повърхността на влакнестите материали от PEO(70)/BW(30)/NQ и от PEO(60)/BW(40)/NQ има NQ,

доказателство за което са снетите чрез XPS детайлни N1s спектри за азотни атоми (**Фигура Г1-9** в дисертацията).

Поради хидрофобните отнасяния на повърхността на електроовлакнените материали и присъствието на запълнени с въздух празнини в тяхната структура те не потъват при поставянето им във водна среда, а остават на повърхността ѝ. Това затруднява получаването на достоверни резултати при изследването на освобождаването на лекарственото вещество. Затова конструирахме специална клетка, която позволява изследваният влакнест материал да бъде изцяло потопен във водната среда (**Фигура ОЧ-2** в дисертацията). Количеството отделен NQ във времето не зависи съществено от тегловното отношение между PEO и BW (**Фигура Г1-10** в дисертацията). Определихме загубите на тегло на матовете след престоя им в буферен разтвор (pH 7.4 и йонна сила 0.1). Резултатите показват, че след 24-часовия престой на матовете във водната среда PEO и NQ са се разтворили и са напуснали влакнестата структура на матовете. При наблюдаване чрез SEM на фрагментите, получени след 24-часов престой на мат от PEO(80)/BW(20)/NQ в буферен разтвор, се установи, че те са изградени от структури, които наподобяват срязано по дължината си влакно, което ни даде основание да предположим, че те представляват обвивка от BW, която е нарушила структурата си вследствие на набъбването и разтварянето на сърцевината от PEO.

С цел допълнително да докажем структурата „сърцевина-обвивка“ проведохме и екстрахиране с хексан като разтворител, който не разтваря PEO и NQ, а разтваря много добре BW. Установихме, че след 24 часа престой на влакнестите материали в хексан матовете не се фрагментират и след сушене, не са чупливи и запазват гъвкавостта си, което е указание, че са изградени от PEO. В допълнение, екстракцията с хексан доведе до намаляване на средния диаметър на влакната, което отдаваме на разтварянето на восъка. След престоя на матовете в хексан и след сушенето им на въздух при стайна температура, ги потопихме в дестилирана вода. Наблюдава се бързо разтваряне на мата, което е указание, че след престоя си в хексан цялото количество от BW се е екстрахирано от матовете от PEO/BW/NQ. Това допълнително доказва наличието на структура със сърцевина от PEO и обвивка от BW (**Схема Г1-2** в дисертацията).

Предложен е оригинален подход за получаване на влакна с архитектура „сърцевина-обвивка“ от PEO/BW и PEO/BW/NQ, изградени от сърцевина от PEO и от обвивка от BW, чрез електроовлажняване на хомогенни разтвори на партньорите без използване на допълнително устройство за коаксиално електроовлажняване. Това е отдадено на самоорганизиране на молекулите на BW на повърхността на влакната по време на процеса на електроовлажняване, задвижвано от несъвместимост между PEO и BW, както и от хидрофобността на въздуха. В допълнение, роля играе и разликата в молната маса на PEO и молекулните тегла на ingredientите на BW. BW като смес от вещества с по-ниска молекулно тегло в сравнение с молната маса на PEO се характеризира с по-голяма подвижност в процеса на формоване на влакното чрез електроовлажняване и образува, съответно, обвивката на влакното, а PEO е отговорен за образуване на сърцевината на влакното. Получените нови влакнести материали представляват интерес като носители на биологично активни вещества.

## **Глава 2. Влакна с архитектура „сърцевина-двойна обвивка“ от PEO, PLA и BW, получени чрез електроовлажняване на хомогенни разтвори на партньорите.<sup>[П2], [УС2], [ПС2]</sup>**

На следващ етап от изследванията към предилния разтвор от PEO с молна маса 600 000 g/mol и BW беше добавен биосъвместимият и биоразградим алифатен полиестер поли(L-лактид) (PLA), подбран с молна маса от 259 000 g/mol - по-ниска от тази на PEO и по-висока от тази на компонентите в BW. Целта беше да се проучи влиянието на PLA върху архитектурата на влакната. За първи път бяха получени композитни влакна от PEO/PLA/BW със структура „сърцевина-двойна обвивка“ чрез еднодюзово електроовлажняване. Структурата е доказана чрез TEM, XPS и селективно екстрахиране с подходящ разтворител. Установено е, че влакната са изградени от сърцевина от PEO, вътрешна обвивка от PLA и външна обвивка от BW. Матове от тези влакна демонстрират значително подобрени механични свойства в сравнение с матове от PEO, PLA или от PEO/BW. Това е първото съобщение за получаване на композитни влакна с архитектура „сърцевина-двойна обвивка“ чрез електроовлажняване на хомогенни разтвори на партньорите при използване на едноканална дюза. Успешно е включено моделно лекарствено вещество NQ в

предилния разтвор, което е указание, че матове могат да се използват като носители на биологично активни вещества.

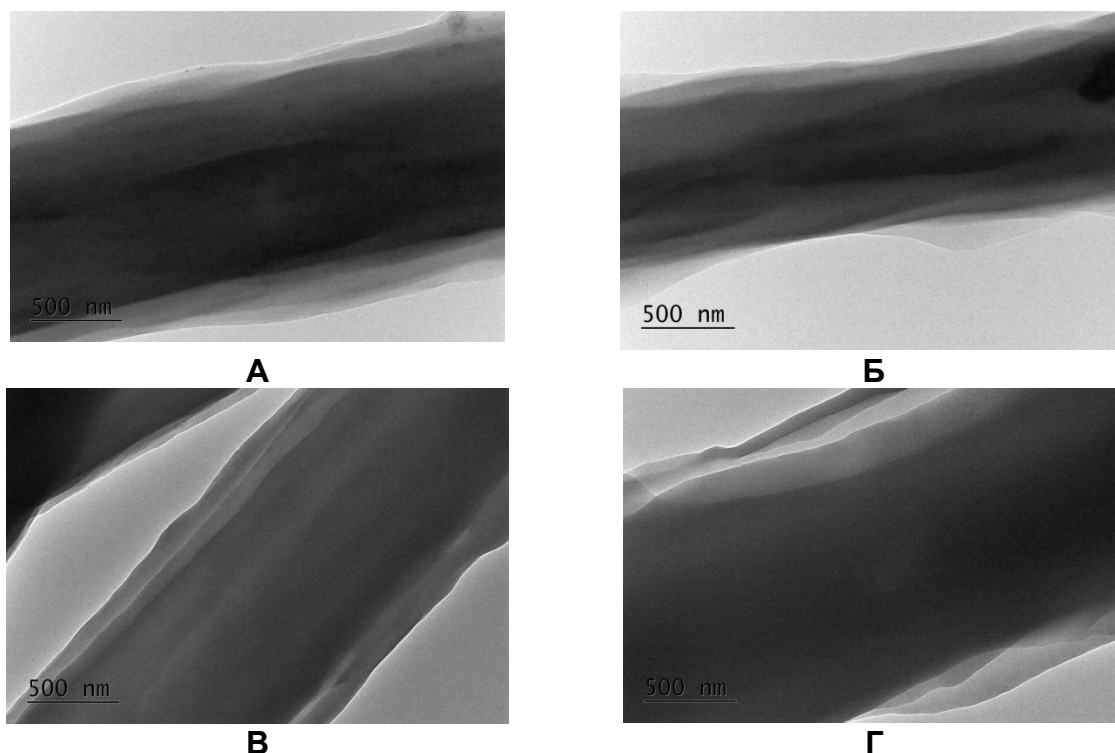
### **2.1. Композитни влакнести материали от PEO/PLA/BW, получени при различни тегловни отношения между партньорите**

Получени са влакнести материали от PEO/PLA/BW при тегловни отношения PEO/PLA/BW = 80/10/10, 70/15/15, 60/20/20 и 50/25/25 и при използване на хлороформ като общ разтворител. По-нататък, съответните матове са означени като: PEO(80)/PLA(10)/BW(10), PEO(70)/PLA(15)/BW(15), PEO(60)/PLA(20)/BW(20) и PEO(50)/PLA(25)/BW(25) (SEM микрографии и средните диаметри на получените влакна са представени, съответно на **Фигура Г2-1** и **Фигура Г2-2** в дисертацията). Установено беше, че влакнестите материали от PEO(80)/PLA(10)/BW(10) са хидрофобни с контактен ъгъл на омокряне спрямо вода  $101 \pm 8.85^\circ$ . По-нататъшното повишаване на съдържанието на PLA и на BW не води до съществено повишаване на контактния ъгъл на омокряне (около  $118^\circ$ ). Като заключение, присъствието на хидрофобните PLA и BW в разтворите, подложени на електроовлажняване, води до придаването на хидрофобност на повърхността на матовете от серията PEO/PLA/BW.

На **Фигура Г2-3** са представени TEM микрографии на получените нови влакнести материали. Както се вижда, те са със структура „сърцевина-двойна обвивка“, като сърцевината е изградена от PEO ( $\bar{M}_n = 600\,000$  g/mol), вътрешна обвивка от PLA ( $\bar{M}_w = 259\,000$  g/mol) и външна обвивка от BW. При използване на снетите TEM микрографии изчислихме площите на сегменти от сърцевината и от двете обвивки, както и отношението на площта на обвивките към площта на сърцевината (**Таблица Г2-1** в дисертацията). Установено беше, че с увеличаването на съдържанието на PLA и BW отношението обвивки/сърцевина нараства от 0.24 до 0.63, което показва, че увеличаването на количеството на PLA и BW води до получаване на влакна с по-дебели обвивки.

С цел да се докаже архитектурата на влакната от PEO/PLA/BW проведохме изборително екстрахиране на BW в хексан и на PEO във вода. Определена беше загубата на тегло на матовете след 24-часов престой в хексан, като тя беше сравнена с теоретичната загуба на тегло, изчислена при правене на допускането, че цялото количество BW се е екстрахирано от матовете в хексана (**Фигура Г2-4** в

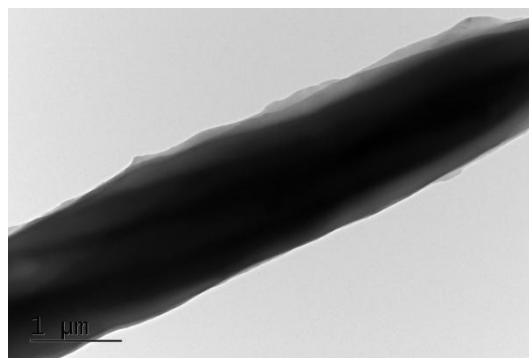
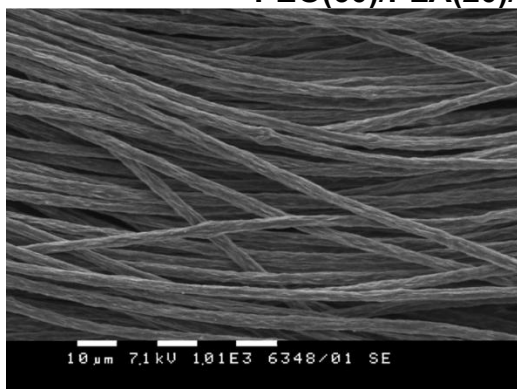
дисертацията). Установено беше, че опитно определената загуба на тегло е равна на теоретичната, което е указание, че 24-часовият престой на матовете в хексан е достатъчен за почти пълното екстрахиране на BW от влакнестите материали.



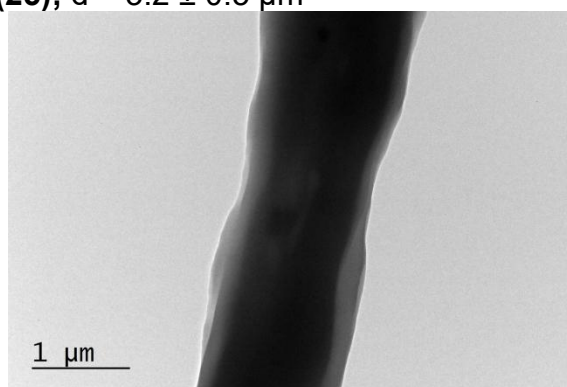
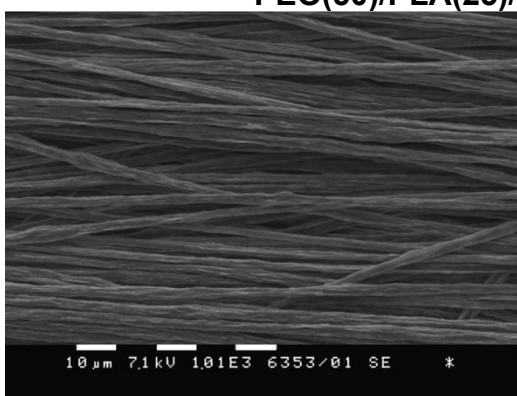
**Фигура Г2-3.** TEM микрографии на влакно от PEO(80)/PLA(10)/BW(10) (А), PEO(70)/PLA(15)/BW(15) (Б), PEO(60)/PLA(20)/BW(20) (В) и PEO(50)/PLA(25)/BW(25) (Г); увеличение:  $\times 10\,000$ .

Проведените SEM анализи показаха, че средният диаметър на влакната от матове от PEO(60)/PLA(20)/BW(20) или PEO(50)/PLA(25)/BW(25) след 24-часовия им престой в хексан се изменя незначително (**Фигура Г2-5**). TEM микрографиите на единични влакна показаха, че след екстракцията с хексан влакната се състоят от сърцевина и от една обвивка. Определено беше и отношението на площта на обвивките към площта на сърцевината като установихме, че то е по-малко от това определено при изходните влакна (**Таблица Г2-1** в дисертацията). Допълнително доказателство, че влакната са изградени от сърцевина от PEO и от една обвивка от PLA намерихме при определяне на контактния ъгъл на омокряне спрямо вода на обработените с хексан матове. Установено беше, че те остават хидрофобни с контактен ъгъл на омокряне спрямо вода около  $109 \pm 7^\circ$ .

**PEO(60)/PLA(20)/BW(20);  $d = 2.3 \pm 0.4 \mu\text{m}$**



**PEO(50)/PLA(25)/BW(25);  $d = 3.2 \pm 0.5 \mu\text{m}$**



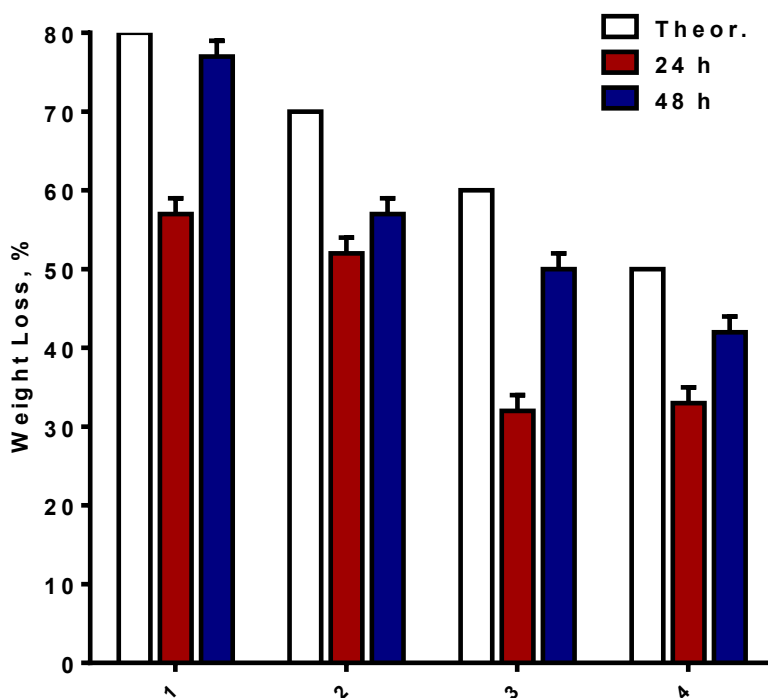
**Фигура Г2-5.** СЕМ микрографии на матове и TEM микрографии на единични влакна от матове от PEO(60)/PLA(20)/BW(20) или PEO(50)/PLA(25)/BW(25) след 24-часовия им престой в хексан.

На следващ етап обработени матове от PEO(60)/PLA(20)/BW(20) с хексан бяха потопени за 48 часа в дестилирана вода. Установено беше, че поради набъбването и напускането на PEO от влакната престоят на мата в дестилирана вода води до слепване на влакната (**Фигура Г2-6А** в дисертацията).

Съпоставихме FTIR -спектрите на пелети от BW, на мат от PLA, на мат от PEO и на мат от PEO(60)/PLA(20)/BW(20) преди и след екстракция с хексан (24 h) или след последователна обработка с хексан (24 часа) и вода (48 часа). (**Фигура Г2-7** в дисертацията). Установено беше, че екстракцията с хексан е довела до разтваряне на BW от матовете от PEO(60)/PLA(20)/BW(20), указание за което е отсъствието на характеристични ивици за метиловите и метиленовите групи в интервала  $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$  на вощка, както и отсъствието на рамо при  $1735\text{ cm}^{-1}$  за карбонилна група от карбоксилната група на висшите мастни киселини. Последващата екстракция с вода

води до отстраняване и на PEO, указание за което е отсъствието на характеристични ивици за CH<sub>2</sub> групите на PEO в областта 3000-2800 cm<sup>-1</sup>.

Определихме и загубата на тегло на влакнестите материали от серията PEO/PLA/BW след контакт с дестилирана вода в зависимост от времето на престой на матовете във вода, съответно за 24 и 48 часа (**Фигура Г2-8**).



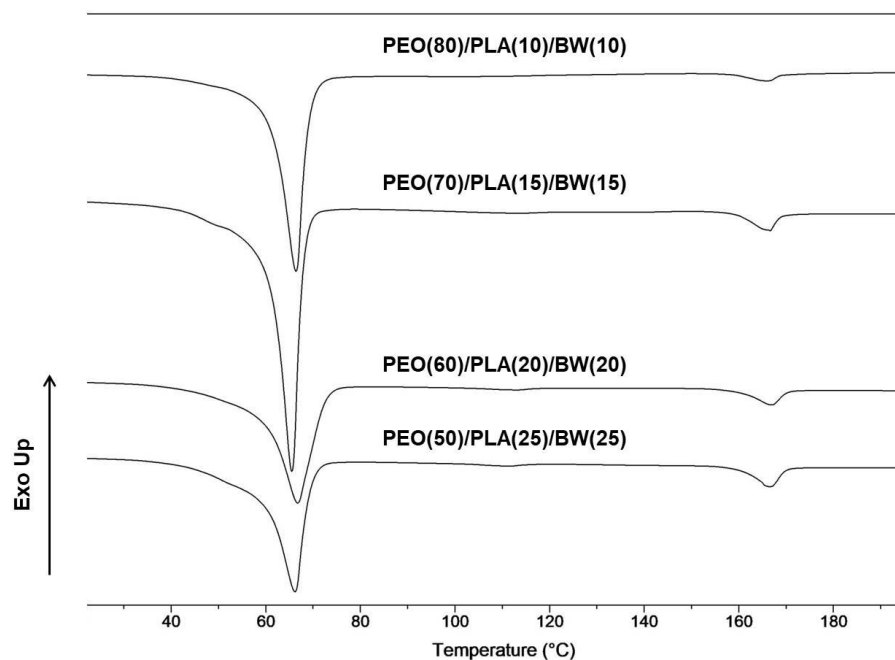
**Фигура Г2-8.** Зависимост на загубата на тегло на матове от серията PEO/PLA/BW, получени при тегловно отношение: PEO(80)/PLA(10)/BW(10) (1), PEO(70)/PLA(15)/BW(15) (2), PEO(60)/PLA(20)/BW(20) (3) и PEO(50)/PLA(25)/BW(25) (4); от състава на влакнестите материали след 24- и 48-часов престой в дестилирана вода. За сравнение е представена и теоретичната загуба на тегло, изчислена като е направено допускането, че цялото количество PEO се е екстрахирано от съответните матове след престоя им във вода.

Установено беше, че 24-часовият престой на влакната във вода не е достатъчен за пълното екстрахиране на PEO. За сравнение, при матове от PEO/BW, разгледани в Глава 1, беше установено гравиметрично, че цялото количество PEO напуска влакнестите материали след 24-часов престой във водна среда. Това е доказателство, че присъствието на втора, вътрешна обвивка от PLA при влакната от серията PEO/PLA/BW води до забавяне на извличането на PEO от сърцевината на влакната. Опитно определената загуба на тегло на матовете от PEO/PLA/BW

доближава теоретичната след 48-часов престой на влакнестите материали в дестилирана вода, т.е. за този период от време почти цялото количество PEO се е отделило във водната среда.

Оценихме химичния състав на повърхността на влакнести материали от PEO/PLA/BW чрез XPS. Установено беше, че съставът на повърхността на влакнестите материали от PEO/PLA/BW е близък до състава на BW (**Фигура Г2-10** в дисертацията). Това доведе до заключението, че най-външната обвивка на влакната тип „сърцевина-двойна обвивка“ е изградена от BW.

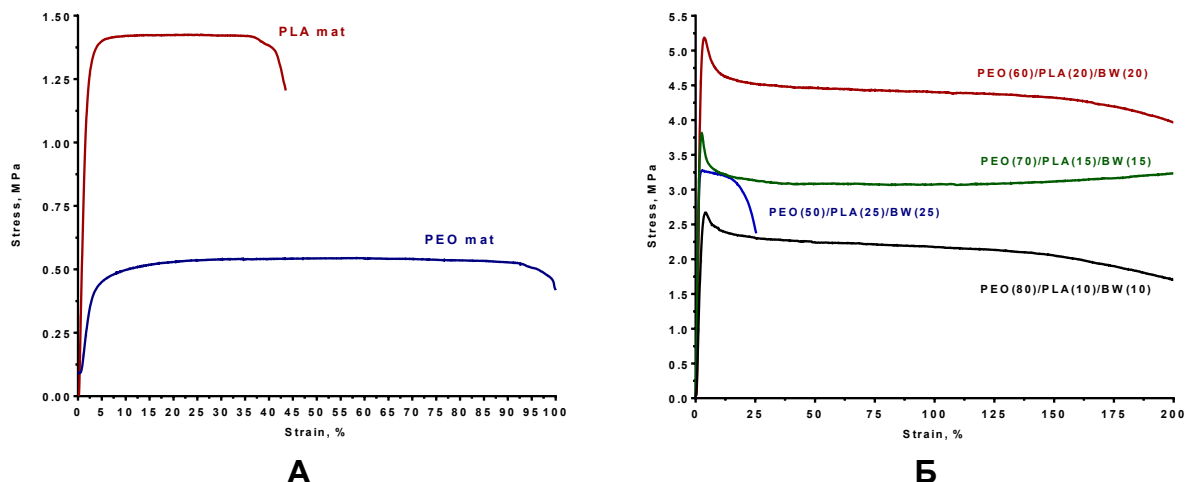
Термичните характеристики на влакнестите материали от PEO/PLA/BW бяха оценени чрез DSC. В DSC термограмите се наблюдават два пика на стапяне при около 65 °C и 166 °C (**Фигура Г2-11**). Първият пик се отдава на стапяне на PEO и на BW. Стапянето им в близък температурен интервал затруднява разграничаването им. Вторият пик при 166 °C се дължи на стапянето на PLA в композитните влакнести материали.



**Фигура Г2-11.** ДСК термограми (първи пасаж) на влакнести материали от PEO/PLA/BW, получени при различни тегловни отношения между партньорите, регистрирани при използване на диференциално сканиращ калориметър Discovery DSC 250 (TA, Instruments, USA).

При използване на енталпията на стапяне на PLA беше определена степента на кристалност на алифатния полиестер в композитните влакна (близка до 50%), като е взета предвид тегловната му част в мата (**Фигура Г2-11.** и **Таблица Г2-2.** в дисертацията). Аморфно/кристалната структура на влакнестите материали от PEO/PLA/BW беше оценена чрез XRD. В XRD рентгенограмите на влакнестите материали се наблюдават кристални фази и за трите компонента (**Фигура Г2-12.** в дисертацията). Допълнително доказателство за отстраняване на BW от влакнестите материали след екстракцията с хексан намерихме в рентгенограмите на влакнести материали след 24-часовия им престой в хексан, в които отсъства рефлекс при  $21^\circ$ , характерен за BW (**Фигура Г2-13** в дисертацията).

На **Фигура Г2-14** са представени кривите „напрежение-деформация“ на влакнестите материали от PEO, PLA и от PEO/PLA/BW. Установено беше, че матовете от PEO/PLA/BW (**Фигура Г14Б**) имат значително подобрени механични показатели от тези на влакнести материали от PEO и PLA (**Фигура Г14А**), както и от PEO/BW. При матове от PEO/PLA/BW, получени при тегловно отношение 80/10/10, 70/15/15 или 60/20/20, се наблюдава шийкообразуване, като пробните тела претърпяват значително удължаване (**Фигура Г14Б**) и не се късат дори след 200 % удължаване. Якостта на опън ( $\sigma$ ) и модулът на Юнг ( $E$ ) нарастват с увеличаване на количеството на PLA, достигайки стойност, близка до съответно 5.5 MPa и 425 MPa при PEO(60)/PLA(20)/BW(20). Това може да бъде отдадено на по-голямото съдържание на PLA, който е партньорът, оказващ положително влияние върху стойността на тези два параметъра. Високата еластичност на тези влакнести материали се отдава на присъствието на PEO в матовете. При PEO(50)/PLA(25)/BW(25) стойностите на  $\sigma$  и  $E$  са по-ниски, а крехкостта – по-голяма поради високото съдържание на BW. С цел да се докаже приносът на PLA за получаването на влакнести материали от PEO/PLA/BW с подобрени механични свойства сравнихме механичните свойства на мат от PEO(70)/BW(30) и на мат, в който 15 % от съдържанието на BW е заменено с PLA: влакнест материал от PEO(70)/PLA(15)/BW(15).



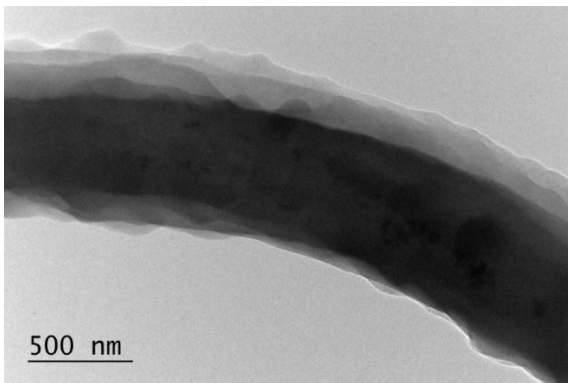
**Фигура Г2-14.** Криви „напрежение-деформация“, снети по време на провеждане на механичните изпитвания на проби от електроовлаknени материли от PEO или PLA (A) и от серията PEO/PLA/BW (Б).

Установено беше, че мат от PEO(70)/BW(30) има по-ниски механични показатели в сравнение с мат от PEO(70)/PLA(15)/BW(15), съответно: стойност на  $\sigma$  от  $0.40 \pm 0.04$  MPa [при мат от PEO(70)/PLA(15)/BW(15) стойността на  $\sigma$  е близка до 4 MPa], стойност на  $E$  от  $18 \pm 2$  MPa [при мат от PEO(70)/PLA(15)/BW(15) стойността на  $E$  е близка до 350 MPa] и удължаване при максимално натоварване ( $\epsilon$ ) около 53 % [при мат от PEO(70)/PLA(15)/BW(15) стойността на  $\epsilon$  е над 200 %], като пробните тела се късат след достигане на максималното си удължаване. Следователно, присъствието на PLA в матовете е причината за значителното повишаване на механичните отнасяния на влакнестите материли на основата на PEO и BW.

## 2.2. Композитни влакнести материли от PEO/PLA/BW/NQ

С цел да се докаже потенциала на новите влакнести материли като носители на лекарствени вещества NQ беше използван като моделно лекарствено вещество със силно изразена антибактериална и противогъбична активност. Получени бяха матове при различни тегловни отношения на PEO/PLA/BW, в които съдържанието на NQ беше 10 мас. % спрямо общото тегло на сухото вещество. Установено е, че присъствието на NQ не води до съществено изменение на средните диаметри на влакната, но подобно на системата PEO/BW/NQ се наблюдават тънки влакнести разклонения, като техният диаметър е около 600 nm и не зависи от съотношението PEO/PLA/BW (Фигура Г2-17. в дисертацията).

ТЕМ анализите (**Фигура Г2-18**) показаха, че присъствието на NQ не води до нарушаване на образуването на структурата тип „сърцевина-двойна обвивка“. Проведените анализи чрез XPS показаха, че при матове от PEO/PLA/BW/NQ на повърхността на влакната има BW. Също така на повърхността на влакната се откриват само следи от NQ, като количеството му не надвишава 1 %. Включването на NQ не повлия и на хидрофилно/хидрофобните отнасяния на материалите, като те останаха хидрофобни с ъгъл на омокряне спрямо вода  $115 \pm 5.86^\circ$  (**Фигура Г2-19**, в дисертацията).



**Фигура Г2-18.** ТЕМ микрография на влакно от PEO(50)/PLA(25)/BW(25)/NQ

XRD анализите показаха, че най-интензивните дифракции за NQ при стойности на  $2\theta$  в интервала от  $10$  до  $15^\circ$  е трудно да бъдат разграничени в рентгенограмите на матовете от серията PEO/PLA/BW/NQ, тъй като в тази област се регистрира също така и аморфното хало за PLA (**Фигура Г2-20**, в дисертацията). От DSC анализите е установено, че степента на кристалност на включения във влакнестите материали PLA е около 35% (**Фигура Г2-21** в дисертацията). Пик за топене за NQ при около  $180^\circ\text{C}$  се отчита само при мат от PEO(50)/PLA(25)/BW(25)/NQ. При останалите матове не се регистрира пик за топене за NQ, т.е. в тези материали лекарственото вещество е в аморфно състояние. Присъствието на NQ не оказва съществено влияние върху стойността на удължаването при скъсване на материалите (**Фигура Г2-22**, в дисертацията). Освобождаването на NQ от матове беше проследено спектрофотометрично при използване на фосфатен буферен разтвор с pH 7.4 и йонна сила 0.1. Намерено беше, че съставът на влакнестия носител не оказва съществено влияние върху количеството отделен NQ във времето (**Фигура Г2-23**, в дисертацията).

За първи път са получени влакна с архитектура „сърцевина-двойна обвивка“ чрез електроовлажняване на хомогенни разтвори на партньорите при използване на едноканална дюза. Това е постигнато чрез електроовлажняване на хомогенни разтвори на PEO, PLA и BW. Доказано е, че влакната „сърцевина-двойна обвивка“ от системата PEO/PLA/BW са изградени от сърцевина от PEO, вътрешна обвивка от PLA и външна обвивка BW. Това е отдадено на разликата в молните маси на партньорите и, следователно, на различната им способност за мигриране към повърхността на предилната струя по време на електроовлажняване и, съответно, към повърхността на образуващото се влакно. BW, като смес от нискомолекулни вещества, се характеризира с най-висока способност за мигриране и така образува външната обвивка на влакното. PLA, който има междинна молна маса, има по-ниска подвижност в сравнение с BW, но по-висока подвижност от тази на PEO и образува вътрешната обвивка на влакното. PEO, който е компонентът с най-голяма молна маса, образува сърцевината на влакното. В допълнение, несъвместимостта на партньорите, както и хидрофобността на въздуха също допринасят за образуването на влакна от PEO/PLA/BW с архитектура „сърцевина-двойна обвивка“. Показана е също така и възможността нетъкан текстил от PEO/PLA/BW да служи като носител на биологично активни агенти.

**Глава 3. Доказване на валидността на предложения подход за получаване на влакна с архитектура „сърцевина-двойна обвивка“ чрез заместване на PLA с друг биоразградим алифатен полиестер, като PCL, PLAGA, PBS или PHB. Изследване на влиянието на отношението на молните маси на PEO и на полиестера върху състава на сърцевината, на вътрешната и на външната обвивка на влакната.** [П3,П4] [УС2, УС3]

Интерес представляваше да докажем валидността на предложения от нас подход за получаване на влакна с архитектура „сърцевина-двойна обвивка“, разгледан в Глава 2, чрез заместване на PLA с друг биосъвместим и биоразградим полиестер, като PCL, PLAGA, PBS и PHB. Електроовлакняването на хомогенни разтвори на PEO/полиестер/BW доведе до получаването на влакна със структура „сърцевина-двойна обвивка“. Изследвано е също така влиянието на отношението на молните маси на PEO и полиестер върху състава на вътрешната обвивка и на сърцевината на влакната. Показано е, че при молна маса на полиестера, по-ниска от тази на PEO, се получават влакна с добре разграничена сърцевина от PEO, вътрешна обвивка от полиестер и външна обвивка от BW. При полиестери с молна маса, по-голяма от тази на PEO, е установено, че има присъствие на макромолекули от полиестер в сърцевината от PEO и на вериги от PEO във вътрешната обвивка от полиестера. За първи път е приложено последователно селективно екстрахиране на външната и на вътрешната обвивка при използване съответно на хексан и на THF като разтворител. Установено е, че якостните характеристики на влакнестите материали от PEO/полиестер/BW зависят от природата на полиестера. Показана е възможността за насочено отлагане на хидрофилни или хидрофобни вещества, съответно в сърцевината или в обвивките на влакната от PEO/полиестер/BW при използване на наноразмерен цинков оксид с немодифицирана повърхност (хидрофилен) или със силанизирана повърхност (хидрофобен) като контрастен агент. Показано е, че освобождаването на NQ, включен във влакна от PEO/BW, PEO/PCL/BW и PEO/PLA/BW, в началните етапи на освобождаване зависи от архитектурата на влакната и от природата на полиестера.

### **3.1. Композитни влакна с архитектура „сърцевина-двойна обвивка“ от PEO/полиестер/BW, получени чрез електроовлажняване на хомогенни разтвори на партньорите**

В Глава 3 използваните: PEO с молна маса 600 000 g/mol, PEO с молна маса 100 000 g/mol, поли(L-лактид) с молна маса 259 000 g/mol и поли(L-лактид-съ-D,L-лактид) с молна маса 911 000 g/mol; са означени, съответно като PEO600k, PEO100k, PLA259k и PLA911k.

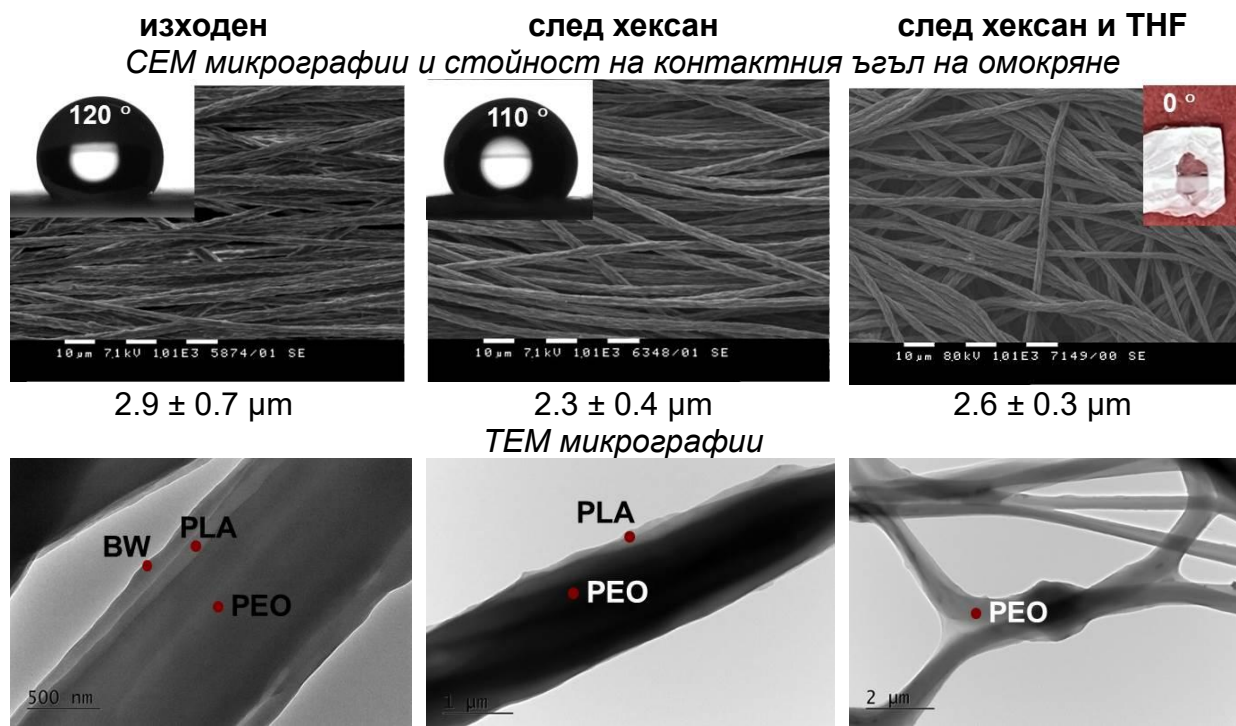
#### **3.1.1. Влакна „сърцевина-двойна обвивка“, получени при използване на полиестер с молна маса, по-ниска от тази на PEO**

При електроовлажняване на хомогенни разтвори от PEO600k и полиестери като PCL (молна маса 69 000 g/mol), PLAGA (молна маса 76 000 – 115 000 g/mol), PBS (молна маса 97 600 g/mol), PLA259k и PHB (молна маса 330 000 g/mol) в съотношение PEO/полиестер/BW = 60/20/20 (w/w/w) се получават влакна, ориентирани по посока на въртене на колектора (**Фигура Г3-1** в дисертацията). Влакната от PEO/PCL/BW имат най-малък диаметър ( $1.80 \pm 0.25 \mu\text{m}$ ), което се обяснява с най-ниската молна маса на PCL (69 000 g/mol). Използването на полиестери с по-голяма молна маса води до получаване на влакна с по-големи диаметри. На **Фигура Г3-2** в дисертацията са представени TEM микрографиите, показващи ясно разграничаване на структурата сърцевина-двойна обвивка. Образуването на тази структура се дължи на фазово разделяне, настъпващо поради несъвместимостта между компонентите и разликите в молните им маси. Така PEO формира сърцевината, полиестерът – вътрешната обвивка, а BW, като най-нискомолекулен и подвижен, се разпределя по повърхността на влакната по време на изпаряването на разтворителя в процеса на електроовлажняване. Контактният ъгъл на омокряне спрямо вода на всички изследвани влакнести материали е над  $110^\circ$ , което потвърждава, че повърхността е съставена от хидрофобните компоненти – BW и полиестер.

За потвърждение на структурата сърцевина-двойна обвивка за първи път беше проведен системен ход, който се състои в последователно избирателно екстрахиране с хексан и с THF (**Схема Г3-1** в дисертацията). След екстракция с хексан се установи, че експериментално определената загуба на тегло е близка до



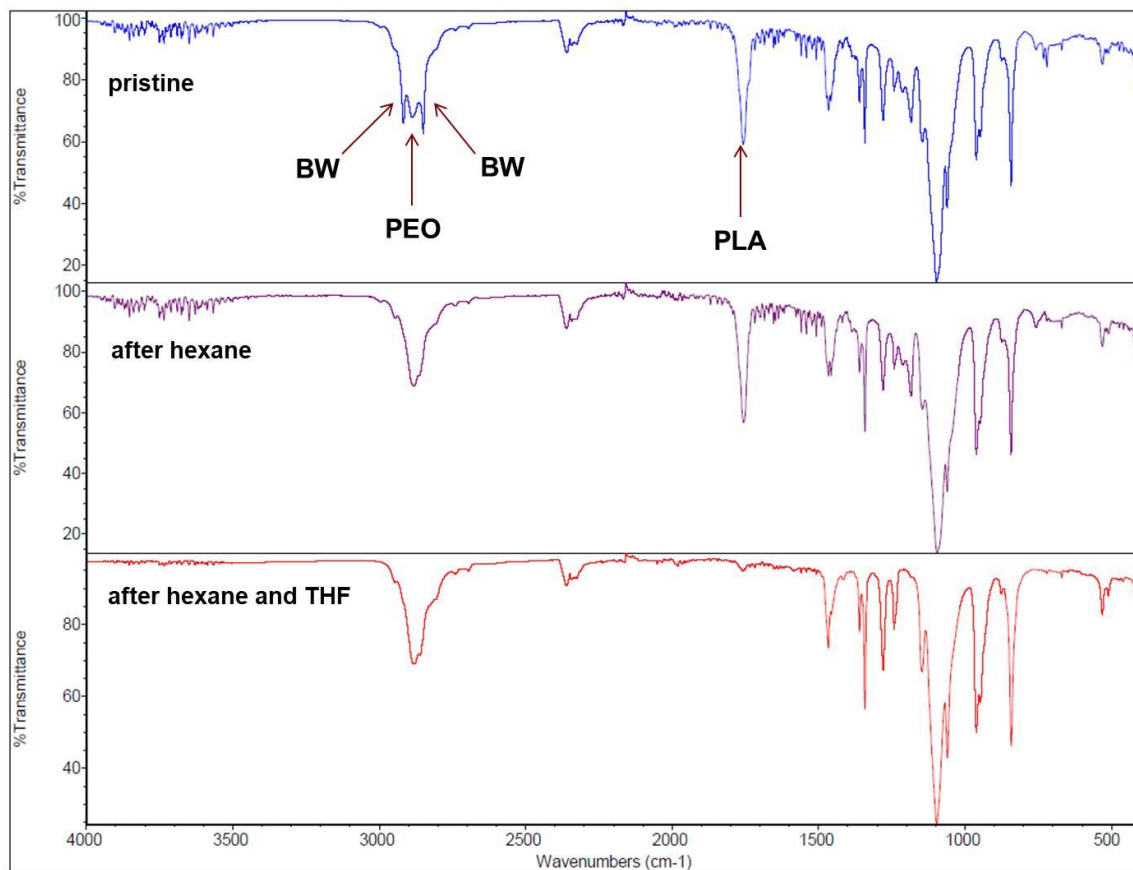
Последващата обработка с THF доведе до получаването на следните резултати в зависимост от разтворимостта на използвания полиестер. При матове, съдържащи неразтворими в THF полиестери, като PHB и PBS, загубата на тегло е значително по-ниска от теоретичната (съответно 7% и 2%), а влакната запазват своята хидрофобност (**Фигура 3-4**).



**Фигура Г3-6.** SEM и TEM микрографии, съответно на мат и на единични влакна от PEO/PLA/BW, преди и след последователна избирателна екстракция с хексан и THF. Посочени са средните диаметри на съответните влакна, определени от SEM микрографиите. Посочени са също така и определените контактни ъгли на омокряне спрямо вода преди и след последователната избирателна екстракция с хексан и THF. Увеличение на SEM микрографиите:  $\times 1\ 000$ , а на TEM микрографиите -  $\times 10\ 000$  (изходен и след обработка с хексан) или  $\times 2\ 500$  (след последователна обработка с хексан и THF).

Анализът чрез TEM показва запазване на структурата „сърцевина-обвивка“ (**Фигура 3-4**), а в FTIR-спектрите беше регистрирано наличие на характеристична ивица при  $1722\ \text{cm}^{-1}$  (валентно трептене за естерната C=O на PHB) (**Фигура 3-5** в дисертацията), потвърждавайки наличието на втора обвивка от PHB. За разлика от това, при матове, съдържащи добре разтворими в THF полиестери като PCL, PLAGA и PLA, загубата на тегло съвпада с теоретичната, влакната стават напълно хидрофилни, като регистрираният контактен ъгъл на омокряне спрямо вода е  $0^\circ$

(Фигура 3-6). ТЕМ микрографиите показват наличие само на монолитни влакна от РЕО (Фигура 3-6), а FTIR -спектрите след последователна екстракция с хексан и THF съвпадат с тези на РЕО (Фигура 3-7). Това потвърждава отстраняването на вътрешната обвивка. Рентгеноструктурният анализ показва припокриване на някои от дифракциите на полиестерите с тези на РЕО и пчелният восък. По отношение на термогравиметричния анализ не бяха регистрирани промени в термичното разлагане на компонентите (РЕО, полиестер и пчелен восък) на композитните влакнести материали.



**Фигура Г3-7.** Съпоставяне на FTIR-спектрите на влакнест материал от РЕО600000/PLA/BW преди и след екстрахиране с хексан (24 h) или след последователно екстрахиране с хексан и THF (4 h).

Проведените механичните изпитвания показаха, че механичните свойства силно зависят от вида на използвания полиестер (Фигура Г3-8. в дисертацията). Влакната от РЕО600k/PLA259k/BW и РЕО600k/PCL/BW имат най-висока еластичност (удължение >200%), докато РЕО600k/PНВ/BW са най-крехки

(удължение ~50%). Най-висока якост на опън и модул на Юнг бяха отчетени при PEO600k/PLA259k/BW (~5.5 MPa и ~430 MPa).

### *3.1.2. Влакна „сърцевина-двойна обвивка“, получени при използване на полиестер с молна маса, по-висока от тази на PEO*

След успешното получаване на влакна „сърцевина-двойна обвивка“ при използване на полиестери с молна маса, по-ниска от тази на PEO600k, изследвахме какво се случва, когато използваният полиестер има по-висока молна маса от тази на PEO. Бяха проведени два вида експерименти: 1. Замяна на PEO600k с PEO100k, като полиестерът остава PLA259k; 2. Замяна на PLA259k с PLA911k при запазване на PEO600k.

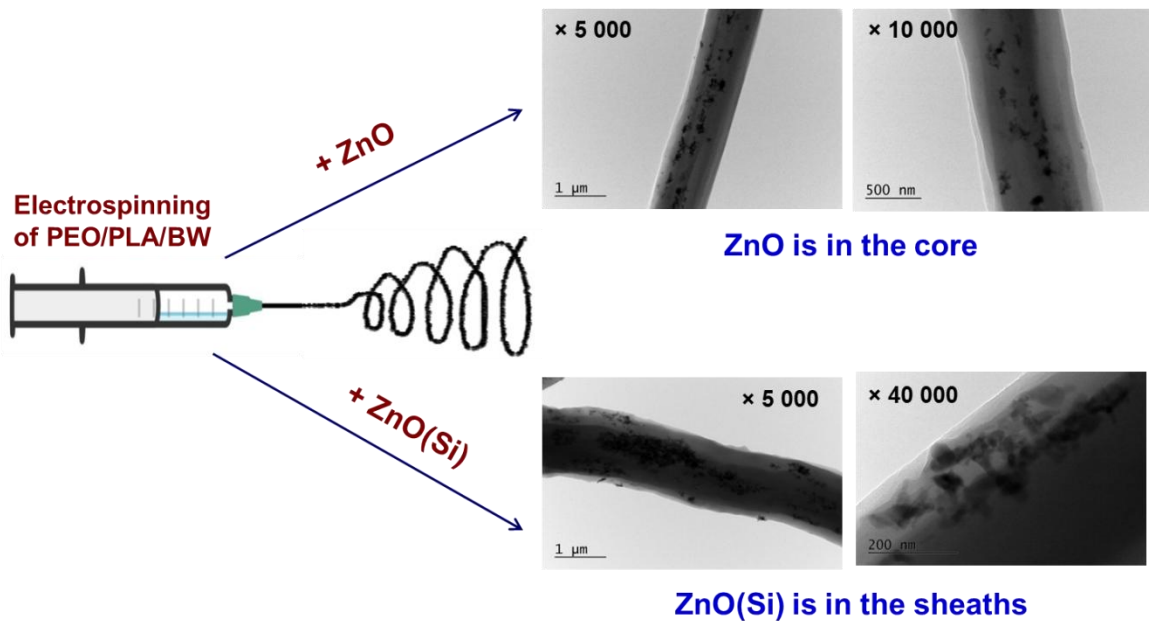
Установено беше, че замяната на PEO600k с PEO100k при използване на PLA259k не доведе до промяна на архитектурата на влакната от PEO/PLA/BW и тя е „сърцевина-двойна обвивка“ (**Фигура Г3-9** в дисертацията) Матове са хидрофобни с контактен ъгъл  $110 \pm 4.43^\circ$ . След екстракция с хексан се отчита загуба на тегло, близка до теоретичната, а FTIR спектърът показва отсъствие на характеристични за BW ивици при 2915 и 2848  $\text{cm}^{-1}$ , което потвърждава отстраняването на външната обвивка (**Фигура Г3-10** в дисертацията). Контактният ъгъл на омокряне спрямо вода след екстракция с хексан спада до  $90.0 \pm 4.11^\circ$ , което предполага, че вътрешната обвивка е основно от PLA с примеси от PEO. Последващата екстракция с THF позволява премахването на хидрофобната част от PLA. Указание за това е, че матовете стават хидрофилни с контактен ъгъл на омокряне спрямо вода  $0^\circ$ . В FTIR-спектъра обаче на мат PEO100k/PLA259k/BW се регистрира слабо интензивна ивица при 1759  $\text{cm}^{-1}$  характерна за карбонилната група от естерната група на PLA. Това е указание, че сърцевината е съставена главно от PEO, но съдържа и примеси от PLA. Причината е по-високата подвижност на PEO100k, който може да мигрира в обвивката, и по-ниската подвижност на PLA259k, който остава частично в сърцевината.

Подобно смесване на компонентите беше отчетено също така и при втората група експерименти, при които запазихме PEO600k, а заменихме PLA259k с по-високомолекулярния полилактид PLA911k. Както се вижда от TEM микрографията на **Фигура Г3-11** архитектурата „сърцевина-двойна обвивка“ се запазва. След



### 3.2. Влакна „сърцевина-двойна обвивка“ от PEO/PLA/BW/ZnO и PEO/PLA/BW/ZnO(Si)

С цел да се проследи възможността за насочено едноетапно разполагане на хидрофобен или хидрофилен нискомолекулен биологично активен агент в процеса на електроовлажняване на хомогенни разтвори на PEO600k/PLA259k/BW, съответно в хидрофилната сърцевина или в хидрофобните обвивки, хидрофилният наноразмерен ZnO с немодифицирана повърхност или хидрофобният наноразмерен ZnO(Si) със силанизирана повърхност бяха използвани като моделни наноразмерни контрастни маркери с биологична активност.



**Схема Г3-2.** Схематично представяне на получаването на матове от PEO600k/PLA259k/BW/ZnO или PEO600k/PLA259k/BW/ZnO(Si) на съответните суспензии и TEM микрографии на разполагането на хидрофилния ZnO или на хидрофобния ZnO(Si) във влакна от PEO600k/PLA259k/BW/ZnO или PEO600k/PLA259k/BW/ZnO(Si).

Те бяха добавени към хомогенните разтвори на PEO600k/PLA259k/BW и получените суспензии бяха подложени на електроовлажняване. Както се вижда от представените на **Схема Г3-2** TEM микрографии, присъствието на ZnO и на ZnO(Si) не променя архитектурата на влакната: те остават „сърцевина/двойна обвивка“. Разликата е в разпределението на ZnO и на ZnO(Si) в структурата на влакната. Хидрофилният ZnO по време на електроовлажняване се разполага с предпочитание

в хидрофилната сърцевина от PEO на влакната, докато хидрофобният ZnO(Si) – в хидрофобните обвивки на влакната (**Схема Г3-2**). Получените резултати показват, че уместно сме подбрали хидрофилен и хидрофобен контрастен маркер за визуализиране на възможността за насочено едноетапно разпределение на хидрофобна или хидрофилна нискомолекулна добавка (включително, лекарствено вещество) в процеса на електроовлажняване на хомогенни разтвори на PEO600k/PLA259k/BW, съответно в сърцевината или в обвивките на получаващите се влакна.

### **3.3. Композитни влакнести материали от PEO/полиестер/BW с включен NQ или CQ**

Получени и охарактеризирани са влакна от PEO600k/PLA259k/BW/CQ и PEO600k/PCL/BW/NQ при съдържание на лекарственото вещество 10 мас.% и теглово съотношение на компонентите 60/20/20 (PEO/полиестер/BW). Присъствието на CQ или NQ води до образуване на разклонени влакна, произлизащи от основните влакна (**Фигура Г3-14** в дисертацията). Средният диаметър на основните влакна е около  $1.90 \pm 0.19 \mu\text{m}$ , а на разклоненията –  $0.40 \pm 0.07 \mu\text{m}$ . TEM микрографиите показват, че и при добавянето на лекарственото вещество, влакната запазват архитектурата „сърцевина-двойна обвивка“.

Съпоставени бяха стойностите на освободения NQ (%) от следните матове PEO600k/BW/NQ (влакна „сърцевина-обвивка“); PEO600k/PCL/NQ (влакна „сърцевина-двойна обвивка“) и PEO600000/PLA/NQ (влакна „сърцевина-двойна обвивка“) (**Фигура Г3-16** в дисертацията). През първия етап на освобождаване (5 минути), съставът на материала не оказва съществено влияние върху количеството освободен NQ, като то беше по-малко от 30%. През следващия етап (до 60 минути), обаче, съставът на материала влияе върху количеството освободен NQ, като то намалява в следния ред: PEO600k/BW/NQ > PEO600k/PCL/NQ > PEO600k/PLA259k/NQ. Това показва, че присъствието на вътрешна обвивка от полиестер при влакнести материали със структура „сърцевина-двойна обвивка“ от PEO600k/PCL/NQ и PEO600k/PLA259k/NQ забавя освобождаването на NQ в този времеви диапазон, като забавянето е по-голямо при матове от PEO600k/PLA/NQ в

сравнение с материал от PEO600k/PCL/NQ. NQ се освобождава напълно от материалите от PEO600k/BW/NQ и PEO600k/PCL/NQ след 90 минути, докато за PEO600k/PLA/NQ количеството освободен NQ е около 65%. Получените резултати показват, че освобождаването на лекарството може да се регулира чрез избора на типа архитектура на влакната, както и чрез избор на полиестера за формиране на вътрешната обвивка на влакната от PEO/полиестер/BW/NQ със структура „сърцевина-двойна обвивка“.

В Глава 3 е демонстрирано, че предложеният в Глава 2 метод за получаване на влакна със структура „сърцевина-двойна обвивка“ е приложим и при използването на други биоразградими алифатни полиестери. По аналогия със системата PEO/PLA/BW е показано, че влакната от PEO/полиестер/BW запазват същата архитектура. Проследено е последователното отстраняване на външната и вътрешната обвивка чрез селективна екстракция, като е установено, че външният слой е изграден от BW, докато съставът на вътрешната обвивка и на сърцевината зависи от съотношението на молните маси на полиестера и PEO. При молна маса на полиестера, по-ниска от тази на PEO, вътрешната обвивка е изградена само от полиестера, а сърцевината само от PEO. При молна маса на полиестера, по-голяма от тази PEO, вътрешната обвивка е изградена главно от полиестера с примеси от PEO, а сърцевината – главно от PEO с примеси от полиестера. Намерени са подходящи контрастни агенти: хидрофилен ZnO и хидрофобен ZnO(Si), с които да се демонстрира възможността за насочено отлагане на хидрофилни или хидрофобни биологично активни агенти, съответно в сърцевината или в обвивките на влакна от PEO/полиестер/BW в процеса на електроовлажняване. От проведените изследвания върху освобождаването на NQ от влакнестите материали е установено, че в началните етапи на освобождаване то зависи от архитектурата на влакната („сърцевина-обвивка“ или „сърцевина-двойна обвивка“), както и от молната маса на полиестера, изграждащ вътрешната обвивка на влакната PEO/полиестер/BW/NQ.

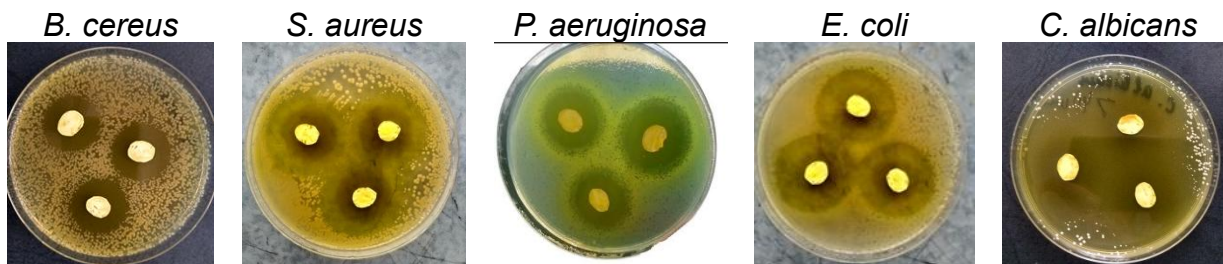
#### **Глава 4. Антибактериална, противогъбична и противоракова активност на новите влакнести материали, съдържащи NQ или CQ<sup>[П1 - П4], [УС1,УС2, УС3], [ПС1,ПС2]</sup>**

С цел да докажем потенциалната приложимост на новите влакнести материали, изградени от влакна с архитектура „сърцевина-обвивка“ (PEO/BW) или „сърцевина-двойна обвивка“ (PEO/PLA/BW или PEO/PCL/BW) като носители на лекарствени вещества със запазена биологична активност проведохме микробиологичен скрининг на горепосочените матове, съдържащи NQ или CQ. Известно е, че производните на NQ проявяват антибактериална и противогъбична активност спрямо широк набор от човешки патогенни микроорганизми. Ето защо в изследванията ни антибактериалната и противогъбичната активност на новите матове, съдържащи NQ, беше оценена *in vitro* спрямо човешки патогенни микроорганизми: бактериите *B. cereus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus*; и гъбата *C. albicans*. NQ е производно на 8-хидроксихинолина, за което е известно, че проявява също така и противораково действие. За това изследвахме противораковата активност на матове от PEO/BW/NQ спрямо моделните ракови линии HeLa (цервикален аденокарцином) и SH-4 (човешки меланом). Познанията ни, че NQ и CQ проявяват антибактериална и противогъбична активност спрямо фитопатогенни микроорганизми, доведоха до идеята, че новите влакнести материали с включено едно от тези производни на 8-хидроксихинолина могат да намерят приложение в областта на земеделието. Използвани бяха следните моделни фитопатогени: *P. corrugata*, *F. graminearum* и *F. avenaceum*. Проверихме също така и отнасянията на новите влакнести материали с включен NQ или CQ спрямо следните полезни за растенията микроорганизми: *P. chlororaphis*, *B. amyoliquefaciens* и *T. asperellum*.

##### **4.1. Изследване на отнасянията на новите композитни влакнести материали, съдържащи NQ, при контакт с човешки патогенни микроорганизми**

Антибактериалната активност на матове беше оценена чрез определяне на зоните на инхибиране около влакнести дискове срещу Грам-положителната бактерия *S. aureus* и Грам-отрицателните бактерии *E. coli*, *P. aeruginosa* и *B. cereus*, а противогъбичната активност – спрямо *C. albicans*. Известно е, че NQ проявява антимикробна активност срещу тези микроорганизми, като минималната му

инхибираща концентрация е от 2.4 mg/L до 64 mg/L. Механизмът му на действие се свързва с образуването на хелатни комплекси с двувалентни катиони, необходими за микробния метаболизъм.



**Фигура Г4-2.** Представителни дигитални снимки на зоните на инхибиране, регистрирани след 24-часов контакт на матове от PEO600k/PCL/BW/NQ с *B. cereus*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* или *E. coli* или след 48-часов контакт с *C. albicans*.

При контакт на контролния мат от PEO(50)/PLA(25)/BW(25) с микроорганизмите не се регистрират зони на инхибиране, което потвърждава липсата на активност на PEO, PLA, PCL и BW (**Фигура Г4-1.** в дисертацията). Присъствието на NQ в матовете от серията PEO/BW/NQ, PEO/PLA/BW/NQ и PEO/PCL/BW/NQ доведе до регистрирането на добре разграничаващи се зони на инхибиране, както се вижда от **Фигура 4-2.** Определените зони на инхибиране, например при мат от PEO600k/PCL/BW/NQ са представени в **Таблица Г4-1.**

**Таблица Г4-1.** Зони на инхибиране, определени за матове от PEO/PCL/BW/NQ след 24-часов контакт с *B. cereus*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* или *E. coli* или след 48-часов контакт с *C. albicans*.

| Патогенен микроорганизъм      | Зона на инхибиране [cm] |
|-------------------------------|-------------------------|
| <i>Bacillus cereus</i>        | 2.5                     |
| <i>Escherichia coli</i>       | 3.0                     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2.7                     |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | 3.5                     |
| <i>Candida albicans</i>       | > 4.0                   |

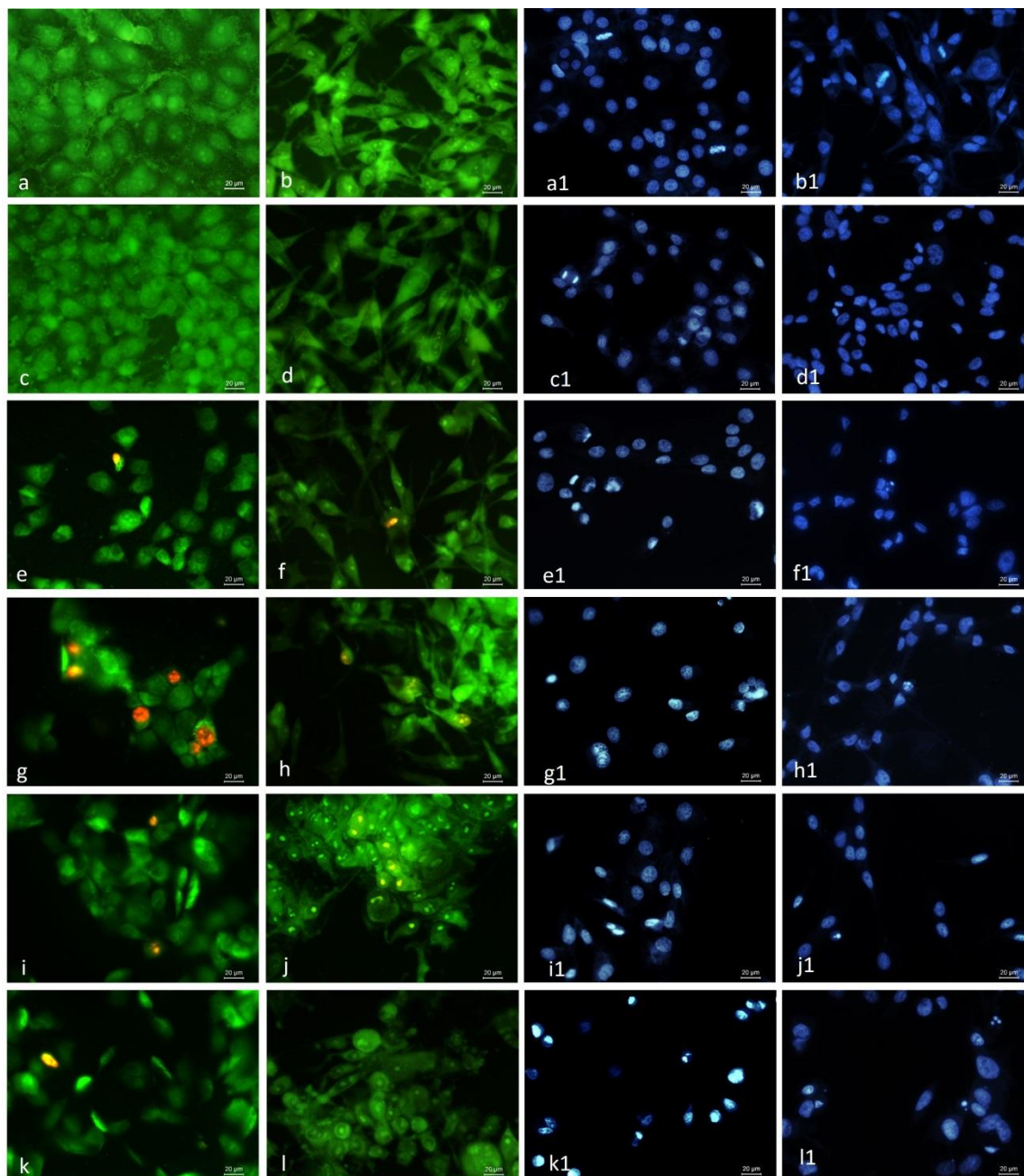
Както се вижда, зоната на инхибиране зависи от вида на използвания човешки патогенен микроорганизъм. Подобни резултати получихме и при другите нови влакнести материали. Това е указание, че NQ, включен във влакнестите материали,

изградени от влакна с различна архитектура: „сърцевина-обвивка“ или „сърцевина-двойна обвивка“, проявява антимикробната си активност. Следователно, изследваните нови влакнести материали са подходящ носител на това лекарствено вещество и имат потенциал да намерят приложение в медицината, например, за лечение на рани.

#### **4.2. Изследване на отношенията на новите композитни влакнести материали при контакт с раковите клетъчни линии HeLa и SH-4 и с нормалните човешки клетки BJ**

Оценена е противораковата активност на NQ спрямо човешки туморни клетъчни линии (HeLa – цервикален аденокарцином, SH-4 – меланом) и нормалната линия BJ (кожни фибробласти). Литературните данни сочат силна *in vitro* активност на NQ спрямо няколко ракови линии, но липсват сведения за неговата токсичност спрямо HeLa, SH-4 и BJ. Затова бяха проведени изследвания с NQ в концентрации 6.25–50.00  $\mu\text{M/L}$ , като се определи  $\text{IC}_{50}$  за всяка линия (**Таблица Г4-2.** в дисертацията). Най-ниски  $\text{IC}_{50}$  стойности се установиха за туморните клетки, докато при BJ бяха значително по-високи, което показва селективност на NQ към туморни клетки. Изчисленият индекс на селективност (SI) потвърждава това наблюдение, класифицирайки действието на NQ като селективно спрямо HeLa и умерено селективно спрямо SH-4 клетки. Матове PEО/BW/NQ показаха намалена жизнеспособност на HeLa и SH-4, но ограничено въздействие върху BJ клетките. Контролните матове не оказаха влияние върху клетъчната жизнеспособност, което потвърждава липсата на цитотоксичност на PEО и BW. Установено беше, че съотношението PEО/BW не влияе значимо на активността на NQ, поради сходната кинетика на освобождаване на активното вещество (**Фигура Г4-3** в дисертацията).

Морфологичните изменения в контролни и третирани ракови HeLa и SH-4 клетки след 24-часово култивиране в присъствие на матове от PEО/BW/NQ или на разтвор на NQ бяха оценени чрез наблюдаване с флуоресцентен микроскоп (**Фигура Г4-4**).



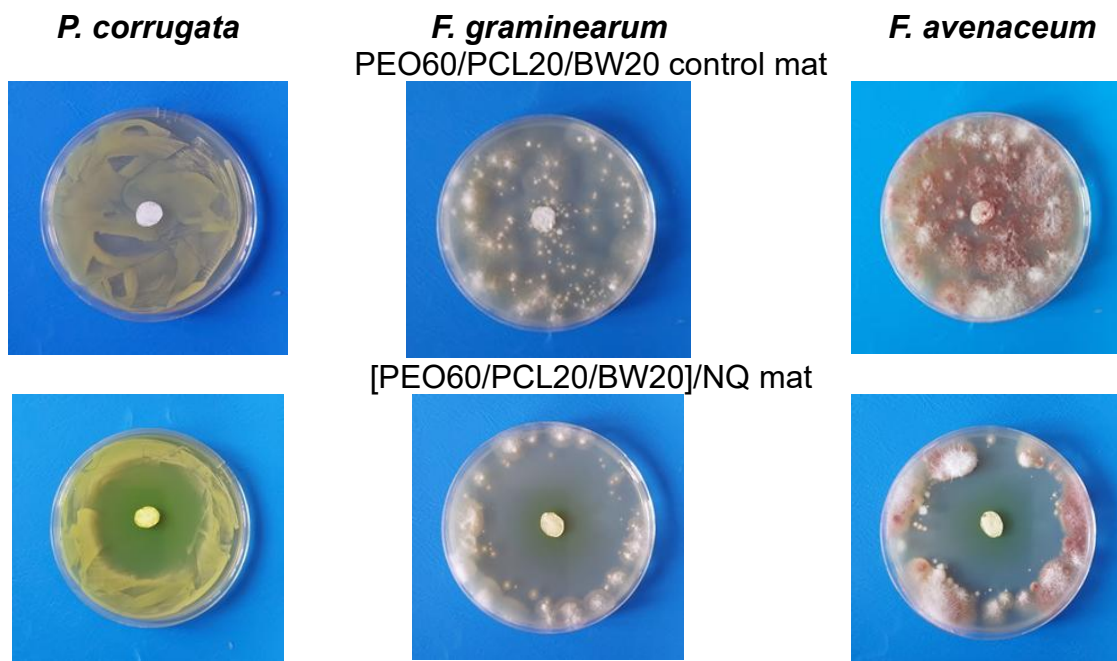
**Фигура Г4-4.** Флуоресцентни микрографии на HeLa (a, c, e, g, i и k) и SH-4 (b, d, f, h, j и l) обагрени с AO/EtBr и HeLa (a1, c1, e1, g1, i1 и k1) и SH-4 (b1, d1, f1, h1, j1 и l1) оцветени с DAPI, инкубирани в присъствието на различни влакнести материали или разтвор от NQ за 24 часа. Концентрация на NQ във влакната или разтвора = 16  $\mu\text{M/L}$ . Контрола: нетретирани HeLa (a, a1) или SH-4 (b, b1) клетки. Влакнести материали от: PEO(70)/BW(30) (c, d, c1 и d1), PEO(70)/BW(30)/NQ (e, f, e1 и f1), PEO(60)/BW(40)/NQ (g, h, g1 и h1) и PEO(80)/BW(20)/NQ (i, j, i1 и j1); разтвор от NQ (k, l, k1 и l1). Увеличение  $\times 300$ ; машабна линия = 20  $\mu\text{m}$ .

Установено беше, че разтвори на NQ и матове от PEO/BW/NQ индуцират апоптоза при туморни клетки – наблюдава се фрагментация на ядрата, блендинг, кондензация и маргинация на хроматина, както и образуване на апоптотични телца. От друга страна, контролните проби не водят до такива изменения. Това доказва, че NQ проявява противотуморната си активност след включването му във влакна и действа чрез индуциране на апоптоза, което подчертава потенциала на тези матове като селективни противоракови системи за доставка на лекарства.

#### **4.3. Оценка на отношенията на новите композитни влакнести материали при контакт с фитопатогенни и с полезни за растенията микроорганизми**

##### **4.3.1. Оценка на отношенията на новите композитни влакнести материали при контакт с фитопатогенни бактерии и гъби.**

Използвани бяха следните фитопатогенни бактерии: *Pseudomonas corrugata* (бактерия), *Fusarium graminearum* и *Fusarium avenaceum* (филаментозни гъби), които са сред основните причинители на сериозни щети в земеделието и могат да продуцират токсични за човека микотоксини. Данни от литературата за активността на NQ и CQ спрямо тези микроорганизми са ограничени, с изключение на *F. graminearum*. Чрез дисково-дифузионен метод с дискове от филтърна хартия, напоени с разтвор на NQ или CQ, бе установено, че NQ проявява силно изразена антибактериална и противогъбична активност, като зоните на инхибиране за трите фитопатогена са около  $5.90 \pm 0.20$ ,  $5.60 \pm 0.40$  и  $5.20 \pm 0.20$  cm. CQ, прояви по-ниска антибактериална активност срещу *P. corrugata*, като регистрираната зона на инхибиране беше  $1.90 \pm 0.30$  cm. Това се отдава на по-ниската разтворимост на CQ в сравнение с NQ във водна среда (**Фигура Г4.5.** в дисертацията). На следващ етап, матовете от сериите PEO/BW/NQ и PEO/PLA/BW/NQ, както и PEO/PCL/BW/NQ и PEO/PLA/BW/CQ, бяха подложени на микробиологични тестове спрямо *P. corrugata* и гъбите *F. graminearum* и *F. avenaceum*. Както се вижда от **Фигура Г4-6.** при контролните матове не бяха наблюдавани зони на инхибиране. Това е указание, че PEO, PCL, PLA и BW не проявяват антибактериална и фунгицидна активност.



**Фигура Г4-6.** Дигитални снимки на зоните на инхибиране след контакт на влакнести материали от PEO(60)/PCL(20)/BW(20)/NQ с фитопатогенни микроорганизми (долен ред). За сравнение са представени и дигитални снимки след контакт на контролни влакнести материали от PEO(60)/PCL(20)/BW(20) с фитопатогенни микроорганизми (горен ред). Лева колона: *P. corrugata*; средна колона: *F. graminearum*; дясна колона: *F. avenaceum*.

Присъствието на NQ в матовете PEO60/PCL20/BW20/NQ предизвиква появата на добре разграничаващи се зони на инхибиране (**Фигура Г4-6, долен ред**). От друга страна, матовете с CQ показаха ограничена активност, като най-голяма зона на инхибиране беше регистрирана при контакт с *P. corrugata* ( $2.7 \pm 0.10$  cm). Това може да се отдаде на слабата разтворимост на CQ във водна среда, което затруднява дифузията на CQ в агара и, съответно, контакта на CQ с клетките на патогенните микроорганизми (**Фигура Г4-7. и Таблица Г4-3.** в дисертацията).

#### 4.3.2. Оценка на отнасянията на новите композитни влакнести материали при контакт с полезни за растенията бактерии и гъби

Бяха използвани следните полезни за растенията микроорганизми: *Pseudomonas chlororaphis*, *Bacillus amyloliquefaciens* и *Trichoderma asperellum*, които са сред най-широко използваните агенти в търговски биопрепарати за растителна защита. Поради липса на данни в литературата относно ефекта на NQ и CQ върху тези полезни микроорганизми, беше проведен дисково-дифузионен тест с дискове

от филтърна хартия, напоени с разтвори на NQ и CQ. Установено е, че NQ прояви антибактериална и противогъбична активност спрямо трите микроорганизма, със зони на инхибиране от  $4.40 \pm 0.10$  cm за *P. chlororaphis*,  $4.60 \pm 0.10$  cm за *B. amyloliquefaciens* и  $5.70 \pm 0.10$  cm за *T. asperellum*. CQ показва ограничена активност, с по-малки зони на инхибиране –  $1.30 \pm 0.10$  cm и  $1.80 \pm 0.10$  cm съответно за *P. chlororaphis* и *B. Amyloliquefaciens* (**Фигура Г4-8.** в дисертацията).

На следващ етап, влакнестите материали от сериите PEO/BW/NQ, PEO/PLA/BW/NQ, PEO/PCL/BW/NQ и PEO/PLA/BW/CQ бяха изследвани при контакта им със същите микроорганизми. Контролните матове не инхибират развитието на полезните бактерии и гъби. Включването на NQ или CQ във влакнестите материали води до образуване на зони на инхибиране (**Фигура Г4-9.** и **Фигура Г4-10.** в дисертацията). Най-малки диаметри на зоните на инхибиране се отчита при матове от PEO60/PLA20/BW20/CQ (**Таблица Г4-4.** в дисертацията). Това е отдадено на лошата разтворимост на CQ във водна среда, което забавя дифузията на CQ в агара и затруднява контакта му с клетките на полезните микроорганизми.

Проведен е предварителен *in vitro* скрининг върху възможността за приложимост на новите влакнести материали, изградени от влакна с архитектура „сърцевина-обвивка“ (PEO/BW) или „сърцевина-двойна обвивка“ (PEO/PLA/BW или PEO/PCL/BW) с включено лекарствено вещество (NQ или CQ) в областта на медицината или земеделието. Относно медицинското приложение, резултатите показват, че NQ-съдържащите влакнести матове проявяват изразена антибактериална, противогъбична и селективна противоракова активност. Това подчертава потенциала им като носители на лекарства, например при лечение на рани или при таргетна антитуморна терапия. Относно приложението в земеделието, за първи път бе демонстрирано, че NQ- и CQ-съдържащите влакнести материали инхибират растежа както на фитопатогени, така и на полезни за растенията микроорганизми. Тези резултати подчертават нуждата от разработване на нови стратегии, които да гарантират селективен контрол върху вредните микроорганизми, без да се застрашава жизнеспособността на полезните микробиални агенти. Придобитите знания са ценни както за научната общност, така и за практиките в устойчивото земеделие.

#### IV. ИЗВОДИ

Получени са нови композитни влакнести материали, изградени от влакна с архитектура „сърцевина-обвивка“ или „сърцевина-двойна обвивка“ чрез електроовлакняване на хомогенни разтвори, съответно на системите PEO/BW или на PEO/полиестер/BW, без използване на допълнително устройство за коаксиално електроовлакняване. Архитектурата на влакната е доказана чрез комплекс от съвременни методи за анализ (SEM, TEM, XPS), както и чрез създаване на системен ход на селективна екстракция на външната обвивка, на вътрешната обвивка и на сърцевината на влакната. Показани са също така и някои потенциални възможности за приложението на новите материали в медицината и в областта на „зеленото“ земеделие.

1. За първи път бяха получени влакна с архитектура „сърцевина-обвивка“ чрез електроовлакняване на хомогенни разтвори на PEO и BW. Това беше постигнато чрез намиране на общ разтворител (хлороформ) на партньорите за получаване на хомогенния им разтвор. Показана беше възможността новите влакнести материали от PEO/BW да служат като носител на биологично активни вещества при използване на NQ като моделно лекарствено вещество. При използване на специално конструирана клетка беше проведено освобождаването на NQ от хидрофобните влакнести материали PEO/BW/NQ.

2. За първи път са получени влакна с архитектура „сърцевина-двойна обвивка“ чрез електроовлакняване на хомогенни разтвори на PEO, PLA и BW в общия им разтворител хлороформ. Това е първото съобщение за възможността за получаване на влакна „сърцевина-двойна обвивка“ от хомогенни разтвори без използване на допълнително устройство за коаксиално електроовлакняване вследствие на настъпване на самоорганизация на партньорите поради фазово разделяне. Показано е, че включването на PLA в структурата на влакната води до подобряване на механичните отнасяния на матовете от PEO/PLA/BW в сравнение с влакнести материали от PEO/BW.

3. Заместването на PLA с друг биосъвместим и биоразградим алифатен полиестер (PCL, PLAGA, PBS или PHB) позволи да се докаже валидността на предложения от нас подход за получаване на влакна „сърцевина-двойна обвивка“ от системата PEO/полиестер/BW. Доказано е, че за разлика от състава (BW) на външната обвивка на влакната „сърцевина-двойна обвивка“, който не зависи от отношението на молните маси на PEO и полиестера, то съставът на сърцевината и на вътрешната им обвивка се повлиява от това отношение. При молна маса на PEO, по-голяма от тази на полиестера, сърцевината на влакната е изградена само от PEO, а вътрешната обвивка – само от полиестера. При молна маса на PEO, по-малка от тази на полиестера, сърцевината е изградена главно от PEO с примеси от полиестера, а вътрешната обвивка – главно от полиестера с примеси от PEO. При използване на хидрофилния ZnO или на хидрофобния ZnO(Si) като контрастни агенти е показана възможността за насочено отлагане на хидрофилни или хидрофобни биологично активни вещества в процеса на електроовлажняване на системата PEO/полиестер/BW.

4. Предварителният *in vitro* скрининг на възможността за приложение на получения набор от влакнести материали, изградени от влакна с архитектура „сърцевина-обвивка“ (PEO/BW) или „сърцевина-двойна обвивка“ (PEO/PLA/BW или PEO/PCL/BW) с включено лекарствено вещество (NQ или CQ) показва потенциала новите влакнести материали да намерят приложение в областта на медицината и на „зеленото“ земеделие.

## V. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД, ОЧЕРТАВАЩИ НЯКОИ НАСОКИ НА БЪДЕЩИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Създаването на структури хидрофилна сърцевина – хидрофобна обвивка (полиестери, пчелен восък) разширява обхвата на възможностите за включване на биологично активни компоненти с хидрофилни или амфифилни свойства във влакната с архитектура „сърцевина-обвивка“. Тези добавки могат да бъдат както природни феноли с карбоксилни и аминогрупи, така и активни субстанции в състава на редица ендемични растения или билки.

Възможността за получаване на влакна с хидрофилна сърцевина и хидрофобна външна обвивка от пчелен восък разкрива нови възможности за включване на БАВ от животински произход. Един от тези продукти от особен интерес е произвежданият от пчелите прополис, както и някои от най-изявените негови компоненти с особено привлекателна биологична активност.

Представен е нов подход за създаване на влакна с архитектура „сърцевина–обвивка“ от хомогенни разтвори. Подходът е приложим за разнообразни биоразградими полиестери, с възможност за оптимизация на механични, повърхностни и биологични свойства. Предложените материали имат потенциал за прилагане в биомедицината, фармацевцията и тъканното инженерство. Остава открит въпросът за използване на техни съполимери, което би спомогнало за оптимизация на времето на разграждане (хидролитично или ензимно) на тези материали в зависимост от прилагането им в медицината и агрофармацията.

Възможността за получаване на биологично активни влакнести покрития със сложен комплекс от желани свойства чрез едnodюзово електроовлажняване разкрива привлекателни перспективи за развитието на иновативни безконтактни подходи в медицината и лечебната козметика. В перспектива е полагането на лечебни превръзки върху раневи повърхности със сложна конфигурация без директен контакт между лекаря (козметика) и пациента става лесноосъществимо. Това ще провокира създаването на несложни и ефективни преносими устройства за едnodюзово електроовлажняване за нуждите на травматологията, хирургическата практика и лечебната козметика.

## VI. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ И НА НАУЧНИТЕ СЪОБЩЕНИЯ НА ДОКТОРАНТА

Резултатите от настоящата дисертационна работа са представени в следните публикации и научни съобщения:

### ПУБЛИКАЦИИ

**[П1] Kyuchyuk S., Paneva D., Karashanova D., Markova N., Georgieva A., Toshkova R., Manolova N., Rashkov I.** Core-sheath-like poly(ethylene oxide)/beeswax composite fibers prepared by single-spinneret electrospinning. Antibacterial, antifungal and antitumor activities. *Macromolecular Bioscience* 22, 2200015, 1-14, <https://doi.org/10.1002/mabi.202200015>, 2022. **IF 5.859, Q1**

**[П2] Kyuchyuk S., Paneva D., Manolova N., Rashkov I., Karashanova D., Markova N.,** Core/double-sheath composite fibers from poly(ethylene oxide), poly(L-lactide) and beeswax by single-spinneret electrospinning. *Polymers, Special Issue Electrospinning Techniques and Advanced Textile Materials* 14, 5036, 1-20, 2022. <https://doi.org/10.3390/polym14225036>. **IF 4.967, Q1**; с отворен достъп.

**[П3] Kyuchyuk S., Paneva D., Manolova N., Rashkov I., Karashanova D., Markova N.** Composite core-double sheath fibers based on some biodegradable polyesters obtained by self-organization during electrospinning. *Journal of Applied Polymer Science* 2024, 141, e55179. <https://doi.org/10.1002/app.55179> **IF 2.8, Q2**; с отворен достъп.

**[П4] Kyuchyuk, S.; Paneva, D.; Manolova, N.; Rashkov, I.; Karashanova, D.; Naydenov, M.; Markova, N.** Electrospun Fibers of Biocompatible and Biodegradable Polyesters, Poly(Ethylene Oxide) and Beeswax with Anti-Bacterial and Anti-Fungal Activities. *Materials* 2023, 16, 4882, <https://doi.org/10.3390/ma16134882> **IF 3.748, Q2**, с отворен достъп

**[П5] Kyuchyuk, S.; Paneva, D.; Manolova, N.; Rashkov, I.** Core–Sheath Fibers via Single-Nozzle Spinneret Electrospinning of Emulsions and Homogeneous Blend Solutions. *Materials* 2024, 17, 5379. <https://doi.org/10.3390/ma17215379>, **IF 3.748, Q2**, с отворен достъп

**Трудовете на докторанта са цитирани в научната периодика 20 пъти (по данни от Scopus, 08.08.2025 г.**

## НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

(името на докладващия автор е подчертано):

### Устни съобщения:

[УС1] С. Кючюк, Д. Панева, Д. Карашанова, Н. Маркова, А. Георгиева, Р. Тошкова, Н. Манолова, И. Рашков, Получаване на нови композитни влакна тип "сърцевина-обвивка" от полиетиленоксид и пчелен восък чрез електроовлакняване, Тринадесета научна сесия „Млади учени в света на полимерите“, Институт по полимери-БАН, България, 02.06.2022г.

[УС2] С. Кючюк, Д. Панева, Н. Манолова, И. Рашков, Д. Карашанова, М. Найденов, Н. Маркова, Core-sheath and Core-double sheath Composite Fibers Prepared by Single Spinneret Electrospinning, Научна конференция „Clean Nature for Health“, 12.09.2023г.

[УС3] С. Кючюк, Д. Панева, Н. Манолова, И. Рашков, Едноетапно получаване на микровлакна тип сърцевина-обвивка чрез самоорганзиация в процеса на електроовлакняване, Осемнадесети пролетен семинар „Интердисциплинарна химия“, 28-30 април 2025г.

### Постерни съобщения:

[ПС1] С. Кючюк, Д. Панева, Д. Карашанова, Н. Маркова, А. Георгиева, Р.Тошкова, Н. Манолова, И. Рашков, Получаване на нови композитни влакна тип "сърцевина-обвивка" от полиетиленоксид и пчелен восък чрез електроовлакняване, IX ePoster научна сесия за студенти, докторанти и млади учени, Химикотехнологичен и металургичен университет, България, 11.11.2022 г.

[ПС2] С. Кючюк, Д. Панева, Н. Манолова, И. Рашков, Д. Карашанова, Н. Маркова. Влакна със структура сърцевина-двойна обвивка от полиетиленоксид, Поли(L-лактид), пчелен восък, получени чрез самоорганизация в процеса на електроовлакняване из разтвор, Четиринадесета научна сесия “ Младите учени в света на полимерите“, Институт по полимери-БАН, България 01.06.2023 г.

## НАГРАДИ

За най-добър доклад в Тринадесета научна сесия „Млади учени в света на полимерите“, Институт по полимери-БАН, България, 2022 г.

В конкурса за най-млади учени „Академик Иван Евстратиев Гешов“ в направление Нанонауки, нови материали и технологии, Българска академия на науките, 2023 г.

## НАУЧНА АКТИВНОСТ ИЗВЪН ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА:

### ПАТЕНТИ И ПОЛЕЗНИ МОДЕЛИ

1. И. Рашков, М. Игнатова, Н. Манолова, **С. Кючюк**, Я. Феодорова, Т. Томова, И. Славова, М. Аргирова, Състави на форми за локално приложение върху кожата, съдържащи екстракт от семена на Гинко билоба или смес от екстракт от семена на Гинко билоба и индивидуално биологично активно полифенолно съединение, Заявители: Институт по полимери – БАН (50%) и МУ-Пловдив (50%), по проект Д01-323/18.12.2019 ННП БиоАктивМед, **издаден патент** със защитен № 67586 от 06.11.**2023** г.
2. И. Рашков, М. Игнатова, Н. Манолова, **С. Кючюк**, Я. Феодорова, Т. Томова, И. Славова, М. Аргирова, Състави на форми за локално приложение върху кожата, съдържащи екстракт от семена на Гинко билоба или смес от екстракт от семена на Гинко билоба и индивидуално биологично активно полифенолно съединение, Заявители: Институт по полимери – БАН и Медицински университет – Пловдив, **регистриран полезен модел** със защитен № **4109** от 11.06.**2021** г.

### ПОСТЕРИ

1. В. Казанлъклиева, С. Кючюк, Д. Панева, М. Игнатова, Н. Манолова, И. Рашков, Нови електроовлаknени материали от хитозан и розмаринова киселина: получаване, охарактеризиране и антиоксидантна активност, Шестнадесета научна сесия „Младите учени в света на полимерите“, 04.03.2025 г.
2. С. Кючюк, Н. Стоянова, М. Игнатова, Н. Манолова, И. Рашков, Novel polymeric nanosized systems containing biologically active compounds: preparation and antioxidant activity, XI Научна сесия “Младите учени в света на полимерите“, организирана от Институт по полимери-БАН, България, 10.09.2020
3. М. Игнатова, И. Рашков, Н. Манолова, С. Кючюк, М. Аргирова, А. Георгиева, Р. Тошкова, Иновативни електроовлаknени материали, съдържащи извлек от семена на гинко билоба, с антиоксидантна и противотуморна активност, Четвъртата научна конференция „Иновативни нискотоксични биологично активни средства за прецизна медицина (БиоАктивМед)“, 12-16 юни 2023, с. Баня, Разлог.

### УЧАСТИЕ В ДОГОВОРИ:

1. Д01-217/30.11.2018 Национална научна програма „Иновативни нискотоксични биологично активни средства за прецизна медицина (БиоАктивМед)“.
2. Договор № КП-06-Н89/9 от 11.12.2024 г., на тема „Нови електроовлаknени материали с насочено моделиран състав и дизайн, съдържащи хитозан и биоактивни природни киселини: получаване, охарактеризиране и биологична активност“, финансиран от Фонд „Научни изследвания“.