

Teza de abilitare**Domeniul de studii universitare de doctorat: Chimie****Rezumat**

Teza de abilitare intitulată “*From Natural Bioactive Compounds to Green Nanomaterials: Sustainable Synthesis, Chemical Characterization and Applications (De la compuși bioactivi naturali la nanomateriale verzi: sinteză sustenabilă, caracterizare chimică, și aplicații)*” sintetizează principalele realizări științifice, academice și profesionale dezvoltate în ultimii treisprezece ani, după finalizarea studiilor doctorale în anul 2013, și prezintă direcțiile viitoare de cercetare și dezvoltare a carierei academice. Teza este structurată în două părți principale. *Partea I – Realizări științifice* reunește cele mai importante rezultate ale activității de cercetare, cu accent asupra izolării, caracterizării și valorificării compușilor bioactivi naturali în aplicații alimentare și biomedicale, precum și asupra dezvoltării nanomaterialelor pe bază de metale nobile obținute prin metode de sinteză care respectă principiile de bază ale chimiei “verde”. *Partea a II-a – Perspective pentru dezvoltarea carierei profesionale* prezintă obiectivele viitoare de cercetare, dezvoltare academică și activitate didactică, cu accent pe continuarea cercetării interdisciplinare, extinderea colaborărilor, implicarea studenților în activitatea de cercetare și consolidarea independenței științifice.

Activitatea științifică prezentată în prima parte a tezei urmează o evoluție coerentă, pornind de la investigarea compușilor bioactivi naturali, în special a polifenolilor și antocianilor, și continuând cu utilizarea acestora ca reactivi funcționali în sinteza “verde” și funcționalizarea suprafeței nanomaterialelor pe bază de metale nobile. Această evoluție reflectă integrarea chimiei produșilor naturali, chimiei analitice, chimiei alimentare, chimiei “verzi”, științei materialelor și nanotehnologiei într-un cadru comun de cercetare. Conceptul central al acestei direcții îl constituie valorificarea compușilor naturali nu numai ca molecule bioactive sau constituenți alimentari, ci și ca specii chimic reactive capabile să participe la procese redox, să coordoneze suprafețe metalice, să stabilizeze sisteme coloidale și să influențeze comportamentul biologic al nanostructurilor hibride organice–anorganice.

Prima direcție majoră de cercetare, prezentată în Capitolul 2, a vizat caracterizarea fitochimică, stabilitatea, proprietățile antioxidante și potențialele aplicații ale antocianilor și altor compuși polifenolici proveniți din specii de fructe autohtone, disponibile local și insuficient valorificate. O atenție deosebită a fost acordată fructelor de *Cornus mas* L. (corn), *Prunus spinosa* L. (porumbar), *Cornus sanguinea* L. (sânger) și *Sambucus nigra* L. (soc negru),

precum și studiului antocianilor și compușilor fenolici în diferite matrici alimentare. Motivația acestor investigații a fost legată de interesul tot mai mare pentru identificarea unor surse naturale regenerabile de antioxidanți, coloranți alimentari și ingrediente bioactive, care să reprezinte alternative la aditivii sintetici și să poată fi valorificate în industria alimentară, farmaceutică și în domeniul biomedical. Studiile au integrat metode cromatografice, spectrofotometrice și cinetice pentru caracterizarea compoziției extractelor și pentru elucidarea influenței factorilor de mediu și de formulare asupra stabilității constituenților bioactivi.

Dintre sursele naturale investigate, extractul de fructe de *Cornus mas* a reprezentat unul dintre cele mai aprofundat studiate sisteme. Analiza prin cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC) a evidențiat compoziția fitochimică complexă a fructelor de corn, cu identificarea antocianilor cianidin-3-O-galactozidă, pelargonidin-3-O-glucozidă și pelargonidin-3-O-rutinozidă, alături de acizi fenolici și flavonoide precum acidul clorogenic, acidul cafeic, acidul elagic, catechina, epicatechina, quercetin-3-O-glucuronida și kaempferol-3-O-galactozida. Conținutul ridicat de compuși fenolici și antocianici a oferit o explicație plauzibilă pentru capacitatea antioxidantă semnificativă a acestor fructe. Caracterizarea compoziției acestor extracte a fost completată prin evaluarea activității antioxidante utilizând metode complementare, inclusiv ABTS, FRAP și HPTLC (cromatografie pe strat subțire de înaltă performanță), cu sublinierea faptului că activitatea antioxidantă are un caracter multidimensional și nu poate fi descrisă în mod adecvat printr-o singură metodă analitică.

O componentă importantă a cercetării a fost dedicată stabilității și cineticii de degradare a antocianilor și polifenolilor, având în vedere faptul că utilizarea lor industrială drept coloranți alimentari, antioxidanți sau ingrediente funcționale este puternic influențată de condițiile de procesare și depozitare. Rezultatele au demonstrat că procesele de degradare urmează, în general, o cinetică de ordinul întâi, iar stabilitatea pigmentilor depinde semnificativ de temperatură, compoziția solventului, constituenții matricei alimentare și structura chimică a antocianilor individuali. Investigațiile comparative au evidențiat profiluri distincte de stabilitate termică pentru antocianii proveniți din diferite surse vegetale. Polifenolii din fructele de *Cornus mas* s-au menținut relativ stabili până la aproximativ 22 °C, în timp ce temperaturile mai ridicate au accelerat degradarea. De asemenea, matricea chimică a influențat semnificativ stabilitatea: acidul citric a exercitat un efect protector, în timp ce acidul ascorbic a favorizat degradarea pigmentilor antocianici. Tipul de îndulcitor utilizat în matricea alimentară a reprezentat un alt factor important, fructoza accelerând degradarea comparativ cu zaharoza în anumite sisteme, în timp ce, în sisteme model de formulări de gem din fructe de pădure, xilitolul a asigurat cea mai bună stabilitate a pigmentilor, iar aspartamul cea mai redusă.

Rezultatele acestei prime etape de cercetare au depășit cadrul caracterizării analitice a extractelor naturale. În mod esențial, ele au demonstrat că aceleași caracteristici structurale care determină activitatea antioxidantă a polifenolilor prezenți în aceste extracte, în special prezența grupărilor fenolice donoare de electroni și capacitatea acestora de a coordina ioni și suprafețe metalice, pot fi exploatate într-o nouă direcție de cercetare. Astfel s-a conturat cea de-a doua temă majoră a tezei: dezvoltarea bionanomaterialelor hibride pe bază de metale nobile și compuși bioactivi naturali. Tranziția de la chimia compușilor naturali la nanochimia “verde” a reprezentat, în consecință, o continuare firească a activității de cercetare și nu o direcție independentă. Cunoașterea acumulată a compozitei fitochimice a sursele naturale deja caracterizate au constituit baza științifică pentru dezvoltarea ulterioară a nanomaterialelor funcționale.

A doua direcție majoră a realizărilor științifice, prezentată în *Capitolul 3* „*Bionanomateriale hibride pe bază de metale nobile care încorporează compuși bioactivi naturali*”, a fost orientată către sinteza “verde”, caracterizarea fizico-chimică și evaluarea funcțională a nanoparticulelor de argint și aur. În acest scop au fost utilizate extracte obținute din fructe de *Sambucus nigra*, *Cornus mas*, *Viburnum opulus*, *Ligustrum ovalifolium*, *Cornus sanguinea* și *Lycium barbarum*. Principiul comun al acestor sinteze s-a bazat pe utilizarea acizilor fenolici, flavonoidelor, antocianilor și altor compuși antioxidanți ca agenți reducători și stabilizatori naturali. Aceste molecule pot transfera electroni ionilor metalici, favorizând reducerea acestora la metal elemental, iar ulterior acționând ca agenți de stabilizare și formând un strat organic de compuși fitochimici la interfața metal–mediu. Nanoparticulele de argint și de aur au fost investigate ca două sisteme complementare. Deși ambele prezintă fenomenul de rezonanță plasmonică de suprafață și un raport suprafață/volum ridicat, comportamentul lor chimic este diferit. Argintul este mai susceptibil la dizolvare oxidativă și la eliberarea ionilor Ag^+ , fapt care contribuie la activitatea sa antimicrobiană și redox pronunțată, dar care poate fi asociat și cu efecte toxice. Aurul este, în schimb, mult mai rezistent la oxidare și a fost utilizat în special ca platformă pentru funcționalizare de suprafață și transport de molecule bioactive sau medicamente. Aceste diferențe au permis compararea comportamentului nanoparticulelor obținute din surse fitochimice similare și evaluarea contribuției nucleului metalic la proprietățile finale ale materialelor hibride.

Monitorizarea sintezei și caracterizarea fizico-chimică a acestor nanomateriale s-au bazat pe utilizarea complementară a mai multor tehnici analitice. Spectroscopia UV–Vis a fost utilizată în mod curent pentru monitorizarea formării nanoparticulelor prin intermediul benzilor caracteristice de rezonanță plasmonică de suprafață. Microscopia electronică de transmisie a

furnizat informații directe privind morfologia, dimensiunea nucleului metalic și distribuția dimensională. Tehnica DLS a permis evaluarea dimensiunii hidrodinamice în suspensie, iar potențialul zeta a fost utilizat pentru caracterizarea sarcinii de suprafață și a stabilității coloidale. Spectroscopia FTIR și Raman/SERS a permis identificarea grupărilor funcționale implicate în reducerea ionilor metalici și în procesul de stabilizare, în timp ce difracția de raze X a confirmat structura cristalină a fazelor metalice. În anumite studii, tehnici complementare, precum XPS și EDX, au furnizat informații suplimentare privind starea de oxidare, chimia suprafeței și compoziția elementală. Prin integrarea acestor metode, nanoparticulele au fost considerate nu doar ca nuclee metalice nanometrice, ci ca sisteme hibride complexe, în care stratul organic de la suprafață joacă un rol determinant.

Studiile privind nanoparticulele de argint au demonstrat versatilitatea extractelor vegetale ca sursa de sisteme reducătoare și de stabilizare și au evidențiat un spectru larg de proprietăți funcționale. De exemplu, nanoparticulele AgNPs obținute cu compuși bioactivi din extract de *Cornus mas* au fost predominant sferice, cristaline și acoperite de o suprafață bogată în compuși fitochimici. Investigațiile spectroscopice au confirmat prezența polifenolilor, flavonoidelor și antocianilor la interfața nanoparticulă–mediu. Evaluările activității biologice au evidențiat activități antioxidante, antiinflamatoare, citoprotectoare și anticancer selective în diferite modele experimentale. În sistemele tumorale, dimensiunea redusă a particulelor, sarcina negativă a suprafeței și funcționalizarea fitochimică au favorizat internalizarea celulară și inducerea selectivă a apoptozei, efectele asupra celulelor normale fiind comparativ mai reduse. În același timp, studiile AgNPs au adus o perspectivă esențială asupra siguranței nanomaterialelor. Rezultatele *in vivo* au demonstrat că sinteza “verde” nu elimină reactivitatea biologică intrinsecă a argintului metalic. În anumite modele experimentale, expunerea repetată a fost asociată cu acumularea tisulară a argintului. Aceste rezultate au subliniat faptul că prezența unei coroane fitochimice naturale nu garantează automat biocompatibilitatea și că avantajele sintezei “verzi” trebuie analizate separat de problemele de nanotoxicologie.

O aplicație suplimentară importantă a nanoparticulelor de argint obținute prin sinteză verde a vizat activitatea lor catalitică în degradarea reductivă a coloranților organici sintetici, extinzând astfel potențialul acestor materiale dincolo de domeniul biomedical către protecția mediului. AgNPs sintetizate utilizând extract de *Viburnum opulus* au fost evaluate drept nanocatalizatori în reducerea asistată de NaBH₄ a tartrazinei, carmoisinei și Brilliant Blue FCF. Activitatea catalitică se datorează raportului ridicat suprafață/volum și proprietăților electronice ale argintului nanometric, care permit nanoparticulelor să funcționeze ca un sistem eficient de transfer de electroni între donorul borohidruură și moleculele de colorant adsorbite la suprafață,

reducând bariera energetică a unor reacții favorabile termodinamic, dar lente în absența catalizatorului. Reacțiile au urmat cinetici de pseudo-ordinul întâi, iar creșterea concentrației de AgNPs a determinat accelerarea reacției prin mărirea suprafeței catalitice disponibile. Nanocatalizatorul a prezentat și o bună reutilizabilitate, fără scăderea semnificativă a activității în primele trei cicluri și cu o diminuare redusă ulterior, susținând posibilitatea utilizării acestor materiale în tratarea apelor contaminate.

Investigațiile au fost ulterior extinse către bionanomateriale pe bază de aur, utilizând mai multe dintre extractele vegetale anterior folosite pentru sinteza AgNPs. Această strategie a permis compararea directă a influenței nucleului metalic asupra proprietăților nanomaterialelor, păstrând o funcționalizare de suprafață similară. Extractele de *Viburnum opulus*, *Sambucus nigra*, *Cornus mas*, *Cornus sanguinea* și *Lycium barbarum* au demonstrat capacitatea de a reduce Au(III) la Au(0) și de a funcționa simultan ca agenți de “capping”. Aceste studii au consolidat conceptul utilizării fitochimicalelor ca reactivi multifuncționali în nanochimia sustenabilă.

Activitatea biologică a AuNPs a fost evaluată într-o gamă largă de modele experimentale. Nanoparticulele funcționalizate cu *Viburnum opulus* au prezentat efecte antioxidante și antiinflamatoare într-un model de inflamație acută. AuNPs sintetizate cu extract de *Sambucus nigra* au fost investigate pentru potențialul antidiabetic și au redus stresul oxidativ și inflamația asociate hiperglicemiei. Nanomaterialele bazate pe *Cornus mas* au fost investigate în mod extins, în modele legate de inflamație, stres oxidativ, boala celiacă, disfuncția vasculară indusă de dietă hiperlipidică, diabet, celule orale displazice și cancer colorectal. Rezultatele au arătat că suprafața fitochimică poate modifica substanțial comportamentul biologic al nanoparticulelor, însă răspunsul este dependent de modelul experimental, țesutul țintă, dimensiunea particulelor, doza administrată și durata expunerii.

O etapă importantă a evoluției acestei direcții a constat în trecerea de la extractele vegetale complexe către compuși naturali individuali sau formulări mai bine definite chimic, precum rutinul și silimarina. Această abordare a oferit un sistem mai bine controlat pentru investigarea relației dintre structura moleculară și formarea nanoparticulelor. Rutinul, datorită numeroaselor grupări hidroxil fenolice, a fost utilizat cu succes ca agent reducător și de “capping” în sinteza AuNPs, conducând la nanoparticule mici, predominant sferice. Nanoparticulele funcționalizate cu rutin au fost ulterior investigate în modele de complicații oculare diabetice și fibroză hepatică, unde au demonstrat efecte antioxidante, antiinflamatoare și antifibrotice. În mod similar, AuNPs acoperite cu silimarină au fost dezvoltate ca platformă nanostructurată pentru îmbunătățirea livrării și activității biologice a flavonolignanilor și au fost

evaluate în colestaza experimentală. Aceste rezultate susțin conceptul conform căruia un compus natural poate funcționa simultan ca agent reducător, ligand de suprafață, stabilizator și component biologic activ.

Cercetarea a fost extinsă ulterior de la nanoparticule funcționalizate cu compuși fitochimici către utilizarea AuNPs drept sisteme de transport pentru molecule terapeutice convenționale. Nanoparticulele de aur stabilizate cu citrat au fost funcționalizate cu doxorubicină, obținându-se un grad ridicat de asociere a medicamentului la suprafața nanoparticulelor. Sistemul DOX–AuNPs a fost caracterizat prin UV–Vis, XRD, TEM, FTIR, DLS și potențial zeta. În ciuda unei funcționalizări fizico-chimice eficiente, evaluarea biologică a demonstrat că această nanoformulări nu a redus cardiotoxicitatea indusă de doxorubicină și, pentru anumiți parametri, a determinat efecte cardiace nefavorabile. Din punct de vedere științific, acest rezultat este deosebit de relevant deoarece demonstrează că o eficiență ridicată de încărcare și proprietăți fizico-chimică favorabile nu garantează automat o siguranță terapeutică îmbunătățită. Stabilitatea coloidală, eliberarea medicamentului, chimia suprafeței, biodistribuția și interacțiunile nanoformulării cu țesuturile sănătoase trebuie evaluate integrat.

În anumite modele experimentale, unele dintre sistemele nanostructurate hibride dezvoltate au demonstrat efecte biologice superioare celor observate pentru medicamentele de referință utilizate în tratamentul afecțiunilor investigate, evidențiind potențialul acestor nanomateriale pentru dezvoltarea unor noi strategii terapeutice

Activitatea științifică desfășurată după finalizarea doctoratului este reflectată de un număr important de publicații și citări. Cercetările din perioada postdoctorală au generat publicarea a **46 de articole în reviste indexate Web of Science**, în timp ce producția științifică totală cuprinde **53 de publicații indexate Web of Science**, care au acumulat peste **1700 de citări**, corespunzând unui **indice h = 23**. Mai mult de jumătate dintre publicații au fost realizate în calitate de autor principal, iar 66% dintre articole au fost publicate în reviste din quartilele Q1 și Q2, dintre care șapte în reviste din categoria Top 10.

Cea de-a doua componentă importantă a tezei de abilitare este dedicată dezvoltării activității educaționale. Activitatea didactică a inclus cursuri, seminare și lucrări practice la nivel de licență și master în domenii precum Chimie organică, Chimia produșilor naturali, Chimia alimentelor, Aditivi alimentari, Arome și aromatizanți naturali și Oenologie. Actualizarea continuă a materialelor didactice și a protocoalelor de laborator a urmărit integrarea celor mai recente rezultate științifice și dezvoltarea competențelor studenților de prelucrare, interpretare și evaluare critică a datelor experimentale. Un obiectiv constant a fost

conectarea conceptelor teoretice cu cercetarea experimentală și integrarea rezultatelor proprii de cercetare în activitățile didactice.

Coordonarea și mentoratul studenților au constituit o componentă importantă a activității academice, concretizată prin coordonarea a peste **40 de lucrări de licență și disertație**, participarea în peste **20 de comisii de finalizare a studiilor** și implicarea în comisiile de îndrumare a patru doctoranzi. Temele de cercetare dezvoltate împreună cu studenții au urmat îndeaproape principalele direcții științifice ale tezei: extracția și caracterizarea compușilor fenolici naturali, stabilitatea antocianilor și cinetica degradării, sinteza verde a nanoparticulelor de argint și aur, precum și studiul proprietăților lor biologice și catalitice. Studenții au participat în proiecte de cercetare, la elaborarea de publicații științifice și lucrări prezentate la conferințe internaționale, consolidând astfel conexiunea dintre activitatea didactică, mentorat și diseminarea rezultatelor științifice. În acest sens, cercetarea și educația sunt prezentate în teză ca dimensiuni complementare și reciproc stimulative ale dezvoltării academice.

Direcțiile viitoare de cercetare propuse se înscriu în continuarea firească a activității științifice desfășurate până în prezent, valorificând rezultatele obținute și perspectivele conturate în cadrul studiilor anterioare. Una dintre direcțiile principale urmărește extinderea chimiei sintezei verzi către sisteme bimetalice și structuri de tip “core-shell” Ag–Au, precum și către nanomateriale pe bază de carbon. O a doua direcție vizează înlocuirea, acolo unde este justificat, a extractelor vegetale complexe cu compuși fitochimici individuali bine definiți, cu scopul îmbunătățirii reproductibilității și dezvoltării unui caracter predictiv al sintezei. Cercetările viitoare vor aborda în mod sistematic mecanismele de fotoreducere, influența lungimii de undă și intensității radiației, a structurii compușilor organici de la suprafață, interacțiunile nanoparticulă–biomoleculă și mecanismele care controlează comportamentul coloidal. O atenție specială va fi acordată factorilor de natură chimică ce influențează siguranța nanomaterialelor, cu obiectivul trecerii de la observații toxicologice descriptive la corelații predictive între condițiile de sinteză, proprietățile fizico-chimice și efectele biologice.

Sunt avute în vedere și aplicații dincolo de domeniul biomedical, în special în cataliză, remediarea mediului, senzori și materiale funcționale. Integrarea nanoparticulelor de metale nobile cu nanomateriale carbonice, inclusiv grafen și oxid de grafen, constituie o direcție promițătoare pentru dezvoltarea unor sisteme hibride multifuncționale cu proprietăți catalitice, optice și de detecție îmbunătățite.

Din perspectivă academică, dezvoltarea profesională viitoare va continua să integreze cercetarea, activitatea didactică, coordonarea studenților și colaborările naționale și

internaționale. Printre obiective se numără extinderea metodelor de predare centrate pe student, utilizarea activităților interactive și colaborative și implicarea mai accentuată a studenților în proiecte de cercetare și în diseminarea rezultatelor. Mobilitățile internaționale, proiectele comune, participarea la conferințe și dezvoltarea unor noi colaborări vor constitui instrumente importante pentru creșterea vizibilității și impactului activității științifice și educaționale.

În concluzie, teza de abilitare evidențiază o traiectorie științifică coerentă, de la compuși bioactivi naturali la nanomateriale funcționale obținute prin metode sustenabile. Cercetările au pornit de la identificarea, caracterizarea și studiul stabilității polifenolilor și antocianilor, au continuat cu evaluarea proprietăților antioxidante și biologice ale acestora și au evoluat către utilizarea lor ca agenți reducători, stabilizatori și de funcționalizare în sinteza nanoparticulelor de argint și aur. Contribuția centrală a acestor cercetări constă în demonstrarea faptului că sursele naturale bogate în polifenoli pot fi valorificate nu doar ca surse de antioxidanți, coloranți sau ingrediente funcționale, ci și ca reactivi chimici multifuncționali pentru obținerea de nanomateriale hibride. În același timp, rezultatele au evidențiat faptul că activitatea biologică a acestor sisteme este determinată de interacțiunea complexă dintre nucleul metalic, coroana fitochimică, dimensiunea și morfologia particulelor, sarcina de suprafață, stabilitatea coloidală și mediul biologic. Astfel, direcția de cercetare a evoluat de la simpla demonstrare a posibilității de sinteză ”verde” către un cadru mai avansat, bazat pe relația compoziție chimică – condiții de sinteză – structură – proprietăți – activitate – siguranță. Această abordare oferă fundamentul pentru dezvoltarea viitoare a unor nanomateriale hibride mai bine definite chimic, reproductibile și proiectate rațional, cu aplicații în domeniul biomedical, catalitic, alimentar, de mediu și al materialelor funcționale.

În ansamblu, teza demonstrează integrarea chimiei produșilor naturali, chimiei alimentare, chimiei analitice și științei materialelor într-o direcție interdisciplinară și sustenabilă, precum și transferul constant al rezultatelor cercetării către activitatea didactică, formarea studenților, coordonarea proiectelor și dezvoltarea colaborărilor academice. Această evoluție definește profilul profesional prezentat în cadrul tezei de abilitare și constituie baza pentru dezvoltarea viitoare a unei activități independente de cercetare, coordonare doctorală și formare a unei noi generații de cercetători.