

# **РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК И НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК**

**на гл.ас. Вилиана Едуардова Гуглева**

**представени за**

*участие в конкурс за заемане на АД “Доцент”*

*в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление  
7.3. Фармация, специалност „Технология на лекарствените форми и биофармация“  
към Учебен сектор „Технология на лекарствените форми и биофармация“, Катедра  
„Фармацевтични технологии“, Факултет „Фармация“, публикуван в Държавен вестник,  
бр. 45 от 28.05.2024 г.:*

## Резюмета на научните трудове, покриващи минималните наукометрични изисквания за заемане на АД“ Доцент“

**Показател Г7.** Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация:

Г7 1.	<b>Gugleva V</b> , Ahchiyska K, Georgieva D, Mihaylova R, Konstantinov S, Dimitrov E, Toncheva-Moncheva N, Rangelov S, Forsys A, Trzebicka B, Momkova D. Development, Characterization and Pharmacological Evaluation of Cannabidiol-Loaded Long Circulating Niosomes. <i>Pharmaceutics</i> 2023 15(10):2414. <a href="http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15102414">http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15102414</a> .
-------	---

### Abstract

Cannabidiol (CBD) is a promising drug candidate with pleiotropic pharmacological activity, whose low aqueous solubility and unfavorable pharmacokinetics have presented obstacles to its full clinical implementation. The rational design of nanocarriers, including niosomes for CBD encapsulation, can provide a plausible approach to overcoming these limitations. The present study is focused on exploring the feasibility of copolymer-modified niosomes as platforms for systemic delivery of CBD. To confer steric stabilization, the niosomal membranes were grafted with newly synthesized amphiphilic linear or star-shaped 3- and 4-arm star-shaped copolymers based on polyglycidol (PG) and poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL) blocks. The niosomes were prepared by film hydration method and were characterized by DLS, cryo-TEM, encapsulation efficacy, and *in vitro* release. Free and formulated cannabidiol were further investigated for cytotoxicity and pro-apoptotic and anti-inflammatory activities *in vitro* in three human tumor cell lines. The optimal formulation, based on Tween 60:Span60:Chol (3.5:3.5:3 molar ratio) modified with 2.5 mol% star-shaped 3-arm copolymer, is characterized by a size of 235 nm, high encapsulation of CBD (94%), and controlled release properties. Niosomal cannabidiol retained the antineoplastic activity of the free agent, but noteworthy superior apoptogenic and inflammatory biomarker-modulating effects were established at equieffective exposure vs. the free drug. Specific alterations in key signaling molecules, implicated in programmed cell death, cancer cell biology, and inflammation, were recorded with the niosomal formulations.

### Keywords:

star-shaped polyglycidol- poly( $\epsilon$ -caprolactone) copolymers; copolymer-modified niosomes; steric stabilization; EPR effect; cannabidiol; apoptosis; cytotoxicity.

## Резюме

Канабидиолът (CBD) е обещаващ кандидат за лекарство, характеризиращ се с плейотропна фармакологична активност, но ниската му разтворимост във вода и неблагоприятни фармакокинетични характеристики ограничават по-широкото му клинично приложение. Рационалният дизайн на наноносители, включително и ниозоми натоварени с канабидиол е подход за преодоляване на изброените ограничения. Настоящото изследване е фокусирано върху изследване на приложимостта на съполимер-модифицирани ниозоми като платформа за системно доставяне на канабидиол. За осигуряване на стерична стабилизация ниозомалните мембрани са модифицирани с новосинтезирани амфифилни линейни или звездовидни (3- и 4-раменни) съполимери на основата на блокове от полиглицидол (PG) и поли(ε-капролактон) (PCL). Ниозомите бяха приготвени чрез филм-хидратиращ метод и охарактеризирани с помощта на динамично лазерно светлоразсейване (DLS), крио-трансмисионна електронна микроскопия (cryo-TEM), беше оценена ефективността на натоварване с канабидиол и *in vitro* профила на освобождаване. Свободният и натоварен в състава на ниозоми куркумин бяха допълнително обект на *in vitro* изследвания за цитотоксичност и проапоптична и противовъзпалителна активност върху три човешки туморни клетъчни линии. Оптималният модел ниозоми на основата на Tween 60:Span 60:холестерол (3.5:3.5:3 моларни съотношения), модифициран с 2.5 mol% звездовиден 3-раменен съполимер, се характеризира с размери от 235 nm, висока ефективност на натоварване с канабидиол (94%) и контролирано освобождаване на активното вещество. Включеният в структурата на ниозоми канабидиол запазва антинеопластичната активност на свободното вещество, но проявява значително по-високи апоптогенни и възпалителни биомаркер-модулиращи ефекти при еквивалентна експозиция спрямо свободния канабидиол. Бяха установени специфични промени в ключови сигнални молекули, участващи в програмираната клетъчна смърт, развитието на туморните клетки и възпалението при приложение на разработените ниозоми.

## Ключови думи:

звездообразни съполимери на основата на полиглицидол-поли(ε-капролактон); съполимер-модифицирани ниозоми; пространствена стабилизация; EPR ефект; канабидиол; апоптоза; цитотоксичност.

Г7 2.	Momekova D., <b>Gugleva V.</b> , Petrov P. Development and evaluation of curcumin-loaded vesicular carriers: impact of formulation variables. <i>Pharmacia</i> 2024;71:1–8. <a href="http://dx.doi.org/10.3897/pharmacia.71.e127997">http://dx.doi.org/10.3897/pharmacia.71.e127997</a>
-------	--

## Abstract

Vesicular carriers are a well-established approach to improving the technological and biopharmaceutical characteristics of the loaded cargo. The current manuscript is focused on the development and evaluation in a comparative aspect of two types of vesicles - ethosomes and transfersomes loaded with the phytoconstituent curcumin. The formulation variables affecting their physiochemical and cytotoxic properties are outlined as well. A series of ethosomes and transfersomes based on Lipoid S75 and ethanol, or edge activator, were prepared using the thin film hydration method and subjected to comprehensive evaluation by dynamic light scattering (DLS) analysis, transmission electron microscopy (TEM), entrapment efficiency evaluation, *in vitro* release, and cytotoxicity studies. Ethosomes based on Lipoid S75 (4% w/w) and ethanol (30% v/v) showed suitable physicochemical characteristics (hydrodynamic diameter of 578.6 nm, monomodal size distribution, high curcumin entrapment efficiency (78.2%)), and superior antiproliferative activity compared to free drug and transfersomal nanocarriers.

## Keywords:

biological active compounds, curcumin, antineoplastic activity, topical delivery, ethosomes, transfersomes.

## Резюме

Везикуларните носители са утвърден подход за подобряване на технологичните и биофармацевтичните характеристики на натовареното вещество. Настоящият манускрипт е фокусиран върху разработването и охарактеризирането в сравнителен аспект на два вида везикуларни носители – етозоми и трансферзоми, натоварени с фитосъединението куркумин. Оценени са факторите, оказващи влияние върху техните физикохимични и цитотоксични характеристики. Различни състави етозоми и трансферзоми на основата на Lipoid S 75 и етанол или „edge”-активатор бяха приготвени чрез филм-хидратиращ метод и охарактеризирани посредством динамично лазерно светлоразсейване (DLS), трансмисионна електронна микроскопия (TEM), ефективност на натоварване, *in vitro* и цитотоксични изследвания. Етозомите на основата на Lipoid S75 (4% w/w) и етанол (30% v/v) показаха подходящи физикохимични характеристики (хидродинамични диаметър 578.6 nm, мономодално разпределение по размер, висока ефективност на натоварване с куркумин (78.2%) и по-изразена антипролиферативна активност в сравнение със чистия куркумин и трансферзомите.

## Ключови думи:

биологично активни вещества, куркумин, антинеопластична активност, локално приложение, етозоми, трансферзоми.

Г7 3.	<b>Gugleva V.</b> , Mihaylova R., Momekov G., Kamenova K., Forys A., Trzebicka B., Petrova M., Ugrinova I., Momekova D., Petrov P. pH-responsive niosome-based nanocarriers of antineoplastic agents. <i>RSC Advances</i> 2024;14(16):11124–40. <a href="http://dx.doi.org/10.1039/d4ra01334d">http://dx.doi.org/10.1039/d4ra01334d</a>
-------	--

## Abstract

Differences in pH between the tumour interstitium and healthy tissues can be used to induce conformational changes in the nanocarrier structure, thereby triggering drug release at the desired site. In the present study, novel pH-responsive nanocarriers were developed by modifying conventional niosomes with hexadecyl-poly(acrylic acid)<sub>n</sub> copolymers (HD-PAA<sub>n</sub>). Niosomal vesicles were prepared by the thin film hydration method using Span 60, Span 60/Tween 60 and cholesterol as main constituents, and HD-PAA modifiers of different concentrations (0.5, 1, 2.5, 5 mol%). Next, two model substances, a water-soluble fluorescent dye (calcein) and a hydrophobic agent with pronounced antineoplastic activity (curcumin), were loaded in the aqueous core and hydrophobic membrane of the elaborated niosomes, respectively. Physicochemical properties of blank and loaded nanocarriers such as hydrodynamic diameter (D<sub>h</sub>), size distribution, zeta potential, morphology and pH-responsiveness were investigated in detail. The cytotoxicity of niosomal curcumin was evaluated against human malignant cell lines of different origins (MJ, T-24, HUT-78), and the mechanistic aspects of proapoptotic effects were elucidated. The formulation composed of Span 60/Tween 60/cholesterol/2.5% HD-PAA17 exhibited optimal physicochemical characteristics (D<sub>h</sub> 302 nm; z potential –22.1 mV; high curcumin entrapment 83%), pH-dependent drug release and improved cytotoxic and apoptogenic activity compared to free curcumin.

## Резюме

Разликите в стойностите на рН между туморния интерстициум и здравите тъкани могат да се използват за предизвикване на конформационни промени в структурата на наноносителя, като по този начин се медира освобождаването на лекарственото вещество на желаното място. В настоящото изследване бяха разработени нови рН-чувствителни наноносители чрез модифициране на конвенционални ниозоми със съполимери на хексадецил-поли (акрилова киселина) (HD-PAA<sub>n</sub>). Ниозомите бяха приготвени чрез филм-хидратиращ метод на основата на Span 60, Span 60/Tween 60 и холестерол и модифицирани с помощта на HD-PAA<sub>n</sub> в различни концентрации (0.5, 1, 2.5, 5 mol%). След което две моделни вещества, водоразтворимо флуоресцентно багрило (калцеин) и хидрофобен агент с изразено антинеопластично действие (куркумин), бяха натоварени съответно във водната фаза и хидрофобната мембрана на разработените везикули. Физикохимичните свойства на празните и натоварените наноносители като хидродинамичен диаметър (D<sub>h</sub>), разпределение по размер, дзета потенциал, морфология и рН-чувствителност бяха детайлно оценени. Цитотоксичността на ниозомалния куркумин беше оценена върху човешки злокачествени клетъчни линии с различен произход (MJ, T-24, HUT-78) и механистичните аспекти на проапоптотичните ефекти бяха изяснени. Съставът на основата на Span 60/Tween 60 /холестерол/ 2.5% HD-PAA<sub>17</sub> се характеризира с оптимални физикохимични свойства (D<sub>h</sub>

302 nm;  $\zeta$  потенциал  $-22.1$  mV; висока ефективност на натоварване с куркумин 83%), pH-зависимо освобождаване на активното вещество и подобрена цитотоксична и апоптогенна активност в сравнение със свободния куркумин.

<b>Г7 4.</b>	4. Stefanov S, <b>Gugleva V</b> , Andonova V. Technological strategies for the preparation of lipid nanoparticles: an updated review. <i>Pharmacia</i> 2023 70(3):449–63. <a href="http://dx.doi.org/10.3897/pharmacia.70.e108119">http://dx.doi.org/10.3897/pharmacia.70.e108119</a> .
--------------	--

## Abstract

The concept of improving drug biopharmaceutical properties by proper selection of delivery system should begin with a rational choice of relevant dosage form, followed by the precise assessment of physicochemical compatibility between the drug delivery system (DDS) and the active pharmaceutical ingredient (API). Afterwards, according to laboratory availabilities, an efficient production method should be selected and, if possible, to take into account the opportunity for lab-upscale and prevailed industry research needs. Amid the vast diversity of nanostructured drug delivery carriers, lipid nanoparticles (LNs) stand out with their undeniable advantages like exceptive biocompatibility and multiplicity, and their importance as “green” derivatives for biochemical processes. Their distinctive structural properties also allow adequate protection of loaded APIs against chemical degradation in an aggressive biological environment and provide excellent resiliency in modifying drug release profiles. This review highlights different findings reported by the researchers worldwide over the years and focuses on the various production strategies and techniques for the preparation of LNs.

## Keywords:

active pharmaceutical ingredient, high-pressure homogenization, nanostructured lipid carriers, scale-up production, solid lipid nanoparticles.

## Резюме

Концепцията за подобряване на биофармацевтичните свойства на лекарственото вещество чрез подходящ избор на лекарство-доставяща система трябва да започне с рационален избор на подходяща дозирана форма, последвана от прецизна оценка на физикохимичната съвместимост между лекарство-доставящата система и активната фармацевтична съставка (API). След това, в зависимост от лабораторното оборудване, е необходимо да се избере ефективен метод за приготвяне на лекарство-доставящата система и по-възможност да се вземе предвид възможността за мащабиране на производството в отговор на нуждата от научни изследвания в индустрията. Сред огромното разнообразие от наноразмерни лекарство-доставящи системи, липидните наночастици (LNs) се открояват с неоспоримите си предимства като изключителна биосъвместимост и мултифункционалност, както и тяхната роля като „зелени“ деривати за различни

биохимични процеси. Техните отличителни структурни свойства предоставят защита на натоварените активни фармацевтични съставки срещу химично разграждане в неблагоприятна биологична среда и осигуряват отлична устойчивост при модифициране профилите на освобождаване на лекарствените вещества. Настоящият обзор обобщава актуалната информация, събрана от редица научни публикации в световните бази данни и се фокусира върху различните производствени стратегии и методи за приготвяне на липидни наночастици.

#### Ключови думи:

активна фармацевтична съставка, хомогенизация под високо налягане, наноструктурни липидни носители, мащабиране на производство, твърди липидни наночастици.

Г7 5.	Sotirova Y, <b>Gugleva V</b> , Stoeva S, Kolev I, Nikolova R, Marudova M, Nikolova K, Kiselova-Kaneva Y, Hristova M, Andonova V. Bigel Formulations of Nanoencapsulated St. John's Wort Extract—An Approach for Enhanced Wound Healing. <i>Gels</i> 2023, 9, 360. <a href="https://doi.org/10.3390/gels9050360">https://doi.org/10.3390/gels9050360</a> .
-------	---

#### Abstract

This study aimed to develop a semisolid vehicle for topical delivery of nanoencapsulated St. John's wort (SJW) extract, rich in hyperforin (HP), and explore its wound-healing potential. Four nanostructured lipid carriers (NLCs) were obtained: blank and HP-rich SJW extract-loaded (HP-NLC). They comprised glyceryl behenate (GB) as a solid lipid, almond oil (AO), or borage oil (BO) representing the liquid lipid, along with polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate (PSMO) and sorbitan monooleate (SMO) as surfactants. The dispersions demonstrated anisometric nanoscale particles with acceptable size distribution and disrupted crystalline structure, providing entrapment capacity higher than 70%. The carrier exhibiting preferable characteristics (HP-NLC2) was gelled with Poloxamer 407 (PM407) to serve as the hydrophilic phase of a bigel, to which the combination of BO and sorbitan monostearate (SMS) organogel was added. The eight prepared bigels with different proportions (blank and nanodispersion-loaded) were characterized rheologically and texturally to investigate the impact of the hydrogel-to-oleogel ratio. The therapeutic potential of the superior formulation (HP-NLC-BG2) was evaluated *in vivo* on Wistar male rats through the tensile strength test on a primary-closed incised wound. Compared with a commercial herbal semisolid and a control group, the highest tear resistance ( $7.764 \pm 0.13$  N) was achieved by HP-NLC-BG2, proving its outstanding wound-healing effect.

#### Keywords:

biphasic gels; hyperforin; *Hypericum perforatum*; nanostructured lipid carriers; wounds.

## Резюме

Настоящото изследване цели разработването на полутвърда лекарствена форма за локално доставяне на наноенкапуслиран екстракт от жълт кантарион (SJW) богат на хиперфорин (HP) и оценка на потенциала му за заздравяване на рани. Бяха приготвени 4 модела наноструктурни липидни носители (NLC): ненатоварени и натоварени с богат на хиперфорин екстракт от жълт кантарион (HP-NLC). Те са съставени от глицерил бехенат (GB) като твърд липид, бадемово масло (АО) или масло от пореч (ВО), представляващи течния липид и полиоксиетилен (20) сорбитан моноолеат (PSMO) и сорбитан моноолеат (SMO) като повърхностно активни вещества. Дисперсиите се характеризират с анизометрични наноразмерни частици с подходящо разпределение по размер и нарушена кристална структура осигуряваща повече от 70% ефективност на натоварване с екстракт. Оптималният модел наноструктурни липидни носители (HP-NLC2) беше желиран с помощта на Poloxamer 407 (PM407), съставлявайки водната фаза на бигел, към която беше прибавен органогел на основата на масло от пореч и сорбитан моностеарат (SMS). Бяха приготвени 8 модела бигелове (празни и натоварени с нанодисперсия) в различни пропорции и беше изследвано влиянието на съотношението хидрогел към олеогел върху реологичните и механичните им свойства. Терапевтичният потенциал на оптималния модел бигел (HP-NLC-BG2) беше изследван *in vivo* върху мъжки плъхове, порода Wistar, посредством изследване за якост на опън върху първично затворена порезна рана. В сравнение с търговски продукт на растителна основа и контролна група, най-висока устойчивост на разкъсване ( $7.764 \pm 0.13$  N) беше постигната при приложение на бигела, натоварен с наноенкапуслиран екстракт от жълт кантарион (SJW) богат на хиперфорин (HP-NLC-BG2), което потвърждава неговия изразен ранозаздравяващ ефект.

## Ключови думи:

бигелове; хиперфорин; *Hypericum perforatum*; наноструктурни липидни носители; рани.

Г7 6.	<b>Gugleva V.</b> , Andonova V. Recent Progress of Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers as Ocular Drug Delivery Platforms. <i>Pharmaceuticals</i> 2023;16(3):474. <a href="http://dx.doi.org/10.3390/ph16030474">http://dx.doi.org/10.3390/ph16030474</a> .
-------	--

## Abstract

Sufficient ocular bioavailability is often considered a challenge by the researchers, due to the complex structure of the eye and its protective physiological mechanisms. In addition, the low viscosity of the eye drops and the resulting short ocular residence time further contribute to the observed low drug concentration at the target site. Therefore, various drug delivery platforms are being developed to enhance ocular bioavailability, provide controlled and sustained drug release, reduce the number of applications, and maximize therapy outcomes. Solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLCs) exhibit all these benefits, in addition to being biocompatible, biodegradable, and susceptible to sterilization and scale-up. Furthermore, their



successive surface modification contributes to prolonged ocular residence time (by adding cationic compounds), enhanced penetration, and improved performance. The review highlights the salient characteristics of SLNs and NLCs concerning ocular drug delivery, and updates the research progress in this area.

### **Keywords:**

lipid nanoparticles; mucoadhesion; ocular bioavailability; surface modification.

### **Резюме**

Постигането на оптимална очна бионаличност се счита за предизвикателство от учените поради комплексната структура на окото и неговите защитни физиологични механизми. Също така ниският вискозитет, с който се характеризират капките за очите и съответно краткото резидентно време допълнително допринасят за наблюдаваната ниска локална концентрация на таргетното място. В тази връзка се разработват различни лекарство-доставящи платформи с цел постигане на по-висока очна бионаличност, контролирано и забавено освобождаване на лекарственото вещество, по-малък брой приеми и по-добри терапевтични резултати. Твърдите липидни наночастици (SLNs) и наноструктурните липидни носители (NLCs) проявяват гореизброените характеристики, като също така са биосъвместими, биоразградими, могат да бъдат подложени на стерилизация и производството им да бъде мащабирано. Също така, тяхната последваща повърхностна модификация допринася за удължено време на престой в очите (чрез добавяне на катионни съединения), по-добра пенетрация и ефект. Настоящият обзор разглежда отличителните характеристики на твърдите липидни наночастици и наноструктурните липидни носители по отношение на лекарственото доставяне в очите и актуализира научния прогрес в тази област.

### **Ключови думи:**

липидни наночастици, мукоадхезия, очна бионаличност, повърхностна модификация.

Г 7 7.	<b>Gugleva V.</b> , Andonova V. Drug delivery to the brain – lipid nanoparticles-based approach. <i>Pharmacia</i> 2023, 70(1):113–20.
--------	---

### **Abstract**

The complex structure of the human brain defines it as one of the most inaccessible organs in terms of drug delivery. The blood-brain barrier (BBB) represents a microvascular network involved in transporting substances between the blood and the central nervous system (CNS) – enabling the entry of nutrients and simultaneously restricting the influx of pathogens and toxins. However, its role as a protective shield for CNS also restricts drug access to the brain. Since many drugs cannot cross the BBB due to unsuitable physicochemical characteristics (i.e., high molecular

weight, aqueous solubility, etc.), different technological strategies have been developed to ensure sufficient drug bioavailability. Among these, solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLCs) are promising approaches thanks to their lipid nature, facilitating their brain uptake, small sizes, and the possibilities for subsequent functionalization to achieve targeted delivery. The review focuses on applying SLNs and NLCs as nanocarriers for brain delivery, outlining the physiological factors of BBB and the physicochemical characteristics of nanocarriers influencing this process. Recent advances in this area have also been summarized.

### **Keywords:**

blood-brain barrier, ligands, nanostructured lipid carriers, receptors-mediated transcytosis, solid lipid nanoparticles.

### **Резюме**

Сложното устройство на човешкия мозък го определя като един от най-недостъпните органи по отношение на лекарствено доставяне. Кръвно-мозъчната бариера (КМБ/ BBB) представлява микроваскуларна мрежа, участваща в транспортирането на вещества между кръвта и централната нервна система (ЦНС/ CNS) – позволявайки навлизането на хранителни вещества и същевременно ограничавайки притока на патогени и токсини. Защитната ѝ функция също така ограничава и навлизането на лекарствените вещества до мозъка. Тъй като много лекарствени вещества не могат да преминат през кръвно-мозъчната бариера в резултат на неподходящи физикохимични характеристики (напр. висока молекулна маса, разтворимост във вода и др.) се търсят различни технологични подходи, за да се осигури достатъчна бионаличност. Сред тях твърдите липидни наночастици (SLNs) и наноструктурните липидни носители са обещаваща алтернатива благодарение на липидната си природа, която улеснява тяхното навлизане в мозъка, малките си размери и възможността за структурна модификация за постигане на насочено доставяне. Обзорът се фокусира върху приложението на твърдите липидни наночастици и наноструктурните липидни носители като платформа за лекарствено доставяне до ЦНС, като очертава физиологичните фактори от страна на кръвно-мозъчната бариера и физикохимичните характеристики на наноносителите, повлияващи този процес. Последните новости в тази сфера също да обобщени.

### **Ключови думи:**

кръвно-мозъчна бариера, лиганди, наноструктурни липидни носители, рецептор-медирана транцитоза, твърди липидни наночастици.

Г 7 8.	Gentscheva G, Milkova-Tomova I, Pehlivanov I, <b>Gugleva V</b> , Nikolova K, Petkova N, Andonova V, Buhlova D, Pisanova E. Chemical Characterization of Selected Algae and Cyanobacteria from Bulgaria as Sources of Compounds with Antioxidant Activity. <i>Applied Sciences</i> 2022, 12, 9935. <a href="https://doi.org/10.3390/app12199935">https://doi.org/10.3390/app12199935</a> .
--------	---

## Abstract

The current research focused on algae from the waters of the Black Sea—*Chaetomorpha linum*, *Ulva intestinalis*, *Ericaria crinita*, and bioreactors — *Chlorella* spp. and *Arthrospira platensis/cyanobacterium*/. Pigment content, total phenolic content, and antioxidant capacity were investigated for their use as pharmaceutical, food, and cosmetic ingredients. *E. crinita* exhibited the highest antioxidant activity by ORAC and HORAC (463.3  $\mu\text{mol TE/g}$  and 463.3  $\mu\text{mol GAE/g}$ ) and the highest total content of polyphenols and rutin of the investigated algae. Lower protein content was found in saltwater algae than in freshwater algae. For the first time, biologically active substances from the Bulgarian *A. platensis* and *Chlorella* spp., produced in a bioreactor, have been quantitatively identified. *A. platensis* contained rutin (141.25 mg/100 g), naringenin (42.17 mg/100 g), quercetin (26.74 mg/100 g), kaempferol, and quercetin-3- $\beta$ -glycoside. Phenolic acids were isolated: neochlorogenic (172.27 mg/100 g) for lyophilized and 5783 mg/100 g for convection-dried *A. platensis*. It has been found that the protein content in *A. platensis* (convection dried) and *Chlorella* spp. (lyophilized) was nearly 54% higher than that of green algae *U. intestinalis* from Varna. The lyophilization process reduced the protein content of *A. platensis* samples by almost 20%. The high protein content of convection-dried *A. platensis* (43.4%) and lyophilized *Chlorella* spp. (43.7%) identified them as suitable emulsifiers in colloidal and emulsion systems.

## Keywords:

*Chaetomorpha linum*; *Ulva intestinalis*; *Ericaria crinita*; *Arthrospira platensis*; *Chlorella* spp.; antioxidant activity; flavonoids; phenolic acids; protein; chlorophyll.

## Резюме

Настоящото изследване е фокусирано върху водорасли от водите на Черно море - *Chaetomorpha linum*, *Ulva intestinalis*, *Ericaria crinita* и от биореактори - *Chlorella* spp. и *Arthrospira platensis/cyanobacterium*/. Съдържанието на пигменти, общото фенолно съдържание и антиоксидантният им капацитет са изследвани във връзка с употребата им като фармацевтични, хранителни и козметични суровини. *E. crinita* проявява най-висока антиоксидантна активност определена чрез ORAC и HORAC методи (463.3  $\mu\text{mol TE/g}$  и 463.3  $\mu\text{mol GAE/g}$ ) и най-високо общо съдържание на полифеноли и рутин от изследваните водорасли. По-ниско съдържание на протеини е установено в соленоводните водорасли, отколкото в сладководните водорасли. За първи път биологично активни вещества от български *A. platensis* и *Chlorella* spp., произведени в биореактор, са количествено идентифицирани. *A. platensis* съдържа рутин (141,25 mg/100 g), нарингенин (42.17 mg/100 g), кверцетин (26.74 mg/100 g), кемпферол и кверцетин-3- $\beta$ -гликозид. Изолирани са фенолни киселини: неохлорогенна (172.27 mg/100 g) за лиофилизираните и 5783 mg/100 g за

конвективно изсушените *A. platensis*. Беше установено, че съдържанието на протеин в *A. platensis* (конвективно изсушен) и *Chlorella spp.* (лиофилизиран) е с близо 54% по-високо от това на зелените водорасли *U. intestinalis* от Варна. Процесът на лиофилизация намалява съдържанието на протеин в пробите от *A. platensis* с почти 20%. Високото съдържание на протеин в конвективно изсушени *A. platensis* (43.4%) и лиофилизирана *Chlorella spp.* (43.7%) ги определя като подходящи емулгатори в колоидни и емулсионни системи.

#### Ключови думи:

*Chaetomorpha linum*; *Ulva intestinalis*; *Ericaria crinita*; *Arthrospira platensis*; *Chlorella spp.*; антиоксидантна активност; флавоноиди; фенолни киселини; протеин; хлорофил.

Г 7 9.	<b>Gugleva V.</b> , Michailova V, Mihaylova R, Momekov G, Zaharieva MM, Najdenski H, Petrov P, Rangelov S, Forys A, Trzebicka B, Momekova D. Formulation and Evaluation of Hybrid Niosomal In Situ Gel for Intravesical Co-Delivery of Curcumin and Gentamicin Sulfate. <i>Pharmaceutics</i> 2022 14(4):747. doi: 10.3390/pharmaceutics14040747.
--------	--

#### Abstract

The current study describes the elaboration of a hybrid drug delivery platform for an intravesical application based on curcumin/gentamicin sulfate simultaneously loaded niosomes incorporated into thermosensitive *in situ* gels. Series of niosomes were elaborated via the thin film hydration method, evaluating the impact of non-ionic surfactants', cholesterol's, and curcumin's concentration. The formulation composed of equimolar ratio of Span 60, Tween 60, and 30 mol% cholesterol was selected as the optimal composition, due to the high entrapment efficiency values obtained for both drugs, and appropriate physicochemical parameters (morphology, size, PDI, and zeta potential), therefore, was further incorporated into Poloxamers (407/188) and Poloxamers and chitosan based *in situ* gels. The developed hybrid systems were characterized with sol to gel transition in the physiological range, suitable rheological and gelling characteristics. In addition, the formed gel structure at physiological temperatures determines the retarded dissolution of both drugs (vs. niosomal suspension) and sustained release profile. The conducted microbial studies of selected niosomal *in situ* gels revealed the occurrence of a synergetic effect of the two compounds when simultaneously loaded. The findings indicate that the elaborated thermosensitive niosomal *in situ* gels can be considered as a feasible platform for intravesical drug delivery.

#### Keywords:

curcumin; gentamicin sulfate; drug delivery; *in situ* gels; simultaneously loaded niosomes; stimuli-responsiveness; poloxamer; vesicular systems.

## Резюме

Настоящото изследване описва разработването на хибридна платформа за доставяне на лекарствени вещества за интравезикално приложение, на основата на ниозоми, едновременно натоварени ниозоми с куркумин/гентамицин сулфат, включени в състава на термочувствителни *in situ* гелове. Различни модели ниозоми бяха приготвени чрез филм-хидратиращ метод, оценявайки влиянието на вида на нейногенните повърхностно активни вещества, концентрацията на холестерол и куркумин. Моделът съставен от еквимоларно съотношение от Span 60, Tween 60 и 30 mol % холестерол, беше избран като оптимален състав, благодарение на високите стойности на ефективност на натоварване, получени и за двете вещества, както и подходящите физикохимични параметри (морфология, размер, индекс на полидисперсност и дзета потенциал) и беше включен в *in situ* желиращи системи, на основата на Poloxamers (407/188) и Poloxamers и хитозан. Разработените хибридни системи се характеризират с преход от зол към гел във физиологичния диапазон, подходящи реологични и желиращи свойства. В допълнение на това, образуваната гелна структура при физиологична температура обуславя по-бавното разтваряне на двете лекарствени вещества (в сравнение с ниозомна суспензия) и продължителното им освобождаване. Проведените микробиологични изследвания на оптималните модели ниозомални *in situ* гелове показват появата на синергичен ефект на двете съединения при едновременното им натоварване. Получените резултати показват, че разработените термочувствителни ниозомални *in situ* гелове могат да се считат за подходяща платформа за интравезикално лекарствено доставяне.

## Ключови думи:

куркумин; гентамицин сулфат; лекарствено доставяне; *in situ* гелове; едновременно натоварени ниозоми; чувствителност към стимули; полуксамер; везикуларни системи.

Г7 10.	Momekova D, <b>Gugleva V</b> , Petrov P. Nanoarchitectonics of Multifunctional Niosomes for Advanced Drug Delivery. <i>ACS Omega</i> 2021 6(49):33265–73. <a href="http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.1c05083">http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.1c05083</a> .
--------	---

## Abstract

Niosomes are a type of vesicular nanocarrier exploited for enhancing the therapeutic efficacy of various drugs in clinical practice. Niosomes comprise a bilayer hydrophobic membrane enclosing a central cavity filled with an aqueous phase, and therefore, they can encapsulate and deliver both hydrophobic and hydrophilic substances. Niosomal nanocarriers are preferred over other bilayer structures such as liposomes due to their chemical stability, biodegradability, biocompatibility, low production cost, low toxicity, and easy storage and handling. In addition, the niosomal membrane can be easily modified by the inclusion of ligands or stimulus-sensitive

segments for achieving targeted delivery and triggered release of the encapsulated cargo. This mini-review outlines the current advances in designing functional niosomes and their use as platforms for developing advanced drug and gene delivery systems.

## Резюме

Ниозомите са везикуларни наноносители, използвани за повишаване на терапевтичната ефикасност на различни лекарствени вещества в клиничната практика. Ниозомите се състоят от бислойна хидрофобна мембрана, обхващаща централна водна кухина, поради което те могат да енапсулират в структурата си както хидрофобни, така и хидрофилни лекарствени вещества. Ниозомалните наноносители са предпочитани пред други бислойни структури като липозоми благодарение на тяхната химическа стабилност, биоразградимост, биосъвместимост, ниски производствени разходи, ниска токсичност, лесно съхранение и обработка. В допълнение, ниозомалната мембрана може лесно да бъде модифицирана чрез включването на лиганди или стимул-чувствителни сегменти за постигане на насочено доставяне и инициране освобождаването на натовареното лекарствено вещество. Този мини обзор очертава текущия напредък в дизайна на функционализираните ниозоми и тяхното използване като платформи за разработване на усъвършенствани системи за доставяне на лекарства и терапевтични гени.

Г7 11.	<b>Gugleva V</b> , Ivanova N, Sotirova Y, Andonova V. Dermal Drug Delivery of Phytochemicals with Phenolic Structure via Lipid-Based Nanotechnologies. <i>Pharmaceuticals</i> 2021, 14, 837.
--------	--

## Abstract

Phenolic compounds are a large, heterogeneous group of secondary metabolites found in various plants and herbal substances. From the perspective of dermatology, the most important benefits for human health are their pharmacological effects on oxidation processes, inflammation, vascular pathology, immune response, precancerous and oncological lesions or formations, and microbial growth. Because the nature of phenolic compounds is designed to fit the phytochemical needs of plants and not the biopharmaceutical requirements for a specific route of delivery (dermal or other), their utilization in cutaneous formulations sets challenges to drug development. These are encountered often due to insufficient water solubility, high molecular weight and low permeation and/or high reactivity (inherent for the set of representatives) and subsequent chemical/photochemical instability and ionizability. The inclusion of phenolic phytochemicals in lipid-based nanocarriers (such as nanoemulsions, liposomes and solid lipid nanoparticles) is so far recognized as a strategic physico-chemical approach to improve their *in situ* stability and introduction to the skin barriers, with a view to enhance bioavailability and therapeutic potency. This current review is focused on recent advances and achievements in this area.

## Keywords:

biologically active compounds; dermal drug delivery; liposomes; nanoemulsions; nanostructured lipid carriers; polyphenols; phytophenols; solid lipid nanoparticles; skin permeation.

## Резюме

Фенолните съединения са голяма, хетерогенна група от вторични метаболити, които могат да бъдат открити в редица растения. От дерматологична гледна точка, най-важните ползи за човешкото здраве са техните фармакологични ефекти върху окислителните процеси, възпалението, съдовата патология, имунния отговор, предракови и онкологични лезии или образувания, както и микробния растеж. Тъй като природата на фенолните съединения отговаря за фитохимичните нужди на растенията, а не на биофармацевтичните изисквания предявени към специфичен път на въвеждане (дермален или друг), тяхното включване в състава на лекарствени форми за дермално приложение се счита за предизвикателство. Това често се дължи на тяхната недостатъчна разтворимост във вода, високо молекулно тегло и ниска проникваемост и/или висока реактивност (присъща за редица представители) и последваща химична/фотохимична нестабилност и възможност за йонизиране. Включването на фенолни фитосъединения в липид-базирани наноносители (като наноемулсии, липозоми и твърди липидни наночастици) се счита за стратегически физико-химичен подход за повишаване на тяхната *in situ* стабилност и пермеация през кожните бариери и подобряване на бионаличността им и терапевтичния им ефект. Настоящият обзор се фокусира върху напредъка и актуалните постижения в тази област.

## Ключови думи:

биологично активни вещества; дермално лекарствено доставяне; липозоми; наноемулсии; наноструктурни липидни носители; полифеноли; фитофеноли; твърди липидни наночастици; проникване през кожата.

Г7 12.	<b>Gugleva V</b> , Zasheva S, Hristova M, Andonova V. Topical use of resveratrol: technological aspects. <i>Pharmacia</i> 2020 67(2):89–94.
--------	---

## Abstract

Resveratrol is a natural polyphenolic phytoalexin found in grapes, berry skins, roots of Japanese knotweed and is reputed as an excellent antioxidant, anti-inflammatory, neuro- and cardio- protective agent. Resveratrol has also beneficial effects in therapy of different skin conditions such as acne, exfoliative eczema, psoriasis and is known to provide a protection against ultraviolet radiation-mediated oxidative stress. However, its low oral bioavailability and short biological half- life compromise its beneficial therapeutic effects; therefore, its topical application is a practical approach in the treatment of various cutaneous disorders. Challenges associated with the development of topical resveratrol drug delivery systems and dosage forms include its low

aqueous solubility as well as its poor UV-, pH- and temperature-dependent stability. The purpose of this article is to discuss the mechanism of action, therapeutic effect and physicochemical properties of resveratrol and to present recent technological approaches designed to improve its stability, bioavailability and therapeutic efficiency.

### Keywords:

antioxidant activity, biologically active compound, drug delivery systems, skin protection.

### Резюме

Ресвератролът е естествен полифенолен фитоалексин, намиращ се в гроздето, люспите на горски плодове, корените на Японски фалопия и е известен като отличен антиоксидант, противовъзпалително, невро- и кардиопротективно средство. Ресвератролът също така има благоприятен ефект при терапията на различни кожни състояния като акне, ексфолиативна екзема, псориазис и осигурява защита срещу оксидативен стрес, медиран от ултравиолетовото лъчение. Въпреки това, неговата ниска орална бионаличност и краткият биологичен полуживот компрометират благоприятните му терапевтични ефект и в тази връзка локалното му приложение е практически подход при лечението на различни кожни заболявания. Като предизвикателствата, свързани с разработването на лекарство-доставящи системи и лекарствени форми за локално приложение на ресвератрол, могат да се посочат неговата ниска разтворимост във вода, както и UV-, pH- и температурозависимата стабилност. Целта на настоящата статия е да разгледа механизма на действие, терапевтичния ефект и физикохимичните свойства на ресвератрола и да представи последните технологични подходи, предназначени да подобрят неговата стабилност, бионаличност и терапевтична ефективност.

### Ключови думи:

антиоксидантна активност, биологично активни вещества, лекарство-доставящи системи, защита на кожата.

**Показател Г7.8** Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове

Г8 1.	Zasheva S, <b>Gugleva V</b> , Andonova V, Aerosol vaccines – perspectives and therapeutic impact, <i>Scripta Scientifica Pharmaceutica</i> , 2020;7(1):23-30. <a href="http://dx.doi.org/10.14748/ssp.v6i2.6614">http://dx.doi.org/10.14748/ssp.v6i2.6614</a>
-------	--



## Abstract

**Introduction:** Aerosol vaccination is a promising non-injectable method that provides immune resistance to pathogens since it follows the natural route of transmission of many infectious agents. The immune response, occurring after intranasal or respiratory vaccine administration, provides credible protection due to the common mucosal immune system, excellent blood supply, and lung permeability.

**Aim:** The study aims to highlight the unconventional and perspective application use of aerosol dosage forms as a technological approach for vaccine drug delivery.

**Materials and Methods:** A detailed literature survey in scientific databases such as PubMed, ScienceDirect, ResearchGate has been conducted, and the relevant information has been summarized and interpreted.

**Results:** The aerosol vaccination method, as an alternative to the subcutaneous, intramuscular or intradermal application route, ensures defense against the inhaled pathogens, avoiding at the same time drawbacks associated with the injection administration such as the risk of reuse of disposable medical consumables, potential spreading of blood-borne diseases and the necessity of qualified medical personnel. Additionally, aerosol vaccination is an easier and more practical approach for patients, leading to improved compliance. Vaccines applied by the inhalation or nasal route of administration could be a successful approach for the treatment of diseases such as measles, tuberculosis, or influenza A, that although preventable, remain a global challenge.

**Conclusion:** The aerosol method is promising for vaccine delivery with the potential to be fully evaluated in the upcoming years.

## Keywords:

influenza, inhalation, immunity, measles, nasal route, respiratory tract, tuberculosis.

## Резюме

**Въведение:** Аерозолната ваксинация е обещаващ неинжекционен метод, който осигурява имунна резистентност към патогени, тъй като следва естествения път на предаване на много инфекциозни агенти. Имунният отговор, настъпващ след интраназално или респираторно приложение на ваксина, осигурява надеждна защита благодарение на общата мукозна имунна система, отличното кръвоснабдяване и белодробната пропускливост.

**Цел:** Проучването има за цел да подчертае нетрадиционното и перспективно приложение на аерозолни лекарствени форми като технологичен подход за доставяне на ваксини.

**Материали и методи:** Проведено е подробно проучване на литературата в научни бази данни като PubMed, ScienceDirect, ResearchGate и съответната информация е обобщена и интерпретирана.

**Резултати:** Аерозолният метод на ваксинация, като алтернатива на подкожния, интрамускулния или интрадермалния начин на приложение, осигурява защита срещу вдишаните патогени, като същевременно избягва недостатъците, асоциирани с приложението на инжекция, като риск от повторна употреба на медицински консумативи за еднократна употреба, потенциално разпространение на болести, предавани по кръвен път, както и необходимостта от квалифициран медицински персонал. Също така аерозолната

ваксинация е по-лесен и по-практичен подход, който води до по-висок комплайънс от страна на пациентите. Ваксините, прилагани чрез инхалация или назален начин на приложение, биха могли да бъдат успешен подход за лечение на заболявания като морбили, туберкулоза или грип А, които макар и предотвратими, остават глобално предизвикателство.

**Заключение:** Аерозолният метод за доставяне на ваксини е обещаващ подход, чиито потенциал ще бъде напълно оценен през следващите години.

**Ключови думи:**

грип, инхалация, имунитет, морбили, назален път, дихателни пътища, туберкулоза.

Г8 2.	Todorova A, <u>Gugleva V</u> , Georgieva L. Doctors' point of view on Pharmacy Compounding - Advantages and disadvantages. <i>IAIM</i> , 2016; 3(2): 45-50.
-------	---

**Abstract**

**Background:** Despite the wide variety and the increasing number of industrially manufactured pharmaceuticals in recent years, extemporaneous medications are still often prescribed and prepared.

**Materials and methods:** The purpose of this study was to analyze doctors' points of view on pharmacy compounding and to characterize advantages and disadvantages, associated with extemporaneous prescribing and dispensing. We performed a direct anonymous survey among general practitioners and medical specialists in the Northeastern Bulgaria.

**Results:** Our study findings showed that extemporaneous medications are still preferred by physicians to meet the need of a tailored approach to specific patient and to provide individualized drug dosing. The role of extemporaneous compounded medicines is significant in the field of dermatology, due to the possibility of combining different ingredients in order to achieve better therapeutic action and also to serve as an alternative when there are no available market preparations.

**Conclusion:** The prescribing and compounding drugs is a possibility for ensuring optimal therapeutical success in a certain patient. The advantages of extemporaneous medicines define their important role in the personalized therapeutic approach. The question about the perspectives and the future of compounded drugs is complex and depends not only on the number of prescribed prescriptions, but also on the pharmacists' willingness to dispense them, becoming equivalent partners of doctors in general treatment process.

**Keywords:**

Extemporaneous preparations, Advantages, Disadvantages, Physicians, Attitudes.

## Резюме

**Увод:** Въпреки голямото разнообразие и нарастващия брой индустриално произведени фармацевтични продукти през последните години, екстемпоралните лекарствени форми все още често се предписват и приготвят.

**Материали и методи:** Целта на настоящето проучване беше да се анализират гледните точки на лекарите относно екстемпоралните лекарствени форми и да се отдиференцират предимствата и недостатъците, свързани с предписването и отпускането им. Беше проведено пряко анонимно анкетно проучване сред общопрактикуващи лекари и медицински специалисти на територията на Североизточна България.

**Резултати:** Резултатите от нашето проучване показаха, че екстемпоралните лекарствени форми все още се предпочитат от лекарите, за да отговорят на нуждата от персонализиран подход към конкретен пациент и да осигурят индивидуализирано дозиране на лекарственото вещество. Ролята на екстемпоралните лекарствени форми е важна в областта на дерматологията, поради възможността за комбиниране на различни активни вещества за постигане на по-добро терапевтично действие, а също така и за да послужат като алтернатива, когато липсват дадени търговски продукти на пазара.

**Заключение:** Предписването и приготвянето на екстемпорални лекарствени форми е възможност за осигуряване на оптимален терапевтичен успех при определени пациенти. Предимствата на екстемпоралните лекарствени форми определят тяхната важна роля в персонализирания терапевтичен подход. Въпросът за перспективите и бъдещето им е комплексен и зависи не само от броя на изписаните рецепти, но и от желанието на фармацевтите да ги приготвят и отпускат, превръщайки се в равностойни партньори на лекарите в терапевтичния процес.

## Ключови думи:

Екстемпорални лекарствени форми, предимства, недостатъци, лекари, нагласи.

Г8 3.	<u>Гуглева В</u> , Тодорова А, Предиизвикателства пред аптеките, приготвящи лекарствени форми по магистрална и фармакопейна рецептура. <i>Варненски медицински форум</i> , 2015;4(3):432-436.
-------	---

## Резюме:

В последните години предлаганото разнообразие от индустриално приготвени лекарства и увеличаването на броя им засилва значението на информационната функция на фармацевтите. Въпреки изместването на фокуса към ролята на фармацевта като консултант и най-достъпен медицински специалист приготвянето на лекарства остава една от основните услуги, предлагани от аптеките в много европейски държави. Възможността за индивидуален подход към пациента обуславя избора на терапия в много от случаите. Лечението с приготвени в аптека лекарствени форми има неоспорими предимства, но за

съжаление все по-малко аптеки в България предлагат тази услуга. Целта на проучването е да направи анализ на мотивите, трудностите и предизвикателствата пред аптеките, приготвящи лекарства по магистрална и фармакопейна рецептура на територията на град Варна. Анкетирани са 50 фармацевти. Основните предизвикателства, които се очертават са: осигуряване на необходимото качество на приготвяната лекарствена форма – спазване на технологичните операции, точност и стерилност по време на работа и ангажиране времето на фармацевта за акуратното изпълнение на този процес, в резултат на което той не е в състояние да обслужва други пациенти. Болшинството от фармацевтите смятат, че е предимство за аптеката приготвянето на лекарствени форми по магистрална и фармакопейна рецептура, тъй като това е възможност за привличане на пациенти и издигане авторитета на професията.

**Ключови думи:** лекарствени форми по магистрална и фармакопейна рецептура, предизвикателства, фармацевти, аптеки.

## Abstract

In recent years the wide variety and the increasing number of industrially manufactured drugs has put an emphasis on the function of pharmacists as information and health care providers. Although the pharmacists' responsibility and role have moved towards the utilization of scientific knowledge as a consultant for the patients, preparing extemporaneous formulations is still one of main services, provided in many European pharmacies. The possibility of individual approach towards the patients is one of the key factors, affecting the therapeutic choice. Treating patients with extemporaneous preparations has undeniable benefits, but unfortunately fewer pharmacies in Bulgaria provide this service. The aim of this study is to evaluate and analyze the problems, difficulties and challenges in front of the pharmacies preparing extemporaneous formulations in Varna, Bulgaria. A survey has been conducted among 50 pharmacists. The main challenges are to ensure the quality of the extemporaneous formulations-following technological guidelines, ensuring accuracy and sterility of the process and the busyness of the pharmacist during this process, so that he is unable to consult other patients. Pharmacists believe that it is an advantage for the pharmacy to prepare extemporaneous preparations, because it helps to attract patients and to raise the job prestige.

**Keywords:** extemporaneous preparations, challenges, pharmacists.

## Г9. Публикувана глава от колективна монография

Г9 1.	Ivanova N, <b>Gugleva V</b> , Dobрева M, Pehlivanov I, Stefanov S, Andonova V. Silver Nanoparticles as Multi-Functional Drug Delivery Systems <i>Nanomedicines. IntechOpen</i> ; 2019. <a href="http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80238">http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80238</a> .
-------	--

## **Abstract**

Nanoparticles can surmount some essential problems of conventional small molecules or biomacromolecules (e.g., DNA, RNA, and protein) used in some diseases by allowing targeted delivery and overcome through biological barriers. Recently, silver nanoparticles have been harnessed as delivery vehicles for therapeutic agents, including antisense oligonucleotides, and other small molecules. Silver is the most profit-oriented precious metal used in the preparation of nanoparticles and nanomaterials because of its antibacterial, antiviral, antifungal, antioxidant and unusually enhanced physicochemical properties compared to the bulk material such as optical, thermal, electrical, and catalytic properties. Small silver nanoparticles offer many advantages as drug carriers, including adjustable size and shape, enhanced stability of surface-bound nucleic acids, high-density surface ligand attachment, transmembrane delivery without harsh transfection agents, protection of the attached therapeutics from degradation, and potential for improved timed/controlled intracellular drug-delivery. Plant-mediated synthesis of silver nanoparticles is gaining interest due to its inexpensiveness, providing a healthier work environment, and protecting human health leading to lessening waste and safer products. The chapter presents the essential physicochemical characteristics, antibacterial, and anticancer properties which silver nanoparticles obtained by plant-mediated methods possess, and their application as drug-delivery systems with a critical view on the possible toxicity on the human body.

## **Keywords:**

antibacterial activity, anticancer activity, capping agents, plant extracts, reducing agents, surface properties, toxicity.

## **Резюме**

Наночастиците могат да преодолеят някои съществени проблеми на конвенционалните малки молекули или биомакромолекули (напр. ДНК, РНК и протеин), използвани при лечението на някои заболявания, като позволяват насочено доставяне и преодоляване на биологичните бариери. Напоследък сребърните наночастици се използват като носители за редица терапевтични средства, включително антисенс олигонуклеотиди и други малки молекули. Среброто е най-икономически изгодният благороден метал, използван при получаването на наночастици и наноматериали, поради неговите антибактериални, антивирусни, противогъбични, антиоксидантни и по-добри физикохимични характеристики в сравнение с масивния материал, като оптични, термични, електрически и каталитични свойства. Малките сребърни наночастици предлагат много предимства като носители на лекарствени вещества, включително адаптируеми размер и форма, по-висока стабилност на повърхностно свързаните нуклеинови киселини, прикрепване на повърхностни лиганди с висока плътност, трансмембранно доставяне без агресивни трансфекционни агенти, защита на прикрепените терапевтични средства от разграждане и потенциал за подобро времево/контролирано вътреклетъчно лекарствено доставяне. Медирианият от растения синтез на сребърни наночастици набира интерес поради своята ниска цена, осигурявайки по-здравословна работна среда и защита на

човешкото здраве, което води до намаляване на отпадъците и по-безопасни продукти. Настоящата глава от книга представя основните физикохимични характеристики, антибактериални и антиканцерогенни свойства, които притежават сребърните наночастици, получени чрез растително медирани методи, както и тяхното приложение като лекарство-доставящи системи с критичен поглед към възможната токсичност върху човешкото тяло.

#### Ключови думи:

антибактериална активност, противоракова активност, стабилизатори, растителни екстракти, редуциращи агенти, повърхностни свойства, токсичност.

#### Пълнотекстови публикации в научни списания и сборници, извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „доцент“

1.	Gentscheva G, Milkova-Tomova I, Nikolova K, Buhalova D, Andonova V, <b>Gugleva V</b> , Petkova N, Yotkovska I, Ivanova N. Antioxidant Activity and Chemical Characteristics of <i>Sambucus nigra</i> L. Blossom from Different Regions in Bulgaria. <i>Horticulturae</i> 2022, 8, 309. <a href="https://doi.org/10.3390/horticulturae8040309">https://doi.org/10.3390/horticulturae8040309</a> .
----	--

#### Abstract

The aim of the current study was to investigate some bioactive compounds from *Sambucus nigra* L. blossoms and to evaluate the antioxidant potential of the obtained extracts. In this study, samples from four different regions of Bulgaria /Rhodopes, Plovdiv, Strandzha and Dobrich region/ from *Sambucus nigra* L. were collected and analyzed for total phenols, flavonoids, sugars and amino acids. The antioxidant activity of the extracts was evaluated by four assays based on different mechanisms. The sweetness index and total sweetness index of the extracts were also evaluated. The carbohydrate composition of the leaves and the blossoms was determined, with glucose and fructose predominating in both cases, as their contents were not above 3%. Nineteen amino acids have been identified in the composition of *Sambucus nigra* L., and glutamic, leucine and asparagine acids are predominant. The highest antioxidant activity and total content of phenols ( $49.2 \pm 1$  mg GAE/g) and flavonols ( $18.6 \pm 0.5$  mgQE/g) were found in the sample from the Rhodope region. Therefore, the higher altitude and lower temperature in mountains could influence the accumulation of secondary metabolites in blossoms of *Sambucus nigra* L., which improves the antioxidant potential of the samples.

#### Keywords:

*Sambucus nigra* L.; medicinal plants; antioxidant activity; flavonoids; phenols; carbohydrates; amino acids.

## Резюме

Целта на настоящото изследване беше да се изследват някои биоактивни съединения от цветовете на *Sambucus nigra* L. и да се оцени антиоксидантния потенциал на получените екстракти. В това изследване бяха събрани проби от четири различни региона на България /Родопи, Пловдив, Странджа и област Добрич/ от *Sambucus nigra* L. и анализирани за общи феноли, флавоноиди, захари и аминокиселини. Антиоксидантната активност на екстрактите беше оценена чрез четири анализа на основата на различни механизми. Индексът на сладост и общият индекс на сладост на екстрактите също бяха оценени. Определено е съдържанието на въглехидрати в листата и цветовете, като и в двата случая преобладават глюкозата и фруктозата, като количеството им не надвишава 3%. В състава на *Sambucus nigra* L. са идентифицирани деветнадесет аминокиселини, като преобладават глутаминовата, левциновата и аспарагиновата киселини. Най-висока антиоксидантна активност и общо съдържание на феноли ( $49.2 \pm 1$  mg GAE/g) и флавоноли ( $18.6 \pm 0.5$  mgQE/g) са установени в пробата от района на Родопите. Следователно по-голямата надморска височина и по-ниската температура в планините могат да повлияят на натрупването на вторични метаболити в цветовете на *Sambucus nigra* L., което подобрява антиоксидантния потенциал на пробите.

## Ключови думи:

*Sambucus nigra* L.; лечебни растения; антиоксидантна активност; флавоноиди; феноли; въглехидрати; аминокиселини.