

RECEPȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare

și Dezvoltare \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2024

AVIZAT

Secția AȘM \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2024

## RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL

pentru etapa 2023

privind implementarea proiectului din cadrul

Programului de Stat (2020–2023)

Proiectul Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică

(titlul proiectului)

Cifrul proiectului 20.80009.8007.03

Prioritatea Strategică I. Sănătate

Rectorul/Directorul organizației

SAROV Igor

Consiliul științific/Senatul

ARÎCU Aculina

Conducătorul proiectului

KULCITKI Veaceslav



L.S.

Chișinău 2024

## CUPRINS:

1. Scopul și obiectivele etapei 2023
2. Acțiunile planificate și realizate în 2023
3. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2023 în limba română (Anexa nr. 1)
4. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2023 în limba engleză (Anexa nr. 1)
5. Impactul științific/social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute
6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect 2023:
  - Lista publicațiilor științifice 2023 (Anexa nr. 2)
  - Lista participărilor la conferințe
  - Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media
7. Executarea devizului de cheltuieli (Anexa nr. 3)
8. Componența echipei proiectului pentru anul 2023 (Anexa nr. 4)
9. Informații suplimentare (Anexa nr. 5)

## **1. Scopul etapei 2023 conform proiectului depus la concurs**

1. Sinteza derivaților terpenici polifuncționalizați.
2. Studiul potențialului de valorificare alternativă a uleiurilor esențiale.
3. Testările activității biologice ale fracțiilor extractelor vegetale și compușilor de sinteză.
4. Elaborarea documentației tehnice de normare a unui produs selectat.

## **2. Obiectivele etapei 2023**

1. Sinteza derivaților terpenici funcționalizați pe calea transformărilor radicalice.
2. Sinteza derivaților terpenici funcționalizați pe calea transformării grupelor funcționale.
3. Studiul componenței chimice a mostrelor de uleiuri esențiale adulterate.
4. Studiul mostrelor de deșeuri rezultate în urma procesului de prelucrare a salviei.
5. Studiul activității biologice a probelor de ulei volatil adulterate, modificate chimic și a fracțiilor derivate din deșeurile de salvie.
6. Identificării produselor extractive de origine naturală și sintetică care nu posedă toxicitate relevantă. Determinarea toxicității acute și cronice *in vivo* pe șobolani de laborator prin administrare intragastrală a extractelor naturale și produselor sintetice.
7. Evaluarea efectului de remediere a leziunilor termice a extractelor naturale integrale și fracționate realizată *in vivo* pe șobolani de laborator.
8. Aplicarea metodele de analiză fizico-chimice, pentru dozarea principiilor active în extractele de lavandă.

### **3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2023**

1. Sinteza unor compuși terpenici inferiori monociclici utilizând reacția de degradare a drimenonei și studiul reacției de carboazidare radicalică a acestora.
2. Obținerea lactamelor și pirolidinelor la reducerea azidelor terpenice obținute prin reacția de carboazidare. Identificarea compușilor cu activitate biologică din șirul derivaților cu azot ai terpenoidelor studiate.
3. Identificarea compoziției chimice a uleiului volatil industrial și adulterat.
4. Stabilirea cineticii modificării compoziției chimice a uleiului industrial pe durata procesului de adulterare sub acțiunea factorilor ambianți.
5. Identificarea compoziției chimice a deșeurilor rezultate din procedeul tehnologic de obținere a sclareolului din concretul de salvie.
6. Elaborarea schemei de laborator pentru utilizarea deșeurilor rezultate în urma procesului de prelucrare a salviei.
7. Identificarea produșilor cu activități antifungice, antibacteriene, antioxidante și insecticide din cadrul probelor de ulei volatile native, adulterate și modificate chimic, cât și a fracțiilor derivate din deșeurile rezultate din procedeul tehnologic de obținere a sclareolului din concretul de salvie.
8. Recomandarea produselor cu acțiune fungicidă, bactericidă și insecticidă în obiectele studiate.
9. Interpretarea rezultatelor testărilor preclinice a extractelor vegetale pentru remediarea combustibililor.
10. Identificarea produselor extractive de origine naturală și sintetică care nu posedă toxicitate înaltă.
11. Elaborarea metodelor analitice validate pentru determinarea componentilor dominanți în formele farmaceutice experimentale.

#### 4. Acțiunile realizate în 2023

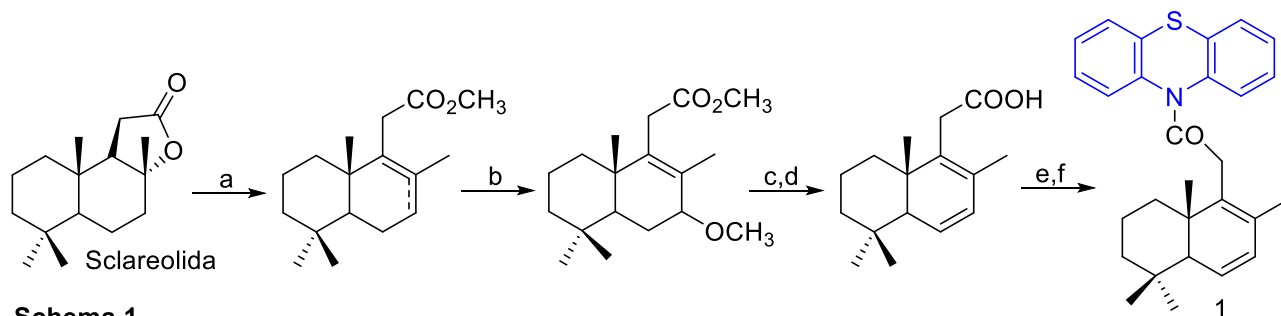
1. A fost studiată reacția de heterociclizare a amidelor derivate din acizi cu structură homodrimanică și 1,2-fenilendiamina.
2. A fost studiată sinteza compușilor homodrimanici cu fragment benzimidazolic folosind amidarea acizilor homodrimanici cu 2-aminobenzimidazolul.
3. A fost studiată activitatea antimicrobiană a compușilor homodrimanici conjugați cu fragmente benzimidazolice.
4. A fost studiată activitatea antimicrobiană a acilguanidinelor prenilate cu fragmente diterpenice din seria labdanului.
5. A fost identificată compoziția chimică a uleiului volatil industrial și adulterat.
6. A fost studiată cinetica modificării compoziției chimice a uleiului industrial pe durata procesului de adulterare sub acțiunea factorilor ambianți.
7. A fost identificată compoziția chimică a deșeurilor rezultate din procedeul tehnologic de obținere a sclareolului din concretul de salvie.
8. A fost elaborată schema de laborator pentru utilizarea deșeurilor rezultate în urma procesului de prelucrare a salviei.
9. Au fost identificați produșii cu activități antifungice, antibacteriene, antioxidante și insecticide din cadrul probelor de ulei volatile native, adulterate și modificate chimic, cât și a fracțiilor derivate din deșeurile rezultate din procedeul tehnologic de obținere a sclareolului din concretul de salvie.
10. Au fost interpretate rezultatele testărilor preclinice a extractelor vegetale pentru remedierea combustibililor.
11. Au fost interpretate rezultatele testelor de toxicitate acută și cronică a extractelor de lavandă.
12. Au fost elaborate metode analitice validate pentru determinarea componentilor dominanți în extractele de lavandă, șrot de măr și alte plante relevante din familia *Lamiaceae*.

## 5. Rezultatele obținute în 2023

### Etapa III. Sinteza compușilor noi biologic activi cu unități structurale terpenice și heterociclice

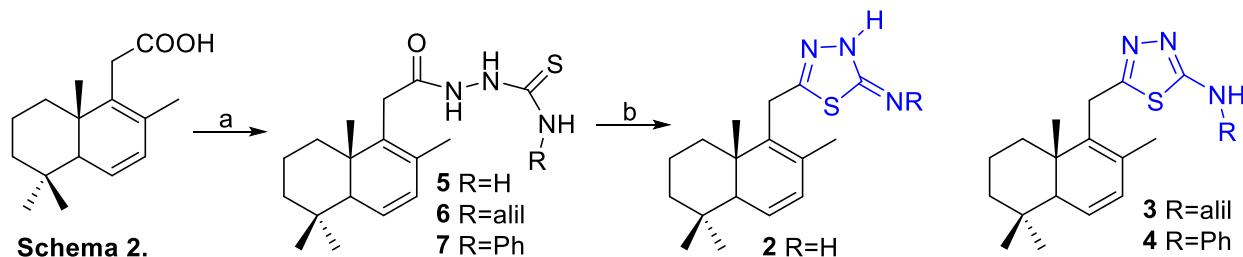
Unul din obiectivele principale ale proiectului ține de aplicarea metodelor sintezei organice pentru lărgirea diversității structurale a compușilor naturali izolați din materiile prime vegetale locale. În acest context a fost realizată sinteza și studiul activității antibacteriene a noilor compuși cu structură hibridă, care includ ca bază scheletul terpenic, conjugat cu fragmente heterociclice de fenotiazină, 1,3,4-tiadiazol, aminobenzimidazol și benzimidazol. În calitate de fragment terpenic au servit compuși cu structură homodrimanică, obținuți în urma transformărilor sclareolidei – compus comercial preparat din sclareolul produs industrial în Republica Moldova.

Pentru sinteza hibridului **1** conjugat cu fenotiazină a fost utilizată reacția de amidare a acidului terpenic respectiv cu fenotiazina liberă (Schema 1).



Schema 1.

Pentru sinteza hibridilor **2-4** conjugăți cu 1,3,4-tiadiazol a fost utilizată reacția de cuplare a acidului terpenic respectiv cu tiosemicarbazide, iar tiosemicarbazonele **5-7** obținute au fost ciclizate în 1,3,4-tiadiazoli (Schema 2). Studiile activității antimicrobiene a compușilor **2-7** a pus în evidență potențialul de utilizare a 1,3,4-tiadiazolului **2** care a demonstrat valori nanomolare a concentrației minime inhibitorii (Tabelul 1). Compușii **3-7** au demonstrat valori ale CMI peste 32 μg/mL.



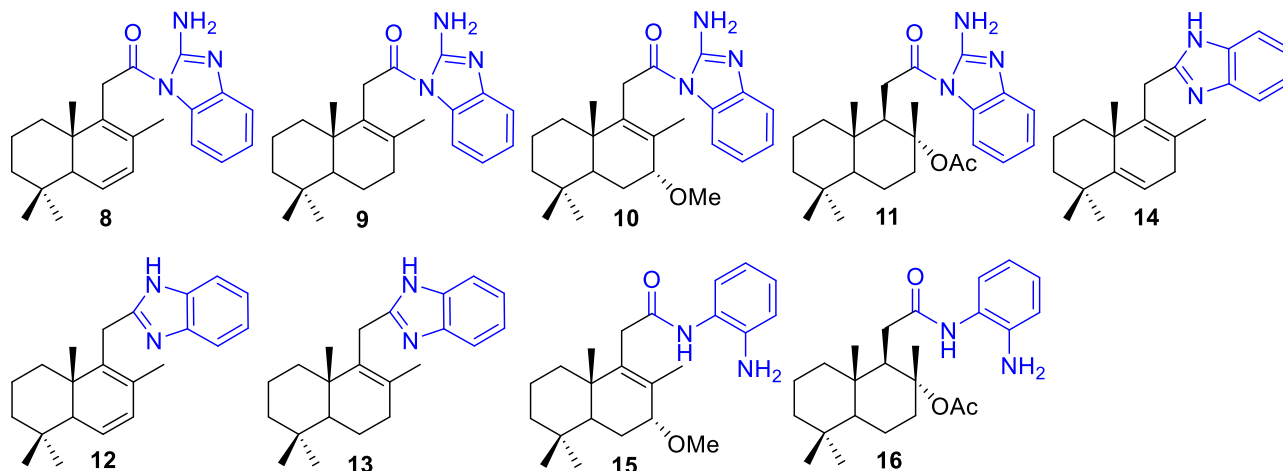
Schema 2.

Tabelul 1. Rezultatele testării *in vitro* a activității antifungale și antibacteriene a compusului **2**.

Compus	CMI (μg/mL)						
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium solani</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus polymyxa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>2</b>	<b>0.125</b> (±0.001)	<b>0.125</b> (±0.001)	<b>0.125</b> (±0.001)	<b>0.125</b> (±0.001)	<b>0.125</b> (±0.001)	<b>2.5</b> (±0.002)	<b>2.5</b> (±0.002)
<b>Caspofungin</b>	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	-	-
<b>Kanamycin</b>	-	-	-	-	-	4	4

Pentru sinteza hibridilor **8-11** conjugăți cu aminobenzimidazol a fost utilizată reacția de amidare cu aminobenzimidazolul liber, după transformarea acizilor carboxilici în cloranhidridele respective. Derivații conjugăți cu fragmentul de benzimidazol **12-14** au fost obținuți în două etape,

obținându-se inițial amidele cu fenilendiamina, care au fost ciclizate în condiții de cataliză acidă, formând heterociclurile respective.



Studiile activității antimicrobiene a compușilor **8-14** a pus în evidență potențialul de utilizare a aminobenzimidazolului **9** care a demonstrat valori sub-micromolare a concentrației minime inhibitorii (Tabelul 2). Valori joase ale concentrației minime inhibitorii a demonstrat și amida cu fenilendiamină **16**. Ambii compuși au fost brevetați, de rând cu activitatea lor antimicrobiană.

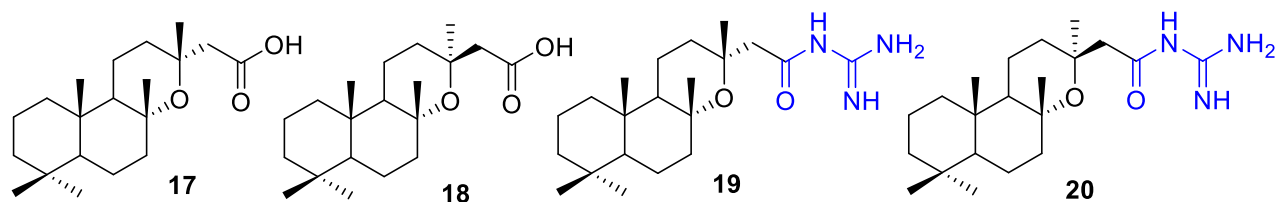
#### Etapa IV. Sinteza derivaților terpenici polifuncționalizați

O altă serie de derivați terpenici polifuncționalizați care au fost sintetizați în cadrul proiectului este reprezentată de derivații acilguanidinelor prenilate cu fragmente de terpenoide labdanice. În acest context au fost utilizați o serie de acizi carboxilici din seria labdanului, notabil acizii *ent*-gomerici **17** și *ent*-epigomerici **18**, care reprezintă enantiomeri ai compușilor de origine naturală. Sinteza acestora nu era cunoscută în literatura științifică și a fost realizată pentru prima dată în cadrul proiectului, urmând o procedură originală de transformare de tip domino, care include olefinarea Horner-Wadsworth-Emmons și o reacție intramoleculară oxa-Michael.

Prenilarea guanidinelor cu acizii carboxilici reprezintă o transformare simplă, care conduce la derivații hibridi cu proprietăți deosebite. Astfel, studiul activității antimicrobiene a acilguanidinelor obținute a relevat o acțiune largă de inhibare a bacteriilor gram pozitive, gram negative și a fungiilor de către acilguanidinele **19** și **20** derivate din acizii *ent*-gomerici și *ent*-epigomerici (Tabelul 3).

**Tabelul 2.** Rezultatele testării *in vitro* a activității antimicrobiene a compușilor **8-11**, **15**, **16**.

Compus	MIC (μg/mL)						
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium solani</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Penicillium frequentans</i>	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Bacillus sp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>8</b>	1.60*	1.60*	1.60*	1.60*	1.60*	4.0*	4.0*
<b>9</b>	0.064**	0.064**	0.064**	0.064**	0.064**	0.5**	0.5**
<b>10</b>	0.8**	0.8**	0.8**	0.8***	0.8***	3.9***	3.9***
<b>11</b>	1.04* <sup>4</sup>	1.04* <sup>4</sup>	1.04* <sup>4</sup>	1.04* <sup>4</sup>	1.04* <sup>4</sup>	4.0* <sup>4</sup>	4.0* <sup>4</sup>
<b>15</b>	1.16* <sup>5</sup>	1.16* <sup>5</sup>	1.16* <sup>5</sup>	1.16* <sup>5</sup>	1.16* <sup>5</sup>	6.0* <sup>5</sup>	6.0* <sup>5</sup>
<b>16</b>	0.05* <sup>6</sup>	0.05* <sup>6</sup>	0.05* <sup>6</sup>	0.05* <sup>6</sup>	0.05* <sup>6</sup>	0.032* <sup>6</sup>	0.032* <sup>6</sup>
Caspofungin	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	-	-
Kanamycin	-	-	-	-	-	2	2



În afară de aceasta, acilguanidinele **19** și **20** au demonstrat o acțiune sinergică față de activitatea antimicrobiană a oxacilinei și voriconazolului, demonstrând valori ale indicelui concentrației de inhibiție fracționată (FICI) până la 0.254. E de menționat faptul că acizii carboxilici nativi **17** și **18** din care au derivat acilguanidinele **19** și **20** nu au demonstrat activitate relevantă. Acilguanidinele **19** și **20**, de rând cu activitatea lor antimicrobiană, au servit ca subiect pentru o cerere de brevet de invenție depusă la AGEPI.

**Tabelul 3.** Rezultatele testării *in vitro* a activității antimicrobiene a compușilor **17-20**.

Tulpini	MIC, µg/mL										
	19	20	17	18	VAN	OXA	GEN	IPM	TOB	AMB	VRC
<i>S. aureus</i> ATCC	8	8	64*	>128	2	2	ND	ND	ND	ND	ND
<i>S. aureus</i> ATCC	8	4	64*	128	2	≥2 (R)	ND	ND	ND	ND	ND
<i>S. epidermidis</i> **	8	8	64*	128	2	2	ND	ND	ND	ND	ND
<i>S. epidermidis</i> **	8	8	64*	128	2	2	ND	ND	ND	ND	ND
<i>K. pneumoniae</i> **	16	16	>128	>128	ND	ND	4	4	ND	ND	ND
<i>K. pneumoniae</i> **	32	32	>128	>128	ND	ND	4	≥4 (R)	ND	ND	ND
<i>C. albicans</i> **	16	16	>128	>128	ND	ND	ND	ND	ND	4	≤ 0,12
<i>C. albicans</i> **	16	16	>128	>128	ND	ND	ND	ND	ND	4	≥1 (R)

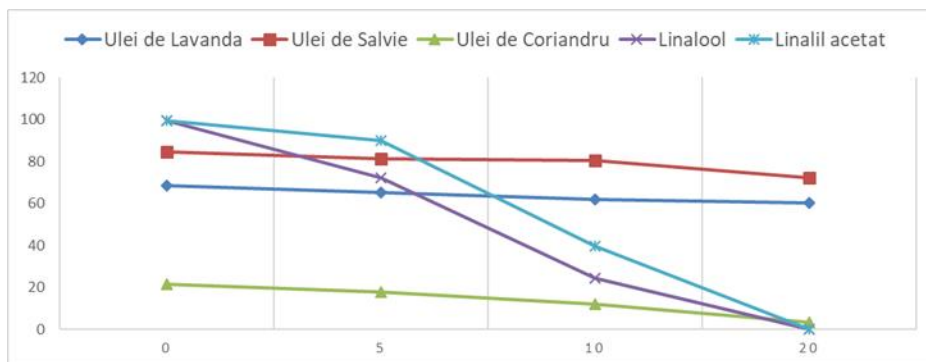
MIC<sub>70</sub> \*\*Tulpini diverse

### Etapa V. Studiul potențialului de valorificare alternativă a uleiurilor esențiale

Producția uleiurilor esențiale reprezintă o ramură extrem de profitabilă în agricultură și din ce în ce mai multe afaceri mici abordează acest domeniu, orientat preponderent spre export. Însă criteriile înalte față de calitate și instabilitatea relevantă a produsului conduc adeseori la apariția loturilor neconforme, care nu mai pot fi comercializate conform destinației. În acest context în cadrul proiectului a fost studiată cinetica procesului de auto-oxidare a unor uleiuri esențiale industriale (salvie, lavandă, coriandru), componența uleiului degradat și proprietățile lui biologice.

Studiile cineticii auto-oxidării au relevat dependența profundă a procesului de componența uleiului. Astfel, acetatul de linalil și linaloolul, care sunt doi componenți majoritari în uleiurile studiate, degradează cu mult mai repede în formă pură, decât în componența uleiurilor industriale (Figura 1).





**Figura 1.** Studiul cinetic al autooxidării linaloolului/acetatului de linalil în uleiurile volatile de lavandă, salvie și coriandru și a standardelor linalool și acetat de linalil (0-20 zile).

Aceste rezultate au condus la ideea prezenței în uleiurile studiate a unor antioxidanți, care împiedică auto-oxidarea componentelor principali. Rezultatele analizei uleiului în procesul de auto-oxidare, au confirmat această ipoteză, demonstrând o scădere relevantă a conținutului hidrocarburilor monoterpenice în procesul de auto-oxidare. Aceste rezultate au fost valabile atât pentru uleiul de coriandru, cât și pentru uleiurile de salvie și lavandă (Tabelul 4), indicând rolul hidrocarburilor monoterpenice în procesul de stabilizare oxidativă a uleiului esențial.

**Tabelul 4.** Compoziția chimică a uleiurilor de lavandă și salvie după auto-oxidare în aer liber.

Compuși terpenici	Ulei de Levănțică (%)				Ulei de Salvie (%)			
	Ulei nativ	5 săpt.	10 săpt.	20 săpt.	Ulei nativ	5 săpt.	10 săpt.	20 săpt.
Hidrocarburi Monoterpenice	8.7	4.8	1.5	0.2	2.1	1.6	0.7	0.1
Monoterpenoide oxigenate	82.0	86.2	91.8	94.6	90.3	91.2	93.2	93.9
Hidrocarburi Sesquiterpenice	8.2	6.9	3.3	0.6	5.8	3.9	1.7	0.8
Sesquiterpenoide oxigenate	0.5	1.4	2.7	4.0	0.3	1.0	1.9	2.5
Diterpene oxigenate	-	-	-	-	0.5	0.5	0.6	0.6
<b>Total</b>	99.4	98.1	99.3	99.4	99.0	98.2	98.1	97.9

Odată cu procesul de auto-oxidare s-a observat și creșterea conținutului de compuși monoterpenici oxigenați, care reprezintă produșii de oxidare a hidrocarburilor și datorită caracterului lor peroxidic pot manifesta activitate biologică relevantă. Rezultatele testelor *in vitro* și *in vivo* de activitate antifungică, antibacteriană, antioxidantă și insecticidă a probelor de ulei volatil adulterate, modificate chimic și a fracțiilor derivate din deșeurile de salvie au demonstrat proprietățile antifungice și antibacteriene la forma oxidată a uleiului volatil de coriandru.

Un alt produs studiat cu potențială aplicare practică în domeniul produselor de îngrijire reprezintă deșeurile de la producția industrială a sclareolului. Analiza lor calitativă și cantitativă a permis identificarea a peste 100 componente individuali, fapt care deschide calea spre elaborarea unor produselor finite. Lucrările în colaborare cu „Viorica S.A.” și „Molsalvia S.A.” sunt în curs de derulare.

#### **Etapa VII. Testările activității biologice ale extractelor vegetale și compușilor de sinteză**

Experimente preclinice de evaluare a efectului de remediere a leziunilor termice a extractelor vegetale a fost urmat de studiul histologic. După perioada de tratament de 7 zile animalele au fost

eutanasiate și recoltat epiteliul pentru studiul indicilor de regenerare În laboratorul de histologie al USMF "Nicolae Testemițanu". În rezultat, pentru două extracte studiate a fost demonstrat un efect avansat de remediere, comparativ cu preparatul de referință Levomicol®. În secțiuni histologice se vizualizează țesutul cutanat parțial reepitelizat. Sub suprafețele reepitelizate este prezent țesut de granulație liber, care conține capilare nou formate și fibroblaste pline. Resturi de țesut necrotizat sunt atașate din partea de sus de suprafața reepitelizată dar și de țesutul de granulație. În unele zone ale plăgii tratate au fost observate extensii înguste ale epidermului.

Pentru demonstrarea inofensivității extractelor de lavandă a fost realizată testarea toxicității cronice a suspensiilor apoase conform normelor OCDE/NNOE. Produsul a fost administrat intragastral prin sonda atraumatică la șobolani albi fără pedigree. S-au implicat 3 loturi a câte 6 animale (3 masculi și 3 femele) cu masa corporală de la 200 până la 300 g. Monitorizarea a inclus observarea zilnică a stării generale, comportamentului, intensității și caracterului activității motorii, frecvenței și ritmicității respirației, stării pielii și blănii. Verificarea masei corporale s-a efectuat o dată la 3 zile. Investigarea indicilor biochimici a fost realizată după 28 zile de experiment. La examenul microscopic al organelor interne ale animalelor modificări vizibile nu s-au depistat. Pentru doza de 500 mg/kg parametrilor proteici și hepatici nu au demonstrat schimbări semnificative. Administrarea dozei de 1000 mg/kg a condus la o micșorare a nivelului proteinelor totale și de majorare a celui a ureei și creatininei.

### **Etapa VIII. Elaborarea documentației tehnice de normare a unui produs selectat**

Implementarea extractelor obținute în cadrul proiectului în calitate de suplimente alimentare solicită elaborarea metodelor analitice de standardizare a materiei prime. În acest context a fost realizată determinarea calitativă și cantitativă a acizilor organici în extractele de plante *Lamiaceae*, inclusiv lavandă, salvie, mentă, melisă, oregano, rozmarin. S-a propus de a utiliza metoda de Rezonanță Magnetică Nucleară cantitativă, care a dat o serie de avantaje față de metoda HPLC. Printre acestea menționăm procedura simplă de pregătire a probei, posibilitatea realizării analizei cantitative fără a utiliza un standard de referință a componentului analizat, costul redus, robustețea și repetabilitatea analizelor. În rezultat au fost identificați acizii terpenici oleanolic, ursolic, pomolic precum și acidul rozmarinic (antioxidant eficient din familia acizilor fenolici) în calitate de markeri specifici plantelor studiate. Pentru analiza extractelor din șrot de mere în calitate de markeri au fost propuși acizii terpenici susmenționați.

Standardizarea extractelor de lavandă și cătină albă a inclus și determinarea conținutului total de compuși fenolici, flavonoidelor și activității antioxidante (DPPH/ABTS). Utilizarea în complex a acestor criterii analitice permite de a standardiza univoc toate extractele studiate.

## **6. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului**

### **Impactul științific**

- Lărgirea diversității moleculare a derivaților homodrimanici prin conjugarea la scheletul terpenic a trei fragmente heterociclice – fenotiazinic, 1,3,4-tiadiazolic și benzimidazolic. Demonstrarea convingătoare a potențialului de activitate biologică a noilor hibrizi.

- Demonstrarea fezabilității reacțiilor de carboazidare a substratelor drimanice și dependenței mersului reacției de factorii sterici definiți de caracterul substituției în pozițiile  $\alpha$ - față de poziția grupei azide.
- Completarea colecției de lactame terpenice cu noi membri din seria diterpenică și sesquiterpenică. Potențialul de explorare a acestor compuși în calitate de mediatori ai receptorilor GABA.
- Demonstrarea activității antimicrobiene de spectru larg a derivaților acilguanidiniici prenilați. Descoperirea efectului sinergistic cu acțiunea antibioticelor de generații precedente, fapt care promovează prenylguanidinele în calitate de mijloace alternative terapiei combinate.

### **Impactul social**

- Noi perspective pentru micile afaceri legate de valorificarea deșeurilor agricole pentru producerea extractelor biologic active și produselor derivate – suplimente alimentare, produse farmaceutice și de îngrijire.
- Integrarea studenților în realizarea tezelor de licență, masterat și doctorat.

### **Impactul economic**

- Oportunitatea comercializării drepturilor de autor a proprietății intelectuale.
- Utilizarea metodelor analitice specifice studiului compușilor naturali în domenii adiacente în baze contractuale.

## **7. Colaborare la nivel național și internațional în cadrul implementării proiectului**

### **Colaborare la nivel național**

- Universitatea de Stat din Moldova, Departamentul de Chimie;
- Universitatea de Stat din Moldova, Departamentul de Biologie;
- Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de Biochimie;
- Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor, Laboratorul Plante Aromatice și Medicinale;
- Institutul de Zoologie, Laboratorul de Sistematică Moleculară și Filogenetică;
- Institutul de Chimie, Laboratorul Chimie Ecologică;
- Institutul de Chimie, Laboratorul Chimie Coordinativă;
- Institutul de Chimie, Laboratorul Chimie Fizică și Cuantică;
- Agenți economici: Termoelectrica SA (Chișinău), CPL GmbH (Germania), ARVI Invest SRL (Chișinău), Molsalvia SA (Cimișlia), producători mici de uleiuri esențiale (>10).

### **Colaborare la nivel internațional**

- Universitatea „A.I. Cuza”, Iași, România;
- Institutul de Chimie Macromoleculară „Petru Poni”, Iași, România;
- Institutul Național ICSI Rm. Vâlcea, România;

- Universitatea București, Măgurele, România;
- Institutul Național INCDFIN Horia Hulubei Măgurele, România;
- Laboratorul metropolitan de microbiologie T.A.B.O.R., Iași, România;
- Institutul de Chimie Biomoleculară, Napoli, Italia;
- Universitatea Berna, Elveția;
- Universitatea Catolică Leuven, Institutul REGA, Belgia;
- Universitatea din Napoli „Federico II”, Departamentul de Farmacie;
- Proiectul COST CA22102 – parteneri din 29 țări UE.

## 8. Dificultățile în realizarea proiectului (financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc.)

Procedura extrem de anevoioasă de achiziții a condus la blocarea procesului de aprovizionare cu materiale consumabile și reactivi chimici. În rezultat, anul curent livrările materialelor necesare pentru unele activități planificate în cadrul proiectului a fost realizată în luna decembrie.

## 9. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații

### Capitole în monografiile naționale/internaționale

1. ARICU, A., CIOCARLAN, A., LUNGU, L., CUCICOVA, C., BLAJA, S., SECARA, E., UNGUR N. Synthesis of Biologically Active Nitrogen and Sulfur-Containing Terpenoids. In: *Fundamental and Biomedical Aspects of Redox Processes*. IGI Global, 2023, 369-399.

### Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale

1. ARÎCU, A., KULCIȚKI, V. eds. *New frontiers in natural product chemistry*. Scientific seminar with international participation, VII-th edition. Book of Abstracts. Chișinău, Institute of Chemistry, 2023. DOI: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023>. IBN: [https://ibn.idsi.md/ro/collection\\_view/2386](https://ibn.idsi.md/ro/collection_view/2386)

### Articole în reviste științifice

- în reviste din bazele de date *Web of Science* și *SCOPUS* (cu indicarea factorului de impact *IF*)

1. LUNGU, L, BLAJA, S., CUCICOVA, C., CIOCARLAN, A., BARBA, A., KULCIȚKI, V. SHOVA, S., VORNICU, N., GEANA, E.-I., MANGALAGIU, I.I., ARICU, A. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of homodrimane sesquiterpenoids with benzimidazole unit. In: *Molecules*, 2023, 28(3), 933, 1-14. <https://doi.org/10.3390/molecules28030933> (IF 4.6).
2. BLAJA S., LUNGU L., CIOCARLAN A., VORNICU N., ARICU A. Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of tetranorlabdane compounds bearing 1,3,4-thiadiazole units. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2023, 18(1), 86-91. <https://doi.org/10.19261/cjm.2022.1026>.
3. GIRBU, V., ORGAN, A., GRINCO, M., COTELEA, T., UNGUR, N., BARBA, A., KULCITKI, V. Identification, Quantitative Determination and Isolation of Pomolic Acid from

- Lavender (*Lavandula Angustifolia* Mill.) Wastes. In: *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, **2023**, 33, 101140. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2023.101140> (IF 6.0).
4. GRINCO, M., MORARESCU, O., LEMBO, F., UNGUR, N., TURCO, L., CORETTI, L., CARBONE, M., CELENTANO, C., CIAVATTA, M. L., MOLLO, E., KULCITKI, V., BUOMMINO, E. Synthesis and antimicrobial properties of guanidine-functionalized labdane type diterpenoids. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2024**, 264, 115981. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115981> (IF 6.7).

### Teze ale conferințelor științifice

- în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. GRINCO, M., MARINA, A., BÂRCĂ, N., BOȘCANEAN, D., BARBĂ, A., GÎRBU, V., UNGUR, N., KULCIȚKI, V. Simultaneous quantitative determination of triterpenic acids in Apple pomace by heteronuclear two-dimensional qNMR. In: *IasiCHEM 5-MIT*, October 26-27, **2023**, Iasi, Romania. Book of abstracts, 19.
2. BÎRCĂ, N., BARBĂ, A., KULCITKI, V. The use of qNMR spectroscopy for analytical evaluation of natural extracts. The case of Lamiaceae plants. In: *IasiCHEM 5-MIT*, October 26-27, **2023**, Iasi, Romania. Book of abstracts, 32.
3. LUNGU L., POPESCU V., BLAJA S., CIOCARLAN A., ARICU A. The interrelationship Peroxide index – Chemical composition of Lavender and Clary sage essential oils during their alteration by on-air exposure. In: *IasiCHEM 5-MIT*, October 26-27, **2023**, Iasi, Romania. Book of abstracts, 28.
4. BLAJA S., LUNGU L., CIOCARLAN A., ARICU A., VORNICU N. Synthesis of a new biological active *N*-(2-aminophenyl)-drim-7,8-encarboxamide. In: *IasiCHEM 5-MIT*, October 26-27, **2023**, Iasi, Romania. Book of abstracts, 30.

- în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

5. BÎRCA, N., COTELEA, T., BARBĂ, A., KULCIȚKI, V. Acidul rozmarinic: extracție, bioactivitate și aplicații practice. In: *Patrimoniul cultural de ieri – implicații în dezvoltarea societății durabile de mâine. Ediția 7*, **2023**. Iași – Chișinău-Lviv, 181-182. ISSN 2558 – 894X. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/178765](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/178765).

- în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

6. JIAN, M., NACU, V., COTELEA, T., ORGAN, A., COJOCARU-TOMA, M., & KULCIȚKI, V. Acute toxicity studies of extracts from *Lavandula angustifolia* mill. In: *Cells and tissues transplantation. Actualities and perspectives*, **2023**, 54. [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/184973](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/184973).
7. BLAJA, S. LUNGU, L., KUCHKOVA, K., CIOCARLAN, A., ARICU, A. Synthesis of new molecular hybrids with phenothiazine fragment from norambreinolide. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 17. DOI: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab10>.

8. CIOCARLAN, A., LUNGU, L., BLAJA, S., KUCHKOVA, K., ARICU, A. Photochemical transformation of some (+)-Larixol derivatives. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 9. DOI: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab02>.
9. UNGUR, N., GULEA, A., ERHAN, T. Synthesis and study of the same hydrazincarbothioamides as privilege pharmacophores in pharmacology. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 12. DOI: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab05>.
10. LUNGU, L., BLAJA, S., POPESCU, V., CIOCARLAN, A., DRAGALIN, I., ARICU, A. The dynamics of lavender and clary sage volatile oils adulteration on-air exposure. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 18. DOI: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab11>.
11. GRINCO, M., MARINA, A., BÎRCA, N., BOSCANEAN, D., BARBA, A., GÎRBU, V., UNGUR, N., KULCIȚKI, V. Pomolic acid from apple pomace: quantitative determination by heteronuclear two-dimensional QNMR and preparative isolation. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 21. ISBN (pdf) 978-9975-62-579-1. DOI: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab14>.
12. BÎRCA, N., BARBA, A., KULCIȚKI, V. Simultaneous identification and quantification of rosmarinic, oleanolic, ursolic and pomolic acids in lamiaceae plants by QNMR method. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 14. ISBN (pdf) 978-9975-62-579-1. DOI: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab07>.
13. BÎRCA, N., KULCIȚKI, V. Late stage functionalization of cyclic terpenoids by atom transfer radical addition. A convenient route towards nitrogen heterocycles. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 19. ISBN (pdf) 978-9975-62-579-1. DOI: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab12>.
14. CARPENCOV, S., KULCITKI, V. Docking and ADMET studies of manoiloxide derivatives. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 20. ISBN (pdf) 978-9975-62-579-1. DOI: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab13>.
15. ORGAN, A., JIAN, M., COBZAC, V., BÎRCA, N., COTELEA, T., CIRIMPEI, O., KULCIȚKI, V., NACU, V. Analytical studies on the fractionation products from lavender extracts. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 35. ISBN (pdf) 978-9975-62-579-1. DOI: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab28>.
16. ORGAN, A., JIAN, M., COBZAC, V., GÎRBU, V., COTELEA, T., CIRIMPEI, O., KULCIȚKI, V., NACU, V. *In vivo* studies of lavender extracts for healing thermal injury in rats. In: *New frontiers in natural product chemistry*, 7-th edition, October 12-13, **2023**, Chisinau, Republic of Moldova. Book of abstracts, 11. ISBN (pdf) 978-9975-62-579-1. DOI: <https://doi.org/10.19261/nfnpc.2023.ab04>.
17. LUNGU, L., CIOCARLAN, A., BLAJA, S., VORNICU, N., BOLOCAN, N., ARÎCU, A. Compuși norlabdanici biologic activi. Studiu comparativ: testările *in vitro* versus testul de

andocare moleculară. In: *Conferința științifică națională cu participare internațională „Integrare prin Cercetare și Inovare”*, Noiembrie 09-10, **2023**, Chisinau, Republica Moldova.

- în lucrările conferințelor științifice naționale

18. BÎRCA, N., KULCIȚKI, V. Synthesis of new sesquiterpenic derivatives with azide and -lactam functional groups. In: *Natural sciences in the dialogue of generations*, **2023**, Chișinău, 202. ISBN 978-9975-3430-9-1. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/189085](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/189085).

#### **Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții**

1. LUNGU, L., CIOCARLAN, A., CUCICOVA, C., BLAJA, S., ARICU, A., VORNICU, N. 2-Amino-1-<sup>Δ</sup>8,9-biciclohomofarnesenoil)-benzimidazol pentru utilizare în tratamentul afecțiunilor provocate de fungi și bacterii. Hotărâre AGEPI de acordare a BI nr. 10344 din 2023.10.25).
2. CIOCARLAN, A., POPESCU, V., LUPAȘCU, L., DRAGALIN, I., LUNGU, L., BLAJA, S., ARICU, A. *Forma oxidată a uleiului volatil de coriandru cu proprietăți antifungice și antibacteriene*. Cerere de brevet de invenție (7168/2023.04.11).
3. CIOCARLAN, A., POPESCU, V., LUPAȘCU, L., DRAGALIN, I., LUNGU, L., BLAJA, S., ARICU, A., LUPAȘCU, G., GAVZER, S. Utilizarea formei oxidate a uleiului volatil de coriandru în calitate de inhibitor contra fungilor *Fusarium avenaceum* și *Fusarium equiseti*. Cerere de brevet de invenție (7250/2023.10.06).
4. ARICU, A., LUNGU, L., CIOCARLAN, A., BLAJA, S., VORNICU, N. The new terpenic compounds bearing 1,3,4-thiadiazole/ thiosemicarbazone fragment with antifungal properties. 15th European Exhibition of Creativity and Innovation Euroinvent, 11-13 May, **2023**, Iasi, Romania. **Prezentare menționată cu Diplomă de participare și Medalie de Aur.**
5. KULCIȚKI, V., GÎRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, PH., DAELEMANS, D., UNGUR, N. New spiro- $\gamma$ -lactams, ent-kaurenoic acid derivatives, with selective cytotoxic activity. Salonul internațional de invenții și inovații „TRAIAN VUIA” ediția a IX-a, 15-17 iunie **2023**, Timișoara. **Prezentare menționată cu Diplomă de participare și Medalie de Aur.**
6. LUNGU L., CIOCÂRLAN A., CUCICOVA C., BLAJA S., ARÎCU A., VORNICU N. Amino-1-(<sup>Δ</sup>8,9-bicyclohomofarnesenoil)-benzimidazole with antifungal and antibacterial properties. Participare la “Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT” ediția a XVIII-a, 22-24 noiembrie **2023**, Chișinău. **Prezentare menționată cu Diplomă de participare și Medalie de menționată cu Diplomă de participare și Medalie de Aur.**
7. KULCIȚKI, V., GÎRBU, V., PRUTEANU, E., RENAUD, Ph., DAELEMANS, D., UNGUR, N. Methyl ent-15-hydroxi-16-azido-17-carboxymethoxymethylkauranoat with selective cytotoxic activity. EIS „INFOINVENT”, ediția a XVIII-a, 22-24 noiembrie **2023**, Chișinău. **Prezentare menționată cu Diplomă de participare și Medalie de Argint.**

**10. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice**

N/A

**11. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media (Opțional):**

- Menținerea paginii proiectului în rețeaua Facebook: @LCCNBA.

**12. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2023 de membrii echipei proiectului (opțional)**

N/A

**13. Concluzii**

- Elaborarea metodelor analitice rapide de determinare a acizilor organici majoritari în extractele vegetale de *Lamiaceae* deschide calea spre o lărgire a colaborării cu cercetătorii din domeniul ameliorării soiurilor de plante aromate (menta, melisa, oreganul, rosmarinul) și promovarea lor în businessul agricol.
- Sinteza compușilor terpenici cu fragmente fenotiazinice și 1,3,4-tiadiazolice reprezintă o cale sigură de identificare a noilor derivați terpenici cu activitate antimicrobiană. Studiul proprietăților antioxidante ale acestor derivați la fel reprezintă un potențial de aplicare practică. Se recomandă dezvoltarea cercetărilor acestor derivați în cadrul proiectului instituțional ulterior.
- Descoperirea proprietăților antimicrobiene ale uleiurilor volatile oxidate permite de a propune utilizări alternative în context fitoprotector și sanitar a uleiurilor esențiale adulterate, care nu pot fi comercializate conform destinației de bază.
- Se recomandă extinderea studiilor acilguanidinelor prenilate în mod sistematic, cu aplicarea fragmentelor terpenice din clasa derivaților inferiori și superiori, identificarea mecanismului de acțiune precum și lărgirea șirului de teste ale activității biologice.
- Lipsa toxicității cronice a extractului de lavandă impune promovarea activă a suplimentelor alimentare elaborate în baza acestui produs. Se recomandă studiul influenței acestui extract asupra unui spectru mai larg de dereglări legate de stresul oxidativ celular (inclusiv neurologice).
- Rezultatele pozitive demonstrate de extractele de lavandă și cătină albă în remedierea combuștiilor sugerează promovarea studiilor clinice.

Conducătorul de proiect Kulcitzki / KULCITKI Veaceslav

Data: 10 ianuarie 2024

LȘ





**Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2023**

Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică

**Cifrul proiectului** 20.80009.8007.03

**RO**

A fost realizată sinteza și studiul activității antibacteriene a noilor compuși cu structură hibridă, care includ scheletul terpenic, conjugat cu fragmente heterociclice de fenotiazină, 1,3,4-tiadiazol, aminobenzimidazol și benzimidazol. Studiile activității antimicrobiene a compușilor noi obținuți a pus în evidență potențialul de utilizare a derivaților 1,3,4-tiadiazolului, aminobenzimidazolului și fenilendiaminei care au demonstrat valori sub-micromolare a concentrației minime inhibitorii. În baza acestor rezultate a fost înaintată o cerere de brevet de invenție. Studiul activității antimicrobiene a acilguanidinelor prenilate a relevat o acțiune largă de inhibare a bacteriilor gram pozitive, gram negative și a fungiilor de către acilguanidinele derivate din acizii *ent-gomeric* și *ent-epigomeric*. Acestea au demonstrat de asemenea o acțiune sinergică față de activitatea antimicrobiană a oxacilinei și voriconazolului. Descoperirea activității antimicrobiene a acilguanidinelor prenilate a condus la înaintarea unei cereri de brevet de invenție. A fost studiată cinetica procesului de autooxidare a unor uleiuri esențiale industriale (salvie, lavandă, coriandru), componența uleiului degradat și proprietățile lui biologice. Rezultatele testelor *in vitro* și *in vivo* de activitate antifungică, antibacteriană, antioxidantă și insecticidă a probelor de ulei volatil adulterate, modificate chimic și a fracțiilor derivate din deșeurile de salvie au demonstrat proprietățile antifungice și antibacteriene la forma oxidată a uleiului volatil de coriandru. Analiza deșeurilor de la producția industrială a sclareolului a permis identificarea a peste 100 componenți individuali, fapt care deschide calea spre elaborarea unor produse finite de îngrijire, în colaborare cu partenerii industriali „Viorica S.A.” și „Molsalvia S.A.”. Experimente preclinice de evaluare a efectului de remediere a leziunilor termice a extractelor vegetale a fost urmat de studiul histologic. Pentru două extracte studiate a fost demonstrat un efect avansat de remediere, comparativ cu preparatul de referință Levomicol. A fost realizată testarea toxicității cronice a suspensiilor apoase de extracte de lavandă conform normelor OCDE/NNOE. La examenul microscopic al organelor interne ale animalelor modificări vizibile nu s-au depistat. Pentru doza de 500 mg/kg parametrii proteici și hepatici nu au demonstrat schimbări semnificative. Administrarea dozei de 1000 mg/kg a condus la o micșorare a nivelului proteinelor totale și de majorare a celui a ureei și creatininei. A fost realizată determinarea calitativă și cantitativă a acizilor organici în extractele de plante *Lamiaceae*, inclusiv lavandă, salvie, mentă, melisă, oregano, rozmarin. S-a propus de a utiliza metoda de Rezonanță Magnetică Nucleară cantitativă, care a dat o serie de avantaje față de metoda HPLC. Standardizarea extractelor de lavandă și cătină albă a inclus și determinarea conținutului total de compuși fenolici, flavonoidelor și activității antioxidante (DPPH/ABTS).

Conducătorul de proiect Kulicovski / KULCITKI Veaceslav

Data: 19 decembrie 2023

LȘ



**Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2023**

Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică

**Cifrul proiectului 20.80009.8007.03**

**EN**

The synthesis and investigation of the antibacterial activity of new compounds with a hybrid structure, which includes the terpenic skeleton conjugated with heterocyclic fragments of phenothiazine, 1,3,4-thiadiazole, aminobenzimidazole and benzimidazole was carried out. The testing results of the new compounds revealed the application potential of 1,3,4-thiadiazole, aminobenzimidazole and phenylenediamine derivatives that demonstrated sub-micromolar minimum inhibitory concentration values. Based on these results, a patent application was filed. The study of the antimicrobial activity of prenylated acylguanidines revealed a broad inhibitory action on gram-positive, gram-negative bacteria and fungi by acylguanidines derived from *ent*-gomeric and *ent*-epigomeric acids. They also demonstrated a synergistic antimicrobial activity with oxacillin and voriconazole. The discovery of the antimicrobial activity of prenylated acylguanidines led to the filing of a patent application. The kinetics of the autoxidation process of some industrial essential oils (sage, lavender, coriander), the composition of the degraded oil and its biological properties were studied. The results of *in vitro* and *in vivo* tests of antifungal, antibacterial, antioxidant and insecticidal activity of degraded, chemically modified volatile oil samples and fractions derived from sage waste demonstrated the antifungal and antibacterial properties of the oxidized form of coriander volatile oil. The analysis of the waste from the industrial production of sclareol allowed the identification of over 100 individual components, paving the way for the development of finished care products in collaboration with the industrial partners "Viorica S.A." and "Molsalvia S.A.". Preclinical experiments for evaluation of the thermal injury healing effect of plant extracts was followed by histological study. For two studied extracts, an advanced healing effect was demonstrated, compared to the reference preparation Levomycol®. Chronic toxicity testing of aqueous suspensions of lavender extracts was performed according to OECD/NNOE norms. No visible changes were detected during the macroscopic examination of the internal organs of the animals. For the 500 mg/kg dose, protein and liver parameters did not show significant changes. The administration of the dose of 1000 mg/kg led to a decrease in the level of total proteins and an increase in that of urea and creatinine. The qualitative and quantitative determination of organic acids in *Lamiaceae* plant extracts, including lavender, sage, mint, lemon balm, oregano, rosemary, was carried out. It was proposed to use the quantitative Nuclear Magnetic Resonance method, which gave a number of advantages over the HPLC method. The standardization of lavender and sea buckthorn extracts also included the determination of the total content of phenolic compounds, flavonoids and antioxidant activity (DPPH/ABTS).

Conducătorul de proiect Kulcitzki Veaceslav / KULCITKI Veaceslav

Data: 19 decembrie 2023

LȘ



**Executarea devizului de cheltuieli,**  
**conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2023. USM**  
**Cifrul proiectului: 20.80009.8007.03**

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	1116,1		1116,1
Contribuții de asigurări de stat obligatorii	212100	267,9		267,9
Servicii informaționale	222210	1,7	-0,7	1,0
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	30,6		30,6
Servicii neatribuite altor aliniate	222990	21,5	-20,3	1,2
Indemnizații pentru incapacit.temp.de muncă	273500	6,0		6,0
Alte prestații sociale ale angajatorilor	273900		+40,0	40,0
Cheltuieli curente neatribuite la alte categorii	281900	1,0		1,0
Procurarea materialelor pentru scopuri științ.	335110	61,5	+21,0	82,5
<b>Total</b>		<b>1506,3</b>	<b>+40,0</b>	<b>1546,3</b>

Rectorul

ȘAROV Igor

(numele, prenumele)

(semnătura)

Contabil șef

COJOCARU Lilitana

(numele, prenumele)

(semnătura)

Conducătorul de proiect

KULCITKI Veaceslav

(numele, prenumele)

(semnătura)

Data: 10 ianuarie 2024

LȘ

**Executarea devizului de cheltuieli,  
conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2023. USMF**

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.03

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	229.3		229.3
Contribuții de asigurări de stat obligatorii	212100	55.0		55.0
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	13.2		13.2
Servicii medicale	222810	8.5		8.5
Materiale pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	5.5		5.5
<b>Total</b>		<b>311.5</b>	<b>0.0</b>	<b>311.5</b>

Rectorul Universității de Stat de Medicină  
și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

CEBAN Emil /

(numele, prenumele)

(semnătura)

Contabil-șef

BECCIEV Parascovia /

(numele, prenumele)

(semnătura)

Conducătorul de proiect

KULCITKI Veaceslav /

(numele, prenumele)

(semnătura)

Coordonator de proiect din partea  
Universității de Stat de Medicină  
și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

COTELEA Tamara /

(numele, prenumele)

(semnătura)

Data: 10 Ianuarie 2024



## Componența echipei conform contractului de finanțare 2023, USM

Cifra proiectului 20.80009.8007.03

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Kulcițki Veaceslav	1969	d.h	1.0	02.01.2020	31.12.2023
2.	Ungur Nicon	1954	d.h	1.0	02.01.2020	31.12.2023
3.	Arîcu Aculina	1959	d.h	0.5	02.01.2020	31.12.2023
4.	Barbă Alic	1958	dr	0.25	03.01.2022	31.12.2023
5.	Dragalin Ion	1947	dr	0.25	02.01.2020	31.12.2023
6.	Ciocârlan Alexandru	1971	dr	1.0	02.01.2020	31.12.2023
7.	Grinco Marina	1976	dr	1.0	02.01.2020	31.12.2023
8.	Gîrbu Vladilena*	1989	dr	1.0	02.01.2020	31.12.2023
9.	Blaja Svetlana	1983	dr	1.0	02.01.2020	31.12.2023
10.	Lungu Lidia	1985	dr	1.0	02.01.2020	31.12.2023
11.	Secară-Kușnir Elena	1988	dr	1.0	02.01.2020	31.12.2023
12.	Bîrcă Natalia	1996	-	1.0	01.09.2021	31.12.2023
13.	Muntean Elena	1957	dr	0.5	03.01.2023	31.12.2023

\*Concediu de îngrijire a copilului

Pondere tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	38 %
-------------------------------------------------------------------------------------------	------

Rectorul

ȘAROV Igor

(numele, prenumele)

(semnătura)

Contabil șef

COJOCARU Liliana

(numele, prenumele)

(semnătura)

Conducătorul de proiect

KULCIȚKI Veaceslav

(numele, prenumele)

(semnătura)

Data: 10 ianuarie 2024

LȘ

## Componența echipei conform contractului de finanțare 2023, USMF

Cifrul proiectului 20.80009.8007.03

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Nacu Viorel	1965	Dr. hab.	-	4.01.2021	31.12.2023
2.	Cirimpei Octavian	1971	Dr.	0,25	4.01.2021	31.12.2023
3.	Cotelea Tamara	1959	Dr.	0,5	4.01.2021	31.12.2023
4.	Cojocaru –Toma Maria	1963	Dr.	0,25	4.01.2021	31.12.2023
5.	Jian Mariana	1986	f/g	0,5	4.01.2021	31.12.2023
6.	Organ Adina	1996	f/g	0,5	4.01.2021	31.12.2023

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	33 %
--------------------------------------------------------------------------------------------	------

Rectorul Universității de Stat de Medicină  
și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

CEBAN Emil /  
(numele, prenumele)

  
(semnătura)


Contabil-șef

BECCIEV Parascovia /  
(numele, prenumele)

  
(semnătura)

Conducătorul de proiect

KULCITKI Veaceslav /  
(numele, prenumele)

  
(semnătura)

Coordonator de proiect din partea  
Universității de Stat de Medicină  
și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

COTELEA Tamara /  
(numele, prenumele)

  
(semnătura)





MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, contact@usmf.md, www.usmf.md

04.02.2021 nr. 2  
la nr. 100 din 25.11.2020

### Aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării

La proiectul de cercetare cu cifrul **20.80009.8007.03**, titlul: *„Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică”*, coordonator de echipă: **Cotelea Tamara**, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”, examinând la ședința din 21 decembrie 2020 următoarele documente:

1. Formularul de solicitare pentru evaluare etică a cercetării;
2. Ordinul nr. 01-PC din 10.01.2020 Cu privire la aprobarea listei proiectelor selectate pentru finanțare și volumul alocațiilor bugetare pentru anul 2020 a proiectelor din cadrul concursului „Program de Stat” (2020-2023);
3. Protocolul cercetării;
4. CV-ul coordonatorului de echipă;
5. CV-urile unor membri ai grupului de lucru.

a decis că proiectul de cercetare cu cifrul **20.80009.8007.03**, titlul: *„Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică”* corespunde exigențelor etice.

Președintele  
Comitetului de Etică a Cercetării  
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Victor Vove

UNIVERSITATEA DE STAT DIN  
MOLDOVA

INSTITUTUL DE CHIMIE

MD-2028, or. Chișinău, str. Academiei, 3,  
Tel.: (37322) 725490; Fax: (37322) 739954  
Web: [www.ichem.md](http://www.ichem.md); e-mail: [ichem@ichem.md](mailto:ichem@ichem.md)



MOLDOVA STATE UNIVERSITY

INSTITUTE OF CHEMISTRY

MD-2028, Chisinau, Academiei str., 3,  
Phone: (37322) 725490; Fax: (37322) 739954  
Web: [www.ichem.md](http://www.ichem.md); e-mail: [ichem@ichem.md](mailto:ichem@ichem.md)

### EXTRAS

din procesul verbal nr. 7 al ședinței Consiliului Științific  
al Institutului de Chimie din 19 decembrie 2023

*Au fost prezenți: 13 membri din 19*

#### Obiect de referință:

*Aprobarea rapoartelor științifice anuale ale proiectelor din cadrul Programelor de Stat*

Ca urmare a prezentării publice se aprobă rezultatele științifice anuale (2023), obținute în cadrul proiectului din Programul de Stat: **"Noi substanțe cu potențial preventiv și terapeutic în baza compușilor naturali de origine vegetală și a metodelor moderne de sinteză organică"**, cu cifrul: **20.80009.8007.03**, conducător de proiect: **dr. habilitat Veaceslav KULCIŢKI**.

Președintele Consiliului Științific  
Dr. habilitat în șt. chimice, conf. cerc.

Secretar științific  
Dr. în șt. chimice, conf. cerc.

Aculina ARÎCU

Maria COCU

