

**Резюмета на рецензираните публикации на
гл.ас. д-р Боян Руменов Тодоров на български език и на един от езиците, които
традиционно се ползват в съответната научна област (английски език)**

**НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ - ХАБИЛИТАЦИОНЕН ТРУД
(Група от показатели В)**

- 1. “Effects of freezing and soil drought on the geochemical fractionation of americium in Fluvisol and Cambisol soils from Bulgaria” Kovacheva P, Yovkova D, Todorov B, Djingova R. Central European Geology. 2013 Mar 1;56(1):1-2. DOI: <https://doi.org/10.1556/ceugeol.56.2013.1.1>**

Extreme changes of environmental conditions can alter the soil properties and influence the migration ability and bioavailability of pollutants. Elucidation of the effects of the extreme weather conditions, such as sharp temperature change, drought and floods, on the fractionation of radionuclides in different soil types is especially important for adequate risk assessment after radioactive contamination. The effects of short-term and prolonged freezing and soil drought on the geochemical fractionation of americium in two soil types (Fluvisol and Cambisol, classified according to the World Reference Base for Soil Resources/FAO) from Bulgaria were studied. The changes of the physico-chemical forms of ^{241}Am after storage under different conditions were determined by the sequential extraction procedure and gamma-spectrometric measurements. The impact of the sharp temperature decrease and drought on the association of the radionuclide with the various soil phases was considered in terms of the soil characteristics. The results showed that the risk of increased mobility and bioavailability of americium in the loamy-sand soil with acidic pH and very low cation exchange capacity (CEC) exists under the examined extreme environmental conditions. The soil with sand-loam texture tended to immobilize americium after freeze and drought storage.

Екстремните промени в условията на околната среда могат да променят свойствата на почвата и да повлияят на способността за миграция и бионаличността на замърсителите. Изясняването на ефектите от екстремните метеорологични условия, като рязка промяна на температурата, суша и наводнения, върху фракционирането на радионуклидите в различните типове почви е особено важно за адекватна оценка на риска след радиоактивно замърсяване. Изследвани са ефектите от краткотрайно и продължително замръзване и почвена суша върху геохимичното фракциониране на америций в два типа почви (Fluvisol и Cambisol, класифицирани според Световната референтна база за почвени ресурси/FAO) от България. Промените на физико-химичните форми на ^{241}Am след съхранение при различни условия се определят чрез процедурата на последователна екстракция и гама-спектрометрични измервания. От гледна точка на почвените характеристики е разгледано влиянието на рязкото понижение на температурата и сушата върху връзката на радионуклида с различните почвени фази. Резултатите показват, че при изследваните екстремни условия на околната среда съществува риск от повишена подвижност и бионаличност на америций в глинесто-пясъчните почви с кисело pH и много нисък катионен обменен капацитет (СЕС). Почвата с пясъчно-

глинеста текстура има тенденция да фиксира америция след замръзване и съхранение в суша.

2. **“Fractionation and soil-plant transfer of ^{241}Am in different soil types” Todorov B, Djingova R. *Pedosphere*. 2015 Apr 1;25(2):212-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1002-0160\(15\)60006-6](https://doi.org/10.1016/S1002-0160(15)60006-6)**

Monitoring the behavior of radioactive contaminants associated with military applications, nuclear power facilities, and interim storage of radioactive waste materials is of significant concern in radiological analysis. Four sequential extraction schemes (SES) for fractionation of ^{241}Am were compared using five different types of soils, Vertisol, Cambisol, Chromic Luvisol, Eutric Fluvisol, and mixed urban soil, collected from different parts of Bulgaria. The results for the exchangeable ^{241}Am were in a wide range and depended on the SES used. Soil ^{241}Am varied from 0.5% to 6% in the exchangeable phase, from 0.5% to 35% in the carbonate phase, from 0.4% to 36% in the reducible phase (easily reducible and moderately reducible), from 3% to 17% in the oxidizable phase, and from 10% to 50% in the residual phase. After 100 d of contamination, around 50% of soil ^{241}Am was permanently fixed in the residual phase. There was strong evidence that the preferable soil phase for ^{241}Am was the carbonate phase. The transfer factor of ^{241}Am in the soil-plant system depended on ^{241}Am in the easily oxidizable phase (fulvic acid (FA)+humic acid (HA) phase). These confirmed the applicability of the National Institute of Standards and Technology (NIST) sequential extraction scheme for fractionation of soil ^{241}Am since it includes extraction of FA+HA phase and then the carbonate phase.

Поведението на радиоактивните замърсители получени вследствие от военни опити, ядрени енергийни съоръжения и временно съхранение на радиоактивни отпадъчни материали, представлява значителна част от радиологичният мониторинг. Четири схеми за последователна екстракция (SES) за фракциониране на ^{241}Am бяха сравнени с помощта на пет различни типа почви, Vertisol, Cambisol, Chromic Luvisol, Eutric Fluvisol и смесена градска почва, събрани от различни части на България. Резултатите за обмяната ^{241}Am бяха в широк диапазон и зависеха от използвания SES. Почвата ^{241}Am варира от 0,5% до 6% в обменната фаза, от 0,5% до 35% в карбонатната фаза, от 0,4% до 36% в редуцируемата фаза (лесно редуцируема и умерено редуцируема), от 3% до 17% в окисляемата фаза и от 10% до 50% в остатъчната фаза. След 100 d на замърсяване, около 50% от почвата ^{241}Am е трайно фиксирана в остатъчната фаза. Имаше сериозни доказателства, че предпочитаната почвена фаза за ^{241}Am е карбонатната фаза. Коефициентът на трансфер от ^{241}Am в системата почва-растение зависи от америция в лесно окисляемата фаза (флувинова киселина (FA)+хуминова киселина (HA) фаза). Те потвърдиха приложимостта на схемата за последователна екстракция на Националния институт по стандарти и технологии (NIST) за фракциониране на почвата ^{241}Am , тъй като тя включва извличане на фаза FA+HA и след това на карбонатна фаза.

3. **“Copper radiopharmaceuticals for theranostic applications” Ahmedova A, Todorov B, Burdzhiev N, Goze C. *European journal of medicinal chemistry*. 2018 Sep 5;157:1406-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.051>**

The growing advancement in nuclear medicine challenges researchers from several different fields to integrate imaging and therapeutic modalities in a theranostic radiopharmaceutical, which can be defined as a molecular entity with readily replaceable radioisotope to provide easy switch between diagnostic and therapeutic applications for efficient and patient-friendly treatment of diseases. For such a reason, the diagnostic and therapeutic potential of all five medical radionuclides of copper have thoroughly been investigated as they boost the hope for development of successful radiotheranostics. To facilitate the mutual understanding between all different specialists working on this multidisciplinary field, we summarized the recent updates in copper-based nuclear medicine, with specific attention to the potential theranostic applications. Thereby, this review paper is focused on the current achievements in the copper-related complementary fields, such as synthetic and nuclear chemistry, biological assessment of radiopharmaceuticals, design and development of nanomaterials for multimodal theranostic implications. This work includes: i) description of available copper radionuclide production methods; ii) analyses of the synthetic strategies for development of improved copper radiopharmaceuticals; iii) summary of reported clinical data and recent preclinical studies from the last five years on biological applicability of copper radiopharmaceuticals; and iv) illustration of some sophisticated multimodal nanotheranostic agents that comprise several imaging and therapeutic modalities. Significant advancement can be seen in the synthetic procedures, which enables the broader implication of pretargeting approaches via bioorthogonal click reactions, as well as in the nanotechnology methods for biomimetic construction of biocompatible multimodal copper theranostics. All this gives the hope that personalized treatment of various diseases can be achieved by copper theranostics in the near future.

Нарастващият напредък в ядрената медицина предизвиква изследователи от няколко различни области да интегрират образни и терапевтични модалности в тераностичен радиофармацевтик, който може да бъде дефиниран като молекулярна единица с лесно заменяем радиоизотоп, за да осигури лесно превключване между диагностични и терапевтични приложения за ефективни и удобни за пациента лечение на заболявания. Поради тази причина диагностичният и терапевтичният потенциал на всичките пет медицински радионуклида на медта са задълбочено проучени, тъй като те засилват надеждата за развитие на успешна радиотерастика. За да улесним взаимното разбиране между всички различни специалисти, работещи в тази мултидисциплинарна област, ние обобщихме последните актуализации в ядрената медицина на базата на мед, като обърнахме специално внимание на потенциалните тераностични приложения. По този начин този обзорен документ е фокусиран върху настоящите постижения в свързаните с медта допълнителни области, като синтетична и ядрена химия, биологична оценка на радиофармацевтици, проектиране и разработване на наноматериали за мултимодални тераностични последици. Тази работа включва: i) описание на наличните методи за производство на медни радионуклиди; ii) анализи на синтетичните стратегии за разработване на подобрени медни радиофармацевтици; iii) обобщение на докладваните клинични данни и скорошни предклинични проучвания от последните пет години относно биологичната приложимост на медните радиофармацевтици; и iv) илюстрация на някои сложни мултимодални нанотераностични агенти, които включват няколко образни и терапевтични модалности. Значителен напредък може да се види в синтетичните процедури,

които позволяват по-широкото прилагане на подходи за предварително насочване чрез биоортогонални реакции на щракване, както и в нанотехнологичните методи за биомиметично изграждане на биосъвместими мултимодални медни тераностики. Всичко това дава надежда, че персонализираното лечение на различни заболявания може да бъде постигнато чрез медна тераностика в близко бъдеще.

4. **“Recycling of ^{18}O enriched water used in ^{18}F cyclotron production” Todorov B, Belovezhdova I, Alanen O, Airaksinen AJ, Djingova R. *Applied Radiation and Isotopes*. 2019 Mar 1;145:109-15. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2018.12.013>**

A simple, effective, easy-handling and reliable method for recycling of ^{18}O]H₂O from fluorine-18 production, was developed based on co-precipitation, co-crystallization and distillation. Preliminary experiments with normal H₂O were used to determine the optimal purification conditions, which were tested for purification of used ^{18}O]H₂O from a scientific and commercial ^{18}F -production facility. The obtained recycled ^{18}O]H₂O had comparable quality to commercially available ^{18}O enriched water. The loss of weight for enriched water was about only 7% and losses of ^{18}O enrichment about $1.3\% \pm 0.2\%$. The method ensures elimination of radioisotopes ($99.7\% \pm 0.1\%$), organic compounds ($99.5\% \pm 0.1\%$) and trace metals ($99.8\% \pm 0.1\%$) with special attention on radiation safety with dosimetry control checks and in total 1000 times mass reduction of the initial radioactive waste.

Разработен е прост, ефективен, лесен за работа и надежден метод за рециклиране на ^{18}O]H₂O от производството на флуор-18, базиран на съвместно утаяване, съвместна кристализация и дестилация. Бяха използвани предварителни експерименти с нормална H₂O за определяне на оптималните условия на пречистване, които бяха тествани за пречистване на използваната ^{18}O]H₂O от научно и търговско съоръжение за производство на ^{18}F . Получената рециклирана ^{18}O]H₂O има сравнимо качество с наличната в търговската мрежа вода, обогатена с ^{18}O . Загубата на тегло за обогатената вода е около 7% и загубите от обогатяване с ^{18}O около $1,3\% \pm 0,2\%$. Методът осигурява елиминиране на радиоизотопи ($99,7\% \pm 0,1\%$), органични съединения ($99,5\% \pm 0,1\%$) и следи от метали ($99,8\% \pm 0,1\%$) със специално внимание на радиационната безопасност с дозиметрични проверки и общо 1000 пъти намаляване на масата на първоначалните радиоактивни отпадъци.

5. **“Recovery of radionuclides with ionic liquids. I. Selective extraction of ^{241}Am ” Belovezhdova I, Todorov B, Bogdanov MG. *Separation and Purification Technology*. 2021 May 1;262:118303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2021.118303>**

1-methyl-3-octylimidazolium saccharinate {[C8C1im][Sac]} – a hydrophobic but polar ionic liquid (IL) capable of capturing and liberating water in a controllable manner was employed as an extraction phase in the liquid–liquid extraction for the recovery of radioactive elements (^{241}Am , ^{137}Cs and ^{60}Co) from aqueous solutions. The influence of factors such as IL/aqueous source ratio, pH and presence of complex-

forming agents (citric acid, oxalic acid) on the extraction yield was comprehensively studied. The radionuclides were shown to possess different behavior under the same conditions, the latter being attributed, and further proved by theoretical speciation analysis, to the formation of species capable of interacting in a specific manner with the IL-phase. The results obtained showed the possibility for controllable and selective transfer between the IL and aqueous phases and resulted in the development of a simple procedure for extraction and concentration of ^{241}Am . The method developed proved successful in the monitoring of this radionuclide in drinking water samples.

1-метил-3-октилимидазолиев захаринат {[C8C1im][Sac]} – хидрофобна, но полярна йонна течност (IL), способна да улавя и освобождава вода по контролиран начин, беше използвана като фаза на екстракция при екстракцията течност-течност за извличане на радиоактивни елементи (^{241}Am , ^{137}Cs и ^{60}Co) от водни разтвори. Влиянието на фактори като съотношение IL/воден източник, рН и наличие на комплексобразуващи агенти (лимонена киселина, оксалова киселина) върху екстракционния добив е изчерпателно проучено. Показано е, че радионуклидите притежават различно поведение при едни и същи условия, като последното се приписва и допълнително се доказва чрез теоретичен видеообразуващ анализ на образуването на видове, способни да взаимодействат по специфичен начин с IL-фазата. Получените резултати показаха възможността за контролируем и селективен трансфер между IL и водната фаза и доведоха до разработването на проста процедура за екстракция и концентрация на ^{241}Am . Разработеният метод се оказа успешен при мониторинга на този радионуклид в проби от питейна вода.

НАУЧНА ПУБЛИКАЦИЯ - ИЗВЪН ХАБИЛИТАЦИОННИЯ ТРУД (Група от показатели Г)

1. “A method for extraction of bioavailable americium based on new complex of americium-241 with a fluorinated tris- β -diketone” Todorov B, Vasilev A, Deligeorgiev T, Djingova R, *Asian Chem. Letters*, 2010 14,(3):25-32.

The synthesis and extraction of a novel mono nuclear americium (III) complexes with tris [4,4,4-trifluoro-1-(4-pyridil)-3-butanedione], 4,4,4-trifluoro-1-(4-methoxy-phenyl)-butane-1,3-dione and 4,4,4-trifluoro-1-(4-chloro-phenyl)-butane-3-dione has been achieved. The optimal reaction conditions for the synthesis of Am (III) complexes with fluorinated tris-B-diketones has been established at pH near to neutral in presence of nitric, oxalic and acetate anions. The extraction of americium complexes by water solution was studied. Methyl isobutyl ketone, diethyl ether and dichloro methane were proven to be suitable extractants for removal of the complexes from the water solution. The best results of extraction were obtained at pH = 6.5 and extraction times up to 0.5 minutes with ten-stage test with 92% yield.

Синтез и екстракция на нови моноядрени америциеви (III) комплекси с трис [4,4,4-трифлуоро-1-(4-пиридил)-3-бутандион], 4,4,4-трифлуоро-1-(4-метокси-фенил)-бутан-1,3-дион и 4,4,4-трифлуоро-1-(4-хлоро-фенил)-бутан-3-дион е постигнат. Установени са оптималните реакционни условия за синтеза на Am (III) комплекси с флуорирани трис-В-дикетони при рН близо до неутрално в

присъствието на азотни, оксалови и ацетатни аниони. Изследвано е извличането на америциеви комплекси с воден разтвор. Доказано е, че метил изобутилкетон, диетилов етер и дихлорметан са подходящи екстрагенти за отстраняване на комплексите от водния разтвор. Най-добрите резултати от екстракция са получени при рН = 6,5 и време на екстракция 0,5 минути с десет повторения с 92% добив.

**2. “On the chemical composition of the ingot from cape Kaliakra (Bulgaria)”
Todorov B, Kuleff I, *Archaeologia Bulgarica* 2011; XV(1)77-81. Indexed:
Scopus; IF(2011) = 0.07 (0 цитата); Q 3 (sjr)**

The chemical composition of the ingot discovered in 1972 on the seabed near Cape Kaliakra is reported to be 32% gold, 18% silver and 43% copper (Toncheva 1973). Dr. Toncheva refers the subject to the 16th - 14th century BC.

The analysis conducted in the spring of 2010 with the help of a portable X-ray fluorescence instrument (Bruker model Tracer III – V) found that in the find, stored today at the National Archaeological Institute with Museum at BAS, gold and silver contents are below the detectable minimum - 0.001 %. At the same time, the presence of zinc (18.6%) was found, which turns the find into brass (an alloy of copper and zinc) and not into an alloy of gold, silver and copper. The "buffalo skin" ingots known from the end of the Bronze Age are made of copper, in which the concentrations of zinc and tin are significantly lower. Given the time when brass containing relatively high concentrations of tin (8.2%) appeared and its distribution, we believe that the dating of the find reported by Dr. Toncheva is wrong. Most likely the ingot from Cape Kaliakra was produced between 1300 and 1450 AD, and possibly later. When and how it landed on the bottom of the Black Sea cannot be determined.

За химичния състав на открития през 1972 г. на морското дъно край нос Калиакра слитък се съобщават 32 % злато, 18 % сребро и 43 % мед (Тончева 1973). Д-р Тончева отнася предмета към 16^{-ти} – 14^{-ти} век пр. Хр.

Проведеният през пролетта на 2010 г. анализ с помощта на преносим рентгенофлуоресцентен инструмент (Bruker model Tracer III–V) установи, че в находката, съхранявана днес в Националния Археологически Институт с Музей при БАН, съдържанията на злато и сребро са под откриваемия минимум – 0,001 %. Същевременно бе установено присъствието на цинк (18.6 %), което превръща находката в месинг (сплав от мед и цинк), а не в сплав от злато, сребро и мед. Известните от края на бронзовата епоха слитъци във формата на „биволски кожи” са изработени от мед, в които концентрациите от цинк и калай са значително пониски. Като се има предвид времето, когато се появява месинг, съдържащ относително високи концентрации от калай (8.2 %) и неговото разпространение, считаме, че датировката на находката, съобщавана от д-р Тончева, е погрешна. Най-вероятно слитъкът от нос Калиакра е произведен между 1300 и 1450 г. сл. Хр., а може би и по-късно. Кога и как е попаднал на дъното на Черно море не може да се определи.

3. “Determination of uranium and thorium in soils and plants by ICP-MS. Case study of Buhovo region” Mihaylova V, Todorov B, Djingova R. *Comptes rendus de l’Académie bulgare des Sciences*. 2013 Jan 1;66(4).

ICP-MS was used for determination of U and Th in soil and plant samples from Buhovo mining area. The results proved considerably higher concentrations of both elements and higher isotope ratios ($^{238}\text{U}/^{232}\text{Th}$ and $^{235}\text{U}/^{238}\text{U}$) in the investigated soils and plants in comparison to background samples. U and Th were concentrated mainly in the seeds of the plants in contrast to background plants. Highest uptake of the elements was established for the dandelion and lowest for the wheat sample.

ICP-MS е използван за определяне на U и Th в почвени и растителни проби от рудник Бухово. Резултатите показват значително по-високи концентрации на двата елемента и по-високи изотопни съотношения ($^{238}\text{U}/^{232}\text{Th}$ и $^{235}\text{U}/^{238}\text{U}$) в изследваните почви и растения в сравнение с фоновите проби. U и Th бяха концентрирани главно в семената на растенията, за разлика от фоновите растения. Най-високо усвояване на елементите е установено за глухарчето и най-ниско за пробата от пшеница.

4. **“On the determination of Am^{3+} in natural water based on extraction of ^{241}Am complexes with fluorinated tris- β diketone” Todorov B, Vasilev A, Tosheva Z, Deligeorgiev T, Djingova R. *Comptes rendus de l’Académie bulgare des Sciences*. 2013 Jan 1;66(5).**

The synthesis and extraction of mononuclear americium (III) complexes with 4,4,4-trifluoro-1-(4-chloro-phenyl)-butane-1,3-dione have been studied. The optimal reaction conditions for the synthesis of Am (III) complex with fluorinated tris- β -diketone have been established at pH next to neutral. Diethyl ether and dichloromethane were proved to be suitable extractants for removal of the complex from the water solution. A novel two-stage extraction procedure for determination of bioavailable americium (III) in natural waters has been developed, permitting long-term preservation of Am^{3+} in its original form after sampling. The extraction yield amounts to $76.2 \pm 0.25\%$ of americium in Am^{3+} form.

Изследвани са синтеза и екстракцията на мононуклеарни америциеви (III) комплекси с 4,4,4-трифлуоро-1-(4-хлоро-фенил)-бутан-1,3-дион. Установени са оптималните реакционни условия за синтеза на Am (III) комплекс с флуориран трис- β -дикетон при рН до неутрално. Доказано е, че диетилетерът и дихлорометанът са подходящи екстрагенти за отстраняване на комплекса от водния разтвор. Разработена е нова двуетапна екстракционна процедура за определяне на бионаличния америций (III) в естествени води, позволяваща дългосрочно запазване на Am^{3+} в оригиналния му вид след вземане на проби. Екстракционният добив възлиза на $76,2 \pm 0,25\%$ америций под формата на Am^{3+} .

5. **“Synthesis and biological evaluation of novel ^{123}I -labeled 4-(4-iodophenyl) butanoyl-l-prolyl-(2S)-pyrrolidines for imaging prolyl oligopeptidase in vivo” Kallinen A, Todorov B, Kallionpää R, Bäck S, Sarparanta M, Raki M, García-Horsman JA, Bergström KA, Wallén EA, Männistö PT, Airaksinen
AJ.European journal of medicinal chemistry. 2014 May 22;79:436-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.014>**

Prolyl oligopeptidase (POP) may be associated with neuromodulation and development of neurodegenerative diseases and it was recently shown to participate in the inflammatory cascade along with matrix metalloproteinases. Radiotracers, which can be used for non-invasive imaging, are needed for investigating the role of POP in normal physiology and in pathophysiological conditions *in vivo*. We synthesized two novel POP-specific ^{123}I - radiolabeled 4-phenylbutanoyl-1-prolyl-pyrrolidines of which 4-(4- ^{123}I iodophenyl)butanoyl-1-prolyl-2(S)-cyanopyrrolidine (^{123}I]2f, $K_i = 4.2 \text{ nM}$) was selected. The selected compound has an electrophilic cyano group that is known to increase the dissociation time of POP inhibitors. ^{123}I]2f was synthesized in high radiochemical yield and purity ($87 \pm 4\%$, $>99\%$, respectively) and with a specific activity of $456 \pm 98 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$. ^{123}I]2f was evaluated in healthy mice (C57Bl/6JRccHsd) by *ex vivo* biodistribution studies and SPECT imaging. Pretreatment with the known inhibitor 4-phenylbutanoyl-1-prolyl-(2S)-cyanopyrrolidine (KYP-2047, 2d, $K_i = 0.023 \text{ nM}$) showed that binding of ^{123}I]2f was POP specific. In addition, ^{123}I]2f was evaluated in models of neuroinflammation and acute localized inflammation. A minor increase in binding of ^{123}I]2f was observed in the inflamed region in the acute localized inflammation model. Similar increase in binding was not observed in the neuroinflammation model.

Пролил олигопептидазата (POP) може да бъде свързана с невромодуляция и развитие на невродегенеративни заболявания и наскоро беше показано, че участва във възпалителната каскада заедно с матричните металопротеинази. Радиотрасерите, които могат да се използват за неинвазивни изображения, са необходими за изследване на ролята на POP в нормалната физиология и при патологични състояния *in vivo*. Синтезирахме два нови POP-специфични ^{123}I -радиомаркирани 4-фенилбутаноил-1-пролил-пирролидина, от които 4-(4- ^{123}I]йодофенил)бутаноил-1-пролил-2(S)-цианопирролидин (^{123}I]2f, $K_i = 4.2 \text{ nM}$). Избраното съединение има електрофилна циано група, за която е известно, че увеличава времето на дисоциация на POP инхибиторите. ^{123}I]2f е синтезиран с висок радиохимичен добив и чистота (съответно $87 \pm 4\%$, $>99\%$) и със специфична активност от $456 \pm 98 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$. ^{123}I]2f е оценен при здрави мишки (C57Bl/6JRccHsd) чрез *ex vivo* проучвания за биоразпределение и SPECT изображения. Предварителното третиране с известния инхибитор 4-фенилбутаноил-1-пролил-(2S)-цианопирролидин (KYP-2047, 2d, $K_i = 0,023 \text{ nM}$) показва, че свързването на ^{123}I]2f е специфично за POP. В допълнение, ^{123}I]2f беше оценен в модели на невровъзпаление и остро локализирано възпаление. Наблюдава се незначително увеличение на свързването на ^{123}I]2f във възпалената област в модела на остро локализирано възпаление. Подобно увеличение на свързването не се наблюдава в модела на невровъзпаление.

6. **“Geochemical fractionation and bioavailability of ^{241}Am , ^{60}Co and ^{137}Cs in Fluvisol soil after sharp temperature variation before the growing season”**
Kovacheva P, Todorov B, Djingova R. *Central European Geology*. 2014 Jun 1;57(2):153-63. DOI: <https://doi.org/10.1556/ceugeol.57.2014.2.3>

This paper deals with the influence of sharp temperature variations on the geochemical fractionation and bioavailability of ^{241}Am , ^{60}Co and ^{137}Cs in Fluvisol soil. The study was performed using soil contaminated with aqueous solutions of ^{241}Am , ^{60}Co and ^{137}Cs in the laboratory and stored for three years at temperatures within the

range of 10-18 °C and soil moisture from 20 to 30 wt %. Afterward the soil was divided into three equal parts and conditioned for one month at 10-18 °C and 40 °C temperature regimes, respectively. The impact of the storage conditions on geochemical forms of the radionuclides was investigated using single extraction of exchangeable ^{137}Cs with 1M NH_4NO_3 and sequential extraction of ^{241}Am and ^{60}Co , and by gamma-spectrometric measurement. The influence of temperature rise up to 40 °C over a period of one month on the transfer factors (TFs) of the radionuclides from the investigated soil to orchard grass (*Dactylis glomerata* L.) was evaluated. The results showed that deep freezing and a sharp temperature increase continuing for one month led to re-distribution of ^{241}Am and ^{60}Co between the soil phases and provoked an increase of the exchangeable ^{137}Cs . Freezing led to a decrease of ^{241}Am in the residual fraction and an increase of oxide-bound americium. The storage at frozen conditions led to decrease of oxide bounded ^{60}Co and increased immobilization in the residual fraction. Conditioning at high temperature increased the migration ability of ^{241}Am and ^{137}Cs , while immobilization of ^{60}Co was registered. Conditioning at a sharp temperature increase before the growing season led to higher values of the TFs of all the studied radionuclides. This effect was highest for ^{137}Cs . The sharp temperature change of contaminated Fluvisol soil lasting one month was found to create a risk of increased migration and bioaccumulation of radionuclides.

Тази статия се занимава с влиянието на резките температурни вариации върху геохимичното фракциониране и бионаличността на ^{241}Am , ^{60}Co и ^{137}Cs в алувиално ливадна почва. Изследването е проведено с използване на почва, замърсена с водни разтвори на ^{241}Am , ^{60}Co и ^{137}Cs в лаборатория и съхранявана в продължение на три години при температури в диапазона от 10-18 °C и влажност на почвата от 20 до 30 wt. След това почвата се разделя на три равни части и се кондиционира за един месец при температурни режими съответно 10-18 °C и 40 °C. Влиянието на условията на съхранение върху геохимичните форми на радионуклидите е изследвано с помощта на еднократна екстракция на обменен ^{137}Cs с 1M NH_4NO_3 и последователна екстракция на ^{241}Am и ^{60}Co и чрез гама-спектрометрично измерване. Оценено е влиянието на повишаването на температурата до 40 °C за период от един месец върху трансферните фактори (TFs) на радионуклидите от изследваната почва към овощна трева (*Dactylis glomerata* L.). Резултатите показват, че дълбокото замръзване и рязкото повишаване на температурата, продължаващо в продължение на един месец, доведоха до преразпределение на ^{241}Am и ^{60}Co между почвените фази и провокираха повишаване на обменния ^{137}Cs . Замразяването води до намаляване на ^{241}Am в остатъчната фракция и увеличаване на свързания с оксид америций. Съхранението при замразени условия води до намаляване на оксидно ограничен ^{60}Co и повишена имобилизация в остатъчната фракция. Кондиционирането при висока температура повишава миграционната способност на ^{241}Am и ^{137}Cs , докато се регистрира имобилизиране на ^{60}Co . Кондиционирането при рязко повишаване на температурата преди вегетацията доведе до по-високи стойности на TFs на всички изследвани радионуклиди. Този ефект е най-висок за ^{137}Cs . Установено е, че рязката промяна на температурата на замърсената алувиално ливадна почва в продължение на един месец създава риск от повишена миграция и биоаккумуляция на радионуклиди.

7. **“Influence of temperature decrease and soil drought on the geochemical fractionation of ^{60}Co and ^{137}Cs in fluvisol and cambisol soils” Kovacheva P, Slaveikova M, Todorov B, Djingova R. *Applied geochemistry*. 2014 Nov 1;50:74-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apgeochem.2014.08.010>**

Consideration of the impact of substantial changes in soil temperature or moisture regime on the geochemical forms of radionuclides is important for more accurate assessment of the environmental risk posed by radionuclide migration and potential biological availability, especially in the first months after their release into the environment. This paper presents the results from a study of the influence of cooling, freezing and soil drought on the migration and potential bioavailability of ^{60}Co and ^{137}Cs in two soils (a fluvisol and a cambisol, according to the World Reference Base for Soil Resources/FAO) from Bulgaria. The changes in the geochemical fractionation of ^{60}Co , the exchangeable ^{137}Cs and water-soluble forms of both radionuclides were examined under different storage conditions up to 5 months after their introduction into the soils in solution form. Freezing or soil drought resulted in a significant increase of the water-soluble forms of ^{60}Co in the fluvisol soil, defining higher mobility and potential bioavailability. No influence of the storing conditions on the water-solubility of ^{60}Co in the cambisol soil was established. The cooling, freezing and soil drought caused an increase of the exchangeable ^{137}Cs in both soils.

Отчитането на влиянието на съществените промени в температурата на почвата или режима на влажност върху геохимичните форми на радионуклидите е важно за по-точна оценка на риска за околната среда, породен от миграцията на радионуклиди и потенциалната биологична наличност, особено през първите месеци след изпускането им в околната среда. Тази статия представя резултатите от изследване на влиянието на охлаждането, замръзването и засушаването на почвата върху миграцията и потенциалната бионаличност на ^{60}Co и ^{137}Cs в две почви (fluvisol и cambisol, според Световната референтна база за почвени ресурси/FAO) от България. Изследвани са промените в геохимичното фракциониране на ^{60}Co , обменния ^{137}Cs и водоразтворимите форми на двата радионуклида при различни условия на съхранение до 5 месеца след въвеждането им в почвата в разтвор. Замръзването или засушаването на почвата доведоха до значително увеличаване на водоразтворимите форми на ^{60}Co в алувиално ливадната почвата, определяйки по-висока мобилност и потенциална бионаличност. Не е установено влияние на условията на съхранение върху водоразтворимостта на ^{60}Co в черноземната почва. Охлаждането, замръзването и засушаването на почвата доведоха до повишаване на обменния ^{137}Cs и в двете почви.

8. **“Application of laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry for soil analysis: a novel procedure for sample preparation” Lyubomirova V, Todorov B, Djingova R. *Comptes rendus de l’Académie bulgare des Sciences*. 2016 Jan 1;69(3).**

A rapid, sensitive and reliable LA-ICP-MS method for simultaneous determination of micro and macro elements in soils and sediments was developed and optimized. Certified reference materials available in powder form (IAEA-SOIL-5, IAEA-SOIL-7, IAEA-SL-1, IAEA-SL-3 and STSD-3) were used for the optimization

and validation of the sample preparation step and LA-ICP-MS analysis. Three types of soil pellets were prepared from each CRM: (i) original soil; (ii) soil, mixed with boric acid in ratio 1:5; and (iii) pellets, prepared by mixing the soil successively in hexane and dichloromethane and subjected to LA-ICP-MS measurement. The signal of the matrix elements was reduced by introducing the rejection parameter (RPa) to enable the high-mass cut off. Best accuracy and precision were obtained with the pellets, prepared in organic solvents. This approach can be recommended for sample preparation of soils and sediments for LA-ICP-MS analysis.

Беше разработен и оптимизиран бърз, чувствителен и надежен LA-ICP-MS метод за едновременно определяне на микро и макро елементи в почви и седименти. Сертифицирани референтни материали, налични под формата на прах (IAEA-SOIL-5, IAEA-SOIL-7, IAEA-SL-1, IAEA-SL-3 и STSD-3) бяха използвани за оптимизиране и валидиране на етапа на подготовка на пробата и LA-ICP-MS анализ. Три вида почвени пелети бяха приготвени от всеки CRM: (i) оригинална почва; (ii) почва, смесена с борна киселина в съотношение 1:5; и (iii) пелети, приготвени чрез смесване на почвата последователно в хексан и дихлорометан и подложени на LA-ICP-MS измерване. Сигналят на матричните елементи беше намален чрез въвеждане на параметъра на отхвърляне (RPa), за да се даде възможност за прекъсване при висока маса. Най-добра точност и прецизност са получени с пелетите, приготвени с органични разтворители. Този подход може да се препоръча за подготовка на проби от почви и седименти за LA-ICP-MS анализ.

9. “The Results of XRF Analysis of the Early Hellenistic Gold Treasure from the Royal Necropolis of Dausdava/Helis (NE Bulgaria)” Todorov B, Mihaylova V, Gergova D, Kuleff I. *Archaeologia Bulgarica* 2016; XX(3)1-15.

The chemical composition of the gold objects, found in an oak chest in the embankment of the Great Sveshtari tumulus in Sboryanovo, from the last decades of the 4th century BC are analyzed by a handheld ED-XRF instrument-Bruker model Tracer III-V. The aim is to determine the concentration of gold (Au), silver (Ag), and copper (Cu). The results show that some of the objects were produced from high purity gold. The lowest value for concentration of gold is 93.5% and the highest one-99.3%. However, such results on this stage of investigation do not allow any provenance studies for the determination of the sources of the gold.

Химичният състав на златните предмети, открити в дъбов сандък в насипа на Великата Свещарска могила в Сборяново, от последните десетилетия на IV в. пр. н. е. се анализира с ръчен ED-XRF инструмент-Bruker модел Tracer III-V. Целта е да се определи концентрацията на злато (Au), сребро (Ag) и мед (Cu). Резултатите показват, че някои от предметите са произведени от злато с висока чистота. Най-ниската стойност за концентрация на злато е 93,5%, а най-високата - 99,3%. Въпреки това, подобни резултати на този етап на изследване не позволяват никакви проучвания на произхода за определяне на източниците на златото.

- 10. “Environmental effect of potential radiopharmaceuticals residuals” Todorov B, Nedyalkova M, Simeonov V. *Ecological Chemistry and Engineering*. 2020 Oct 1;27(4):603-14. DOI: 10.2478/eces-2020-0038**

Driven by the current development of quantitative structure-properties relationship (QSPR) methods in the environmental science, we proposed an approach based on chemometric tools for selection of appropriate physicochemical parameters of radiopharmaceuticals residuals for predicting of partitioning, hazards and biodegradation of such compounds into the environment or into wastewater treatment plant. The present scheme was successfully applied for prediction of missing values for 24 different physicochemical and assessment response of the environmental fate descriptors for 11 tetrazine derivatives and 12 cyclooctene derivatives. The multivariate statistics was also proved to be useful in the evaluation of the obtained modelling results for identification of the ecological effect of radiopharmaceuticals residuals. The presented approach can be one of the first steps and support tools in the assessment of chemicals in terms of their environmental impact. The problem studies are significant since it allows a special point of view to the underestimated radiopharmaceutical pollutants.

Водени от настоящото развитие на методите за количествена връзка структура-свойства (QSPR) в науката за околната среда, ние предложихме хемометричен подход, за избор на подходящи физикохимични параметри за прогнозиране разпределението на остатъци от радиофармацевтични продукти в околната среда или в пречиствателна станция за отпадъчни води. Настоящата схема беше успешно приложена за прогнозиране на липсващи стойности за 24 физикохимични и оценъчни дескриптори за оценка поведението на 11 тетразинови производни и 12 производни на циклооктена в околната среда. Многовариантната статистика се оказа полезна и при оценката на получените резултати от моделирането за идентифициране на екологичния ефект на остатъците от радиофармацевтични препарати. Представеният подход може да бъде една от първите стъпки и помощни инструменти при оценката на химичните остатъци от гледна точка на тяхното въздействие върху околната среда. Проблемните изследвания са значими, тъй като позволяват специална гледна точка към подценяваните радиофармацевтични замърсители.

- 11. “Fractionation analysis of potentially toxic elements in apples for evaluation of their availability to humans” Mihaylova V, Lyubomirova V, Todorov B, Djingova R. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*. 2020;26(4):853-62.**

The main objective of this work was to get information on the Cd, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb and Zn content in different apple fractions and their digestion in the human gastrointestinal tract. A sequential analytical approach was applied to two apples varieties from the commercial network of Bulgaria, focusing on their total element concentrations, extractability in water, ethanol and acetone. The oral bioaccessibility of the elements was evaluated using the PBET and extraction with pepsin+HCl and n-octanol. The element concentrations were measured using ICP-MS. The obtained results showed the highest percentage of extraction for all analyzed elements in the water fraction and similar low extractable concentrations in the ethanol and acetone fractions for both varieties. The data from the in vitro extraction procedures showed

high bioaccessibility in human gastrointestinal tract of Cu, Mn, Zn and Cd, while for Ni and Pb only 20÷30% of the total concentration were bioavailable.

Основната цел на тази работа е да се получи информация за съдържанието на Cd, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb и Zn в различни ябълкови фракции и тяхното усвояване в стомашно-чревния тракт на човека. Приложен е последователен аналитичен подход към два сорта ябълки от търговската мрежа на България, като се фокусира върху техните общи концентрации на елементи, екстрахируемост във вода, етанол и ацетон. Оралната биодостъпност на елементите се оценява с помощта на РВЕТ и екстракция с пепсин+HCl и n-октанол. Концентрациите на елементите се измерват с помощта на ICP-MS. Получените резултати показват най-висок процент на екстракция за всички анализирани елементи във водната фракция и сходни ниски екстрахируеми концентрации в етанолната и ацетонова фракции и за двата сорта. Данните от процедурите за екстракция *in vitro* показват висока биодостъпност в стомашно-чревния тракт на човека на Cu, Mn, Zn и Cd, докато за Ni и Pb само 20÷30% от общата концентрация са бионалични.

12. “Simplified synthetic procedure for (Z) to (E)-cyclooct-4-enol photoisomerization” Stanimirov SS, Todorov BR. Bulgarian Chemical Communications. 2021;53(2): 228 – 233. DOI: 10.34049/bcc.53.2.5346

This article is a proof of the principle of a new synthetic procedure for sensitized photoisomerization of *cis*-cyclooct-4-enol in the corresponding *trans* isomer. By irradiation of the organic solution containing ethyl benzoate as sensitizer, which is part of a two-phase cyclohexane/water system, during irradiation a continuous extraction of the resulting *trans*-cyclooct-4-enol in the form of a silver complex is carried out. A theoretical model describing the thermodynamic equilibrium of this two-phase system is also derived. This model was used as a tool to optimize the experimental conditions of the photolysis. In this model, the stability constants of the silver complexes of the cyclooct-4-enol isomers, as well as the distribution constant of this compound between the organic and aqueous phases, participate as parameters, which parameters were experimentally established in the present study as well.

Тази статия е доказателство за принципа на нова синтетична процедура за сенсibiliзирана фотоизомеризация на цис-циклоокт-4-енол в съответния транс изомер. Чрез облъчване на органичния разтвор, съдържащ като сенсibiliзатор етил бензоат, който е част от двуфазна система циклохексан/вода, по време на облъчването се извършва непрекъсната екстракция на получения транс-циклоокт-4-енол под формата на сребърен комплекс. Изведен е и теоретичен модел, описващ термодинамичното равновесие на тази двуфазна система. Този модел беше използван като инструмент за оптимизиране на експерименталните условия на фотолизата. В този модел като параметри участват константите на стабилност на сребърните комплекси на изомерите циклоокт-4-енол, както и константата на разпределение на това съединение между органичната и водната фаза, които параметри са експериментално установени в настоящото изследване като добре.

- 13. “Determination of imidacloprid, cypermethrin and chlorpyrifos ethyl in water samples using high-performance liquid chromatography” Mihaylova VV, Todorov BR, Lyubomirova VV, Djingova RG. Bulgarian Chemical Communications.2021;14:55. DOI: 10.34049/bcc.53.1.5297**

A high-performance liquid chromatography method is developed and validated for determination of imidacloprid, cypermethrin and chlorpyrifos ethyl in water samples. Separation is performed with a chromatographic column C18 (Microsorb-MV, 100-5, C18, 150 × 4.6 mm) using a mobile phase consisting of methanol/water (70:30, v/v) at a flow rate of 0.5 mL min⁻¹ and UV detection at 205 nm. The method exhibits good linearity in the range of 1-1000 µg L⁻¹ for the analyzed pesticides. The percentage recovery of the method at three concentration levels (10, 100, and 1000 µg L⁻¹) is within 98.6 to 101.6% for the three pesticides. The limit of quantification is low (0.51, 1.20 and 1.50 µg L⁻¹ for imidacloprid, cypermethrin and chlorpyrifos ethyl, respectively) which enables their determination in water samples at low concentration levels. A stability test of imidacloprid, cypermethrin and chlorpyrifos ethyl was also performed to predict their stability in surface water under variation of ambient temperature.

Разработен е и валидиран високоефективен метод за течна хроматография за определяне на имидаклоприд, циперметрин и хлорпирифос етил във водни проби. Разделянето се извършва с хроматографска колона C18 (Microsorb-MV, 100-5, C18, 150 × 4,6 mm), като се използва подвижна фаза, състояща се от метанол/вода (70:30, v/v) при скорост на потока 0,5 mL min⁻¹ и UV детекция при 205 nm. Методът показва добра линейност в диапазона от 1-1000 µg L⁻¹ за анализирания пестициди. Процентното възстановяване на метода при три нива на концентрация (10, 100 и 1000 µg L⁻¹) е в рамките на 98,6 до 101,6% за трите пестицида. Границата на количествено определяне е ниска (0,51, 1,20 и 1,50 µg L⁻¹ съответно за имидаклоприд, циперметрин и хлорпирифос етил), което позволява тяхното определяне във водни проби при ниски нива на концентрация. Извършен е и тест за стабилност на имидаклоприд, циперметрин и хлорпирифос етил, за да се предвиди тяхната стабилност в повърхностни води при изменение на температурата на околната среда.

- 14. “Iron oxide Nanoparticles in Anticancer Drug Delivery and Imaging Diagnostics. Magnetic Nanoparticles in Human Health and Medicine” Nedyalkova M, Todorov B, Barazorda-Ccahuanac HL, Madurga S. Magnetic Nanoparticles in Human Health and Medicine: Current Medical Applications and Alternative Therapy of Cancer, ISBN: 978-1-119-75467-1 (2021)**

A considerable progress has been made in the application of nanoparticles to biomedicine, diagnostics, or medical drug targeting. They are used in *in vivo* applications such as contrast agent for magnetic resonance imaging (MRI), for tumor therapy, or cardiovascular disease. The application based on superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) has attracted an expanding attention due to their high biological tolerability and large magnetic moments, giving rise to high (usually transverse) molar relaxivities. SPIONs are often synthesized to tune with the surface properties to improve aqueous solubility/stability, to prevent the aggregation, and to modulate biological uptake. This chapter sets the proof-of-concept of broad spectra of

applications of SPIONs such as contrast enhancement in MR images and anticancer drug delivery platforms. Appropriate magnetism gives high spatial resolution and sensitivity which is influenced by shape, size, r_1 and r_2 relaxivity, size distribution, and crystallinity of the particles. Besides this property, the pharmacokinetic one is a major factor for *in vivo* application that can be controlled by the synthetic methods which demand to be properly selected for the preparation of SPIONs.

Постигнат е значителен напредък в приложението на наночастиците в биомедицината, диагностиката или насочването на медицински лекарства. Използват се в *in vivo* приложения като контрастно вещество за ядрено-магнитен резонанс (MRI), за туморна терапия или сърдечно-съдови заболявания. Приложението, базирано на суперпарамагнитни наночастици от железен оксид (SPIONs), привлече все по-голямо внимание поради тяхната висока биологична поносимост и големи магнитни моменти, което води до високи (обикновено напречни) моларни релаксивности. SPION често се синтезират, за да се настроят със свойствата на повърхността за подобряване на разтворимостта/стабилността във вода, за предотвратяване на агрегацията и за модулиране на биологичното поглъщане. Тази глава определя доказателството на концепцията за широк спектър от приложения на SPION, като подобряване на контраста в MR изображения и платформи за доставяне на противоракови лекарства. Подходящият магнетизъм дава висока пространствена разделителна способност и чувствителност, която се влияе от формата, размера, релаксивността на r_1 и r_2 , разпределението на размера и кристалността на частиците. Освен това свойство, фармакокинетичното е основен фактор за *in vivo* приложение, което може да се контролира от синтетичните методи, които изискват да бъдат правилно избрани за приготвянето на SPION.

София,

25.01.2022 г.