

RECEPȚIONATAgenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2021

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2021

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL**privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023)**

Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicina (biofarmaceutica).
Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și
argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii
20.80009.5007.10

Prioritatea Strategică V. Competitivitate economică și tehnologii inovative

Conducătorul proiectului

GULEA Aurelian

Rectorul Universității de Stat.
din Moldova

ȘAROV Igor

Președintele Senatului USM

ȘAROV Igor



Chișinău 2021

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Scopul etapei constă în sinteza, stabilirea compoziției, structurii, proprietăților fizico-chimice și biologice a inhibitorilor moleculari de proliferare a celulelor de cancer în baza 4-aliitiosemicarbazonei 2-formilpiridinei și derivaților ei, N-ciclohexil-, N-hexil- și N-terț-butil-2-[(2-chino-lin-2-il)- și 2-(piridin-2-il)-metiliden]-hidrazin-1-carbotioamidelor substituite și compușilor coordinativi ai metalelor 3d cu acești liganzi. Pe lângă asta scopul constă în cercetarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii unor produse inovative noi și argumentarea utilității folosirii lor în prevenția și tratamentul unor maladii multifactoriale, în special, celor neoplazice.

2. Obiectivele etapei anuale

1. Asamblarea produselor noi de proveniență organică cu performanțe remarcabile în medicină(biofarmaceutică), care posedă proprietăți antitumorale, antimicrobiene și antifungice și totodată ca potențiali liganzi, care reacționează cu sărurile biometalelor formând metalocomplecși ca sursă de noi inhibitori de proliferare a celulelor tumorale și a microorganismelor gram-pozitive și gramnegative și fungilor cu o activitate inhibitoare sporită, precum și cu activitate antioxidantă și atiradicalică
2. Sinteza de noi inhibitorii moleculari de proliferare a celulelor tumorale, microorganismelor gram-pozitive, gram-negative și fungi în baza compușilor coordinativi ai metalelor 3d cu liganzi care conțin N-alil-, N-ciclohexil-, N-hexil- și N-terț-butiltiosemicarbazone 2-formilpiridinei și derivaților ei cu elucidarea relației structură-activitate.
3. Designul și perfecționarea acestui șir de inhibitori prin elaborarea dirijată a metodelor de sinteză de noi compuși organici și coordinativi care posedă concomitent activitate biologică înaltă și toxicitate redusă pentru argumentarea folosirii acestora în tratamentul unor patologii.
4. Analiza structurală și compozițională a produșilor inovativi noi utilizând metode moderne de investigație: analiza cu raze X pe monocristal, spectroscopia FTIR, UV-VIS, RMN (^1H , ^{13}C , ^{15}N), magnetochimia și al.
5. Cercetarea influenței celor mai eficiente produse inovative noi asupra sistemului celular redox- tiolic, balanței prooxidante-antioxidante, nivelului moleculelor de comunicare inter-intra-celulare în experiențe *in vitro*.
6. Elucidarea mecanismelor biochimice ale acțiunii acestor produse.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Sinteza și stabilirea compoziției inhibitorilor moleculari antitumorali în baza produșilor de condensare N-alil, N-ciclohexil-, N-hexil- și N-terț-butiltiosemicarbazidelor și izotiosemicarbazidelor cu 2-formilpiridina și derivaților ei, precum și compușilor coordinativi ai metalelor 3d cu acești liganzi
2. Studiarea structurii a inhibitorilor moleculari sintetizați cu utilizarea analizei cu raze X pe monocristal, spectroscopia FTIR, UVVIS, RMN (^1H , ^{13}C , ^{15}N), magnetochimia.
3. Screening-ul și selectarea celor mai active produse inovative noi prin studiarea proprietăților anticancer, antimicrobiene, antifungice și antiradicalice.
4. Obținerea produselor inovative noi cu cele mai înalte proprietăți de modulare a echilibrului tiol-disulfidic, balanței prooxidante-antioxidante în tumori ale creierului cu potențial invaziv înalt.

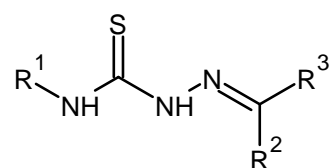
5. Obținerea produselor inovative noi cu cele mai înalte proprietăți de modulare optimală a echilibrului tiol-disulfidic, balanței prooxidante-antioxidante în celule normale ce se divid rapid.
6. Elaborarea protocoalelor standardizate de dozare a parametrilor de laborator

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Au fost realizate sinteze, stabilirea compoziției, structurii și cercetare proprietăților fizico-chimice a inhibitorilor moleculari antitumorali în baza produșilor de condensare N-alil, N-ciclohexil-, N-hexil- și N-terț-butiltiosemicarbazidelor și izotiosemicarbazidelor cu 2-formilpiridina și derivaților ei, precum și compușilor coordinativi ai metalelor 3d cu acești liganzi.
2. Au fost studiate proprietățile anticancer (liniile celulare RD, BxPC-3), antiproliferative față de linia celulară normală MDCK, antimicrobiene și antifungice (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida krusei* ATCC 6258, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Cryptococcus neoformans* CECT 1043), antiradicalice (ABTS).
3. Au fost selectate noi produse inovative cu cea mai înaltă activitate citotoxică și antiproliferativă în tumori ale creierului cu potențial invaziv înalt.
4. A fost studiată influența celor mai eficienți CBA autohtoni asupra viabilității celulare și potențialului citotoxic de celule normale ce se divid rapid (celule ale sistemului hematopoietic, macrofage, renocite) și au fost selectați compușii cu cele mai joase efecte citotoxice.
5. Au fost selectate noi produse inovative cu cele mai înalte proprietăți antiinvazive în tumori ale creierului cu potențial invaziv înalt.

5. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini)

La prima subetapă de raportare au fost sintetizate 12 tiosemicabazone HL¹-HL¹², substituie în poziția N(4) cu radicali cum ar fi: ciclohexil-, hexil- și terț-butil. În calitate de carbonil au servit 2-formilchinolina, 2-formilpiridina și derivații ei.



R¹= Ciclohexil; Hexil, *tert*-Butil

R²= H, CH₃, C₆H₅

R³= piridin-2-il sau chinolin-2-il

Figura 1. Formula generală a liganzilor HL¹-HL¹².

Puritatea și caracteristica fizico-chimică a compușilor HL¹-HL¹² a fost confirmată cu ajutorul: cromatografiei în strat subțire pe plăci de silufol; determinarea punctului de topire; analiza elementală; spectroscopiei FTIR; ¹H, ¹³C, ¹⁵N-RMN, și pentru unele cazuri cu difracția razelor X pe monocristal. Tiosemicabazonele obținute au fost plasate la reacție cu sărurile de mangan, fier, cobalt, nichel și cupru în raport de 1:2 și 1:1. A fost stabilit, că pentru tiosemicabazonele HL¹⁻¹² este caracteristic modul de coordinare la atomul central prin intermediul grupelor

funcționale *tiolice-azometinice-azot(heterociclic)*. Cu ajutorul spectroscopie IR a fost demonstrat modul de coordinare a liganzilor la atomul central, (analiza în formă de pulbere), iar analizei magnetochimice a fost demonstrată geometria nodului coordinativ. Cu ajutorul analizei cu raze X a fost demonstrată structura cristalină a celor 7 liganzi utilizați în calitate de precursori la sinteza compușilor coordinativi. Au fost sintetizați 65 de compuși coordinativi noi dintre care 35 au fost confirmați structural cu raze X pe monocristal. Activitatea antioxidantă compușilor sintetizați sa efectuat prin metoda ABTS și DPPH, martor Tolox și Rutin. Toți compuși manifestă activitatea antioxidantă față de martor, însă ce-a mai pronunțată activitate este în cazul compușilor coordinativi ai cuprului (II) și manganului(II). Analiza antimicrobiană sa efectuat pe *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603; precum și pe fungi cum ar fi: *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida krusei* ATCC 6258, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Cryptococcus neoformans* CECT 1043. Cele mai pronunțate rezultate au prezentat compușii coordinativi ai sărurilor de cupru(II) anume cu anionul de nitrat și perchlorat.

La a doua subetapa de raportare, la interacțiunea soluțiilor alcoolice ale sărurilor de fier(III), cobalt, nichel și cupru cu 4-alil-S-metilzotiosemicarbazona 2-acetilpiridinei (HL¹³) luate în raportul molar de 1:1 sau 1:2 au fost sintetizați compuși coordinativi, pentru care în baza datelor analizei elementale a fost stabilită compoziția Cu(HL¹³)X₂ (X = Cl⁻, Br⁻, NO₃⁻), Ni(HL¹³)₂(NO₃)₂ și M(L¹³)₂NO₃ (M = Fe, Co), iar în baza cercetărilor magnetochimice, spectroscopiei FTIR și analizei cu raze X pe monocristal (pentru 6 compuși) a fost stabilită structura.

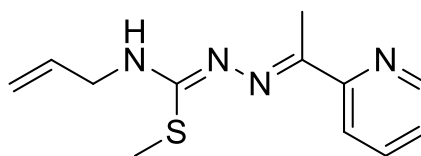


Figura 2. Formula structurală a izotiosemicarbazonului HL¹³.

Pentru compușii sintetizați au fost studiată activitatea antiproliferativă față de celule canceroase BxPC-3 – cancerului pancreatic, RD – rabdomiosarcom embrionar și celule normale MDCK. Izotiosemicarbazona HL¹³ a manifestat activitate selectivă împotriva celulelor BxPC-3. În majoritatea cazurilor, compușii coordinativi sunt mai activi decât izotiosemicarbazona HL¹³. Natura atomului central are o influență puternică asupra activității antiproliferative a complexelor. Compușii coordinativi ai cuprului inhibă creșterea și multiplicarea celulelor BxPC-3 și RD de 16 ori mai activ decât HL¹³, și au activitatea anticancerigenă de 6,3-18 și 5,3-16 ori mai înaltă decât doxorubicina, utilizată în medicina în calitate de citostatic. Selectivitatea acestor compuși coordinativi ai cuprului față de liniile celulare BxPC-3 și RD este destul de mare, deoarece indicii lor de selectivitate sunt în intervalul 6,3-18 și depășesc de 5,3-16 ori selectivitatea doxorubice față de aceste celule canceroase. Compararea rezultatelor obținute cu rezultatele publicate anterior pentru compușii coordinativi ai metalelor 3d cu 2-formilpiridin- N-4-alil-S-metilzotiosemicarbazona arată că în cazul compușilor coordinativi de cupru(II) înlocuirea fragmentului 2-formilpiridinic cu fragmentul 2-acetilpiridinic conduce la o creștere a activității anticancer de 2,6-12 ori precum și la o creștere a selectivității de 1,5-2,4 ori. Activitatea antiproliferativă ale compușilor sintetizați depinde de la natura acido-ligandului și pentru compușii cu compoziția asemănătoare se modifică conform următorului șir Cl⁻ < NO₃⁻ < Br⁻. Comparând rezultatele obținute ale activității antiproliferative cu rezultatele publicate

anterior pentru compușii coordinative ai metalelor *3d* cu 4-alil-S-metilzotiosemicarbazona 2-formilpiridinei, se poate concluziona că introducerea radicalului metil în fragmentul azometinic a condus la o creștere a activității antiproliferative atât împotriva celulelor maligne, cât și la o creștere selectivității acțiunii anticanceroase.

Reacțiile de oxidare excesive cu participarea radicalilor liberi sunt un proces patologic tipic întâlnit în cazul diferitelor boli. Antioxidanții reduc concentrația de radicali liberi și protejează celulele de stresul oxidativ. Prin urmare, a fost investigată și activitatea antiradicalică a compușilor împotriva cationilor radicalilor ABTS⁺. Experimentul a arătat că ligandul inițial HL¹³ și compușii coordinativi ai metalelor *3d* manifestă o activitate antiradicală semnificativă împotriva ABTS⁺ la IC₅₀ ≥ 100 μM.

Compusul	MDCK	BxPC-3		RD	
	IC ₅₀ , μM	IC ₅₀ , μM	SI ^a	IC ₅₀ , μM	SI ^a
HL ¹³	13.0±1.3	1.5±0.5	8.7	>100	-
[Cu(HL ¹³)Cl ₂]	1.00±0.02	0.09±0.01	11	0.16±0.01	6.3
[Cu(HL ¹³)Br ₂]	0.35±0.01	0.02±0.01	18	0.05±0.01	7.0
{[Cu(HL ¹³)NO ₃]NO ₃ } _n	0.7±0.2	0.07±0.03	10	0.11±0.01	6.4
[Ni(HL ¹³) ₂](NO ₃) ₂	12.0±4.6	1.17±0.06	10	13.6±2.3	0.88
[Fe(L ¹³) ₂]NO ₃	11.0±0.7	8.6±2.3	1.3	10.7±3.2	1.0
[Co(L ¹³) ₂]NO ₃	18.6±3.2	13.0±0.5	1.4	7.6±0.1	2.4
Doxorubicin	7.1±0.3	3.7±0.3	1.9	16.2±0.6	0.44

$$^a\text{SI} - \text{selectivity index } SI = \frac{IC_{50}(\text{MDCK})}{IC_{50}(\text{cancer cell line})}$$

Eficacitatea terapiilor actuale împotriva cancerului crește odată cu administrarea de antibiotice. Administrarea lor poate scădea unele efecte secundare și riscul de deces al pacienților din cauza infecției. În consecință, sunt de interes substanțele care prezintă simultan atât activitate anticanceroasă, cât și activitate antimicrobiană într-un interval similar de concentrații. Pro-ligand HL¹³ prezintă activitate antibacteriană ridicată împotriva *S. aureus* care depășește activitatea furacilinumului, dar activitatea sa împotriva bacteriilor Gram-negative și *C. albicans* este mai scăzută în comparație cu activitățile corespunzătoare ale furacilinei și nistatinei.

Compușii coordinativi ai cuprului [Cu(HL¹³)Cl₂], [Cu(HL¹³)Br₂], {[Cu(HL¹³)NO₃]NO₃}_n sunt de 2,3-10 ori mai activi împotriva *S. aureus*, de 16-36 ori mai activi împotriva *E. coli* și *C. albicans*, de 8-16 ori mai activi împotriva *K. pneumonia* decât pro-ligand HL¹³. Valorile concentrațiilor minime inhibitoare și minime bactericide/fungicide sunt în intervalul concentrațiilor 0,7-60 μg/mL. Acești compuși de coordonare depășesc și activitatea furacilinei și a nistatinei împotriva tulpinilor studiate de microorganisme. Rezultatele experimentale prezente arată că compușii de coordonare a cuprului sunt mai activi de 2-4 ori și pot fi propuși ca substanțe antibacteriene și antifungice.

Au fost selectate noi produse inovative cu cea mai înaltă activitate citotoxică și antiproliferativă în tumori ale creierului cu potențial invaziv înalt. Rezultatele obținute relevă că 7 produse inovative noi (CMA-18, CMC-38, CMG-55, CMD-8, CMJ-33, CMT-67, CMT-104) manifestă activitate citotoxică și antiproliferativă înaltă în celule de tumori cerebrale *in vitro*, acționând la concentrații mult mai joase, comparativ cu substanța de referință – doxorubicina și cisplatina.

A fost studiată influența celor mai eficiente produse inovative noi asupra viabilității celulare și potențialului citotoxic de celule normale ce se divid rapid (celule ale sistemului hematopoietic, macrofage, renocite) și au fost selectați compușii cu cele mai joase efecte citotoxice.

Rezultatele testării produselor inovative noi luate în studiu asupra viabilității celulelor normale ce se divid rapid demonstrează că activitatea citotoxică a acestora este de 10 - 15 ori mai inferioară celei specifice pentru celulele tumorale.

Sub influența produselor inovative noi testate - CMD-4, CMD-8, CMJ-23, CMJ-33 și CMT-67 producerea de PDGF indusă de LPS s-a redus semnificativ, constituind 56%-73% ($p < 0,001$) din nivelul inițial, exceptând doar compusul CMT-104, care a majorat evident secreția de PDGF indusă de LPS cu 63% ($p < 0,001$) comparativ cu nivelul inițial. Utilizarea produselor inovative noi testate a condus la o scădere concludentă a nivelului de VEGF indus de LPS cu 32% - 52% și a nivelului de producere a FGF- β indus de LPS cu 28%-60% ($p < 0,001$) față de nivelul inițial. În același timp, la utilizarea produselor inovative noi menționate mai sus nivelul secreției de TGF- β indusă de LPS s-a diminuat semnificativ statistic cu 28%-53% în raport cu nivelul inițial.

Astfel, cercetările efectuate în premieră demonstrează proprietatea produselor inovative noi testate de a menține la valori scăzute secreția factorilor de creștere *indusă de LPS* de către celulele nucleate ale sângelui periferic, mult inferioare în raport cu nivelul inițial, ceea ce indică la capacitatea acestor produse de a bloca biosinteza principalilor factori de creștere și de a reduce metastazarea tumorală. Acest lucru poate avea aplicații clinice importante, deoarece proprietatea produselor inovative noi testate de a reduce nivelul secreției factorilor de creștere VEGF, PDGF, TGF β și FGF- β ar putea preveni metastazarea tumorală, ameliora rezultatele clinice și prognosticul cancerului. Inhibarea căilor de transducție a semnalelor VEGF, FGF- β , PDGF și TGF- β poate constitui o țintă eficientă în intervenția terapeutică în diferite tipuri de cancer. Unul din mecanismele posibile ale efectului supresiv exercitat de produsele inovative noi testate asupra factorilor de creștere ar putea fi inhibarea NF- κ B datorită modificărilor epigenetice, exercitate de aceste produse.

În premieră a fost efectuat un studiu complex, care a permis selectarea unor substanțe noi cu cel mai înalt potențial citotoxic și efect antiproliferativ în tumori ale creierului, cu efecte toxice minimale asupra celulelor normale și care ar putea fi folosite pentru prevenția și chemoterapia proceselor tumorale. Investigarea produselor inovative noi testate sub aspectul relevării efectelor lor antitumorale, dar și a toxicității pentru celulele normale reprezintă o direcție originală și prioritară în medicină. Ele deschid noi perspective privind elaborarea unor grupe de preparate eficiente antitumorale, fără reacții adverse și acțiuni toxice pronunțate.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații

Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice publicate în anul de referință în cadrul proiectului din Programul de Stat Produse noi, inovative cu performanțe remarcabile în medicina (biofarmaceutica). Elucidarea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii acestor produse noi și argumentarea folosirii lor la eficientizarea tratamentului unor patologii

1. **Monografii** (recomandate spre editare de consiliul științific/senatul organizației din domeniile cercetării și inovării)

1.1.monografii internaționale

1.2. monografii naționale

1. GULEA, A. *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021. 521 p. ISBN 978-9975-89-216-2.

2. Capitole în monografiile naționale/internaționale

1. BÎRCĂ, M., COTOVAIA, A., NEGUȚĂ E. Sinteza și proprietățile compușilor coordinativi ai unor metale *3d* cu 4-(dimetilfenil)tiosemicarbazonele aldehydilor 2-hidroxibenzoice și 2-hidroxi-1-naftoice. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 35-46. ISBN 978-9975-89-216-2.
2. CEBOTARI D. Sinteza, structura și proprietățile compușilor coordinativi ai Cu(II) și 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazone ale 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehidei. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 47-59. ISBN 978-9975-89-216-2.
3. COTOVAIA, A. Aplicarea spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară în studiul proceselor de izomerizare în soluții apoase. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 101-125. ISBN 978-9975-89-216-2.
4. PANTEA, V., GULEA, A., ANDRONACHEI, L., TSAPCOV, V., GUDUMAC, V. Modificările metabolismului tiol-disulfidic în țesutul renal la administrarea unor compuși coordinativi ai cuprului, derivați ai tiosemicarbazidei. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 142-153. ISBN 978-9975-89-216-2.
5. LOZAN-TÎRȘU, C., RUDIC, V., BALAN, G., GULEA, A. Activitatea enzimelor antioxidante în culturile de referință la acțiunea compușilor chimici noi. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 154-162. ISBN 978-9975-89-216-2.
6. NEGUȚĂ, E., BULIMESTRU, I. Combinații coordinative ale Cu(II) și Bi(III) cu liganzi aminopolicarboxilat și tiosemicarbazone ale 2-acetilpiridinei. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 178-182. ISBN 978-9975-89-216-2.
7. POPA, N., BULIMESTRU, I. Aminopolicarboxilați heterometalici al Bi(III) cu metale *3d* și lantanide în calitate de precursori moleculari pentru materiale oxidice. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 211-217. ISBN 978-9975-89-216-2.
8. RUSNAC, A. Sinteza combinațiilor coordinative ale Cu(II) în baza tiosemicarbazonele ce conțin 4-aminobenzoat de etil. Proprietăți biologice. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 218-233. ISBN 978-9975-89-216-2.
9. RUSNAC, R. Combinații coordinative ale metalelor *3d* cu tiosemicarbazone α -N-heterociclice cu proprietăți biologice. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 234-254. ISBN 978-9975-89-216-2.
10. SÎRBU, A. Compuși coordinativi ai metalelor de tranziție cu liganzi în baza aldehydei salicilice. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 271-293. ISBN 978-9975-89-216-2.
11. BALAN, G., BURDUNIUC, O., RUDIC, V., LOZAN-TIRSU, C., GULEA, A. Synergistic action of some chemical and biological compounds. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 314-325. ISBN 978-9975-89-216-2.
12. FUIOR, A., CEBOTARI, D., HAOUAS, M., GUERINEAU, V., TOUBOUL, D., MARROT, J., GULEA, A., FLOQUET, S. Unprecedented coordination complexes combining the $[\text{Mo}_2\text{O}_2\text{S}_2]^{2+}$ cluster with thiosemicarbazone ligands. În: *Materiale*

avansate în biofarmaceutică și tehnică. Chișinău: S. n., 2021, pp. 326-342. ISBN 978-9975-89-216-2.

13. GARBUZ, O. New inorganic and organic molecular inhibitors of cancer cells proliferation. The mechanisms of action. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 343-367. ISBN 978-9975-89-216-2.
14. TODERAȘ, I., CEBOTARI, V., UNGUREANU, L., BUZU, I., GHEORGHITĂ, C., FLOQUET, S., GULEA, A., RUDIC, V., FUIOR, A. New nutritive supplements for feeding mellifera bees in the deficit periods of collection in nature. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 368-389. ISBN 978-9975-89-216-2.
15. ANDRONACHE, L., PANTEA, V. Modificarea activității enzimelor metabolismului glutationului sub acțiunea unor compuși coordinativi ai cuprului în patologia hepatică experimentală. În: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 60-66. ISBN 978-9975-89-216-2.
16. ГРАУР, В. Биологически активные координационные соединения 3d-металлов с 4-аллилхалькогенсемикарбазонами. В: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 405-423. ISBN 978-9975-89-216-2.
17. УЛЬКИНА, Я. Синтез, строение и биологическая активность смешаннолигандных координационных соединений меди(II) с N-тиосемикарбазонами замещенных салицилового альдегида. В: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 424-440. ISBN 978-9975-89-216-2.
18. УСАТАЯ, И. Полифункциональные ингибиторы на основе координационных соединений некоторых 3d-металлов с салицилиден- и пиколиден-4-аллил-S-алкилизотиосемикарбазидами и их замещенными. В: *Materiale avansate în biofarmaceutică și tehnică*. Chișinău: S. n., 2021, pp. 441-460. ISBN 978-9975-89-216-2.

3. Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale

4. Articole în reviste științifice

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

1. GRAUR, V., USATAIA, I., BOUROSH, P., KRAVTSOV, V., GARBUZ, O., HUREAU, C., GULEA, A. Synthesis, characterization, and biological activity of novel 3d metal coordination compounds with 2-acetylpyridine N4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. In: *Applied Organometallic Chemistry*. 2021, Vol. 35, nr. 4, p. e6172. ISSN 1099-0739 **IF = 3.14**.
2. GULEA, A. P., GRAUR, V. O., ULCHINA, IA. I., BOUROSH, P. N., SMAGLII, V. A., GARBUZ, O. S., TSAPKOV, V. I. Synthesis, Structure, and Biological Activity of Mixed-Ligand Amine-Containing Copper(II) Coordination Compounds with 2-(2-Hydroxybenzylidene)-N-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide. In: *Russian Journal of General Chemistry*. 2021, Vol. 91, No. 1, 98–107. DOI 10.1134/S1070363221010114 **IF 0,716**.

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

1. PANTEA, V., GRAUR, V., ANDRONACHE, L., GULEA, A., TSAPKOV, V., SARDARI, V., GAMANIUC, M., GUDUMAC, V. Coordination compound, derivative of isothiosemicarbazide of transition metals as an inhibitor of superoxide radicals. In: *Russian Journal „School of Science”*, June 2021, p. 29. № 6 (43) Disponibil: https://storage.shkolanauki.ru/source/publication_pdf/2021-28-06_16-45-

02_Pantea_Valeriana.pdf IF 0,141 (după РИНЦ)

2. ПАНТЯ В., ГРАУР В., АНДРОНАКЕ Л., ГУЛЯ А., ЦАПКОВ В., САРДАРЬ В., ГАМАНЮК М., ГУДУМАК В. Координационное соединение ацетата меди (ii) с 2-формилпиридином 4-аллилтиосемикарбазона проявляет ингибиторную активность в отношении супероксидных радикалов. În: *Международный научно-исследовательский журнал* № 8 (110) Часть 2 Август 118, ISSN 2227-6017 ONLINE ISSN 2303-9868 (PRINT), DOI: 10.18454/IRJ.2227-6017 ЭЛ № ФС 77 - 80772, 16+ с. 118. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.059>. IF 0,141 (după РИНЦ)
3. ПАНТЯ В., САРДАРЬ В., ГУЛЯ А., ЦАПКОВ В., АНДРОНАКЕ Л., ГРАУР В., ШВЕЦ И., АНДРОНИК Л., ГУДУМАК В. Координационные соединения меди, производные тиосемикарбазида, вызывают изменения в глутатионовой системе эритроцитов În: *Международный научно-исследовательский журнал* ISSN 2227-6017 (ONLINE), ISSN 2303-9868 (PRINT), (in tipar) IF 0,141 (după РИНЦ)
- 4.3. în reviste din Registrul National al revistelor de profil, cu indicarea categoriei
 1. ULCHINA, I., TSAPCOV, V., GRAUR V., GULEA A. Synthesis and biological activity of copper(II) coordination compounds with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde N(4)-allyl-3-thiosemicarbazone. In: *Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe Reale și ale Naturii*. 2020, nr.6(136), pp. 113-118. ISSN 1814-3237. doi: 10.5281/zenodo.4431698. Categoria B.
 2. СЕБОТАРИ, D., HAOUAS, M., FLOQUET, S., GULEA A. Synthesis and characterisations of six new bis-thiosemicarbazone ligands. In: *Studia Universitatis, Seria Științe Reale și ale Naturii*. 2020, nr.6(136), pp. 101-112. ISSN 1814-3237. doi: 10.5281/zenodo.4431691. Categoria B.
 3. BÎRCĂ, M., COTOVAIA, A., ȚAPCOV, V., GARBUZ, O., CRUDU, V., GULEA, A. Sinteza, proprietățile fizico-chimice, antioxidative și antituberculoase ale compușilor coordinativi ai unor metale 3d cu izonicotinoilhidrazona 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehida. In: *Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe Reale și ale Naturii*. 2020, nr.6(136), pp. 119-126. ISSN 1814-3237. doi: 10.5281/zenodo.4433525. Categoria B.
 4. SÎRBU, A. Compuși coordinativi ai metalelor de tranziție cu liganzi în baza aldehidei salicilice. In: *Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe Reale și ale Naturii*. 2021, nr. 1(141), pp. 146-171. ISSN 1814-3237. doi: 10.5281/zenodo.4980891 Categoria B.
 5. PANTEA, V., GAMANIUC, M., POPA, V. Erythrocytic antioxidant system in the administration of new coordinative compounds thiosemicarbazide derivatives. In: *Moldovan Medical Journal*. November 2021; ISSN 2537-6373 (Print) ISSN 2537-6381 (Online). (în tipar). Categoria B (+).

4.4. în alte reviste naționale

5. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale

5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

5.2 culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

6. Articole în materiale ale conferințelor științifice

6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

7. Teze ale conferințelor științifice

7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. PANTEA, V., FULGA, A., ANDRONACHE, L., ȘVEȚ, I., GULEA, A., TSAPCOV, V., GUDUMAC V. SH-protein groups in spleen tissue are influenced by new thiosemicarbazone derivatives. In: *The VIII International Scientific and Practical Conference SCIENTIFIC RESEARCH IN XXI CENTURY*. March 6-8, 2021, Ottawa, Canada. Nr.44, March, 2021, p. 482-484. ISBN 978-0-458-20903-3
2. SARDARI, V., PANTEA, V., GULEA, A., GUDUMAC, V. Bioactive coordination compounds action on the mineral metabolism indices in animals in the blood serum under physiological conditions. In: *The IV International Scientific and Practical Conference SCIENTIFIC COMMUNITY INTERDISCIPLINARY RESEARCH*. May 18-19, 2021, Hamburg, Germany. Scientific collection INTERCONF Nr. 57, p.455. ISBN 978-3-512-31217-5
3. PANTEA, V., SARDARI, V., FULGA, A., TAGADIUC, O. The effect of local biologically active compounds on liver biochemical markers in blood serum in rats in vivo. In: *Medical drugs for humans. Modern issues of pharmacotherapy and prescription of medicine. Materials of the V International Scientific and Practical Conference*, 11-12 March 2021, Kharkiv, p.110-111. УДК 615:616-08. Disponibil: <https://nni.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2021/03/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA.pdf>
4. PANTEA, V., ANDRONACHE, L., TAGADIUC, O. The malondialdehyde level in the liver tissue is influenced by new compound of copper, derivatives of thiosemicarbazide. In: *4th International European conference on interdisciplinary scientific research*. 8-9 August 2021/ Warsaw, Poland. p.321. ISBN: 978-1-955094-13-9. Virtual conference.
5. PANTEA, V., GAMANIUC, M., POPUȘOI, C., FULGA, A., POPA, V. Impact of new thiosemicarbazone derivatives on erythrocytes antioxidant system indices: an ex vivo study, Applications of chemistry in nanosciences and biomaterials engineering. In: *International Scientific Conference. Virtual Conference - Teams platform*, University Politehnica of Bucharest, 25 - 26 June 202, pag. 83.

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

1. GARBUZ, O., TODERAS, I., ULCHINA, I., GRAUR, V., RAILEAN, N., GULEA, A. The antiproliferative, antioxidant activities and toxicity of mixed-ligand amine-containing copper(II) coordination compounds with 2-(2-hydroxybenzylidene) -n-(prop-2-en-1-yl)hydrazinecarbothioamide. In: *X-th International Conference of Zoologists. "SUSTAINABLE USE AND PROTECTION OF ANIMAL WORLD IN THE CONTEXT OF CLIMATE CHANGE" dedicated to the 75th anniversary from the creation of the first research subdivisions and 60th from the foundation of the Institute of Zoology*. 16-17 September 2021, Chisinau. ISBN 978-9975-157-82-7
2. SARDARI, V., PANTEA, V., POPUȘOI, C., GULEA, A., GUDUMAC, V. Bioactive coordinative compounds action on the carbohydrate metabolism indices in animals under physiological conditions. In: *National scientific symposium with international participation: Modern biotechnologies – solutions to the challenges of the contemporary world*. 20-21 May, 2021, Chisinau, Moldova. Disponibil:

https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/132373

3. PANTEA, V., SARDARI, V., ANDRONACHE, L., GAMANIUC, M., GUDUMAC, V. Influence of new bioactive compounds on the intensity of the protein metabolism in animals in the blood serum under physiological conditions. In: *National scientific symposium with international participation: Modern biotechnologies – solutions to the challenges of the contemporary world*. Chișinău 2021, 20-21 mai (ONLINE), p.76. ISBN 978-9975-3498-7-1. Disponibil: https://imb.md/sites/default/files/2021-06/Simpozion%20IMB2021%20Publica%C8%9Bii_compressed.pdf
- 7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională
 1. SARDARI, V., PANTEA, V., POPUȘOI, C., GULEA, A., GUDUMAC, V. Bioactive coordinative compounds action on the carbohydrate metabolism indices in animals under physiological conditions. In: *National scientific symposium with international participation: Modern biotechnologies – solutions to the challenges of the contemporary world*. 20-21 May, 2021, Chisinau, Moldova.
- 7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale
 1. SARDARI, V., PANTEA, V., GARBUZ, O., ANDRONACHE. Influența unor compuși bioactivi asupra indicilor metabolismului proteic și glucidic, în sângele periferic uman, la testarea in vitro. În: *Conferința Științifică anuală Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: calitate, excelență și performanță*. 20-22 octombrie, 2021. ISBN 978-9975-82-223-7, p.39. Disponibil: https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezumat_21_10.pdf
 2. PANTEA, V., GAMANIUC, M., POPA, V. Modifications of the erythrocytic antioxidant system in the administration of new coordinative compounds. În: *Conferința Științifică anuală Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: calitate, excelență și performanță*. 20-22 octombrie, 2021. ISBN 978-9975-82-223-7, p.27. Disponibil: https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezumat_21_10.pdf
 3. CORJAN, V., SARDARI, V. The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer. În: *Conferința Științifică anuală Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: calitate, excelență și performanță*. 20-22 octombrie, 2021. ISBN 978-9975-82-223-7, p.50. Disponibil: https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezumat_21_10.pdf
 4. POPA, V., PANTEA, V. The influence of new coordinative compounds, thiosemicarbazide derivatives on the content of malondialdehyde in the muscular tissue. În: *Conferința Științifică anuală Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: calitate, excelență și performanță*. 20-22 octombrie, 2021. ISBN 978-9975-82-223-7, p.34. Disponibil: https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezumat_21_10.pdf

8. Alte lucrări științifice (recomandate spre editare de o instituție acreditată în domeniu)

8.1. cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc. (ca produse ale cercetării științifice)

9. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

1. GUDUMAC, V., GULEA, A., ȚAPCOV, V., PANTEA, V., GRAUR, V., ANDRONACHE, L. *Utilizarea bis(μ_2 -acetato-O)-bis{[N-prop-2-en-1-il-N'-(pyridin-2-ilmetiliden)carbamo-*

- hidrazonotioato]cupru} dihidratului în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi. Brevet de invenție 4741. Publ BOPI nr. 2/2021. P. 36-38.*
2. GULEA, A.; GUDUMAC, V.; ISTRATI, D.; USATAIA, I.; GRAUR, V.; ȚAPCOV, V.; ȘVEȚ, I.; PANTEA, V. *Nitrat de catenă-(a-nitrato-0,0'-0'')-{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazincarbimidotioat}cupru(II) în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi. Brevet de invenție 4698. Publ. BOPI. 2/2021.*
 3. GORINCIOI V., LOZAN V., BURDUNIUC O., BALAN G., ȚAPCOV V., GULEA A. *Utilizarea clusterului de oxohepta(Salicilat)trifler-polisolvat în calitate de inhibitor al proliferării fungilor din specia Cryptococcus neoformans. Brevet de invenție nr. 4742. Publ BOPI nr. 2/2021. P. 38-39.*
 4. GULEA, A., GUDUMAC, V., ISTRATI, D., GRAUR, V., ȚAPCOV, V., PANTEA, V., ANDRONACHE, L., ȘVEȚ, I. *Utilizarea compușilor coordinativi ai sărurilor de cupru(ii) cu 2-(2-hidroxibenziliden)-n-(prop-2-en-1-il)-hidrazincarbothioamida în calitate de inhibitori ai radicalilor superoxizi. Brevet de invenție nr. 4749. Publ. BOPI nr. 3/2021. P. 52-53.*
 5. GULEA, A., GUDUMAC, V., ȚAPCOV, V., PANTEA, V., GRAUR, V., ANDRONACHE, L., ȘVEȚ, I., BOTNARU, M. *Compușii coordinativi ai cuprului cu 4-alitiosemicarbazonele 3-(fenil)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-onelor substituie în calitate de inhibitori ai radicalilor superoxizi. Brevet de invenție nr. 4755. Publ. BOPI. 5/2021. P. 54-55.*
 6. ISTRATI, D., GULEA, A., GRAUR, V., ȚAPCOV, V., CEBAN, E., STOROJOV, N., CĂLĂRAȘ, L. *Utilizarea complecșilor clorurii și bromurii de cupru(II) cu N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)-hidrazincarbotioamida în calitate de inhibitori ai bacteriilor din specia Acinetobacter baumannii. Brevet de invenție nr. 4759. 2021. Publicat BOPI nr.7/2021. P. 34-36.*
 7. GULEA, A., RUSNAC, R., BĂLAN, G., RUSNAC, A., NICOLENCO, N., ȚAPCOV, V. *Utilizarea bis(m₂-acetato-O)-bis{[N-prop-2-en-1-il-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamo-hidrazonotioato]cupru} dihidratului în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia Acinetobacter baumannii. Brevet de invenție nr. 4761. Publicat BOPI nr.7/2021. P. 37.*
 8. ANDRONACHE, L., PANTEA, V., GULEA, A., GUDUMAC, V., GROPPA, S., GRAUR, V., ȚAPCOV, V. *Utilizarea complecșilor ai clorurii și bromurii de cupru(II) cu metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)-hidrazin-carbimidotioat în calitate de inhibitori ai radicalilor superoxizi. Cererea de brevet de invenție nr. a 2020 0008. Publicat BOPI. 8/2021. P. 17-18.*
 9. GULEA, A., GRAUR, V., USATAIA, I., GARBUZ, O., ȚAPCOV, V. *Compusul dibromo{metil-N-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)-etiliden]hidrazincarbimidotioat-N,N,S}cupru în calitate de inhibitor de proliferare a celulelor rabdomiosarcomului uman. Brevet de invenție nr 4764. Publicat BOPI 8/2021. P. 57-58.*
 10. TODIRAȘ, M., GULEA, A., MATCOVSCHI, V., ȚAPCOV, V., GUDUMAC, V., PANTEA, V., GRAUR, V., ANDRONACHE, L. *Utilizarea clorurii de {2-[(2-[(metilsulfanil)-(prop-2-en-1-il)carboimidoil]-hidraziniliden)metil]fenolato}-diaquacupru(II) în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi. Cerere pentru brevet de invenție a 2020 0030. Hotărârea pozitivă. Publicat BOPI 10/2021. P. 16-17.*
 11. PANTEA, V.; ANDRONACHE, L.; SARDARI, V.; FULGA, A.; ȘVEȚ, I.; GHINDA, S.; POPA, V. *Metodă de apreciere a influenței substanțelor biologice active asupra capacității de producere a hidrogenului sulfurat de către un țesut biologic. Hotărâre de Brevet de invenție*

- nr. 9907 din 18.10.2021.
12. GULEA, A.; GRAUR, V.; ȚAPCOV, V.; GARBUZ, O.; ANDRONACHE, L.; CEBAN, E.; GUDUMAC, V. Inhibitor de proliferare al celulelor rabdomiosarcomului uman în baza dicloro{metil-n-(prop-2-en-1-il)-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-carbimidotioat-n,n,n}cupru. Brevet de invenție MD. Nr. 6761, din 17.12.2020.
 13. ANDRONACHE, L.; PANTEA, V.; GULEA, A.; GUDUMAC, V.; GROPPA, S.; GRAUR, V.; ȚAPCOV, V. Utilizarea complexilor ai clorurii și bromurii de cupru(II) cu metil n-(prop-2-en-1-il) -2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazin carbimidotioat în calitate de inhibitori ai radicalilor superoxizi. Cerere de Brevet de invenție nr. 3154, din 25.05.2021.
 14. TODIRAȘ, M., GULEA, A., MATCOVSCHI, V., ȚAPCOV, V., GUDUMAC, V., PANTEA, V., GRAUR, V., ANDRONACHE, L. Utilizarea clorurii de {2-[(2-[(metilsulfanil)- (prop-2-en-1-il)carboimidoil]hidraziniliden) metil]fenolato}-di(aqua)-cupru(II) în calitate de inhibitor al radicalilor superoxizi. Cerere de Brevet de invenție publicată în BOPI 10/2021 nr. 0030 din 04.08.2020, p. 16-17.
 15. ANDRONACHE, L.; GUDUMAC, V.; PANTEA, V.; SARDARI, V.; GAMANIUC, M. Metodă de dozare a activității xantinoxidazei. Certificat de inovator nr. 5851 din 08.06.2021.
 16. FULGA, A.; PANTEA, V.; ANDRONACHE, L.; TAGADIUC, O.; GUDUMAC, V. Metodă de dozare a conținutului de compuși fenolici. Certificat de inovator nr. 5852 din 08.06.2021.
 17. FULGA, A.; PANTEA, V.; ANDRONACHE, L.; TAGADIUC, O.; GUDUMAC, V. Metodă de dozare a conținutului total de flavonoizi. Certificat de inovator nr. 5853 din 08.06.2021.
 18. GULEA, A., GUDUMAC, V., ISTRATI, D., USATAIA, I., GRAUR, V., ȚAPCOV, V., ȘVEȚ, I., PANTEA, V., ANDRONACHE L. In: New synthetic inhibitors of superoxide anion radicals. In: *The Vth International Fair of Innovation and Creative Education for Youth, Târgul ICE-USV*. Suceava, May, 28 – 29, 2021.
 19. GULEA, A., ȚAPCOV, V., CEBOTARI, D., BĂLAN, G., BURDUNIUC, O., RUDIC V. Inhibitor of the proliferation of fungi of the species *Cryptococcus neoformans*. In: *The Vth International Fair of Innovation and Creative Education for Youth, Târgul ICE-USV*. Suceava, May, 28 – 29, 2021.
 20. RUSNAC, A., GARBUZ, O., GULEA A. Combinații coordinative ale cuprului(II) cu n(4)-(p-benzoat de etil) tiosemicarbazone 2-formil (2-acetil)piridinei, sinteza și cercetarea proprietăților anticancer. In: *The Vth International Fair of Innovation and Creative Education for Youth, Târgul ICE-USV*. Suceava, May, 28 – 29, 2021.
 21. GULEA, A., RUSNAC, R., TSAPKOV, V., BALAN G. Nitratul de bis{[(ciclohexilamino)fenil(piridin-2-il)-metilidenhidrazono]metansulfinato-N,N',S}fier(III), care manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din specia *Bacillus cereus*. In: *The Vth International Fair of Innovation and Creative Education for Youth, Târgul ICE-USV*. Suceava, May, 28 – 29, 2021.
 22. GULEA, A., ȚAPCOV, V., CEBOTARI, D., BĂLAN, G., BURDUNIUC, O., RUDIC V. Inhibitor of the proliferation of fungi of the species *Cryptococcus neoformans*. In: *The 7th edition of ICIR EUROINVENT*. 20- 21 May, 2021, Iasi, Romania.
 23. GULEA, A., BĂLAN, G., ULCHINA, I., GRAUR V., ȚAPCOV V. New antibacterial agent against *Bacillus cereus* and *Bacillus subtilis*. In: *The 7th edition of ICIR EUROINVENT*. 20- 21 May, 2021, Iasi, Romania.

24. GULEA, A., GUDUMAC, V., ISTRATI, D., USATAIA, I., GRAUR, V., ȚAPCOV, V., ȘVEȚ, I., PANTEA V. New synthetic inhibitor of superoxide anion radicals. In: *The 7th edition of ICIR EUROINVENT*. 20- 21 May, 2021, Iasi, Romania.
25. GULEA, A., RUSNAC, R., TSAPKOV, V., BALAN, G. Nitrate bis{[(cyclohexylamine)phenyl(pyridin-2-yl)metilidenhidrazono]metansulfinato-N,N',S} iron (III), with antimicrobial activity against *Bacillus cereus*. In: *The 25th edition of the International Exhibition of Inventions INVENTICA 2021*. 23 - 25 iunie 2021, Iași, România. ISSN:1844-7880
26. GULEA, A., GUDUMAC, V., ISTRATI, D., USATAIA, I., GRAUR, V., ȚAPCOV, V., ȘVEȚ, I., PANTEA, V., ANDRONACHE L. New synthetic inhibitors of superoxide anion radicals. In: *The 25th edition of the International Exhibition of Inventions INVENTICA 2021*, 23 - 25 iunie 2021, Iași, România. ISSN:1844-7880
27. GULEA, A., ȚAPCOV, V., CEBOTARI, D., BĂLAN, G., BURDUNIUC, O., RUDIC, V. Inhibitor of the proliferation of fungi of the species *Cryptococcus neoformans*. In: *The 25th edition of the International Exhibition of Inventions INVENTICA 2021*. 23 - 25 iunie 2021, Iași, România. ISSN:1844-7880
28. GULEA, A., ȚAPCOV, V., CEBOTARI, D., BĂLAN, G., BURDUNIUC, O., LOZAN, V., RUDIC V. Nou agent antifungic sintetic. In: *Salonul Internațional al Cercetării Științifice, Inovării și Inventicii PRO INVENT, ediția a XIX-a*. 20-22 octombrie 2021, Cluj-Napoca. ISBN 978-606-737-480-3
29. GULEA, A., GRAUR, V., USATAIA, I., GARBUZ, O., ȚAPCOV, V., TODERAȘ I. Noul inhibitor de proliferare a celulelor rabadomiosarcomului uman de linia RD. In: *Salonul Internațional al Cercetării Științifice, Inovării și Inventicii PRO INVENT, ediția a XIX-a*. 20-22 octombrie 2021, Cluj-Napoca. ISBN 978-606-737-480-3
30. GULEA, A., RUSNAC, R., BĂLAN, G., RUSNAC, A., NICOLENCO, N., ȚAPCOV, V. Utilizarea nitrato-[N-ciclohexil-N'-(piridin-2-ilmetiliden)carbamohidrazontioato]cupru în calitate de inhibitor al proliferării bacteriilor din specia *Acinetobacter baumannii*. In: *Salonul Internațional al Cercetării Științifice, Inovării și Inventicii PRO INVENT, ediția a XIX-a*. 20-22 octombrie 2021, Cluj-Napoca. ISBN 978-606-737-480-3

10. Lucrări științifico-metodice și didactice

- 10.1. manuale pentru învățământul preuniversitar (aprobate de ministerul de resort)
- 10.2. manuale pentru învățământul universitar (aprobate de consiliul științific /senatul instituției)
- 10.3. alte lucrări științifico-metodice și didactice

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

Au fost sintetizați inhibitori de proliferare a celulelor de cancer în baza de 12 tiosemicarbazone substituite și 65 de compuși coordinativi ai manganului, fierului, cobaltului, nichelului, cuprului și zincului cu acești liganzi. Pentru compuși sintetizați au fost studiați proprietăți antiproliferative, antioxidative, antimicrobiene și antifungice.

Cercetările efectuate în cadrul proiectului vor contribui la dezvoltarea cunoașterii mecanismelor moleculare prin care produsele inovative noi autohtone pot acționa asupra procesului patologic. Pe această bază urmează să fie determinate căile investigațiilor viitoare privind elaborarea procedeele eficiente de medicație.

Metodele de investigație utilizate pentru elucidarea mecanismelor acțiunii produselor inovative noi se bazează pe biologia și medicina moleculară și celulară, pe studii de genomică și proteomică, ceea ce va contribui la creșterea nivelului de calificare a echipei de cercetare, competitivității cu un șir de instituții din sfera cercetare-dezvoltare.

Valoarea social-economică a rezultatelor constă în: obținerea unei orientări terapeutice mai precise și o utilizare mai sigură a mijloacelor medicamentoase noi, obținute din materia primă locală; scăderea prețului de cost al medicației prin utilizarea remediilor de origine autohtonă.

8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului
 1. Spectrometru RMN Bruker DRX400 acord de colaborare, Institutul de Chimie AȘM
 2. Spectrofotometre UV-Vis – 4 buc - acord de colaborare, Institutul de Chimie AȘM
 3. Spectrofotometru IR - starea bună, anul producerii 2015, propriu
 4. Calculatoare - 13 buc - starea bună, proprii
 5. Acces la rețele digitale (rețea locală, Internet), proprii
 6. CO₂ incubator ICOver – propriu
 7. Rider multifuncțional pentru microplăci PowerWave HT „BioTek” USA – propriu
 8. Hibrid Rider multifuncțional pentru microplăci SynergyH1, „BioTek” USA – propriu

9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului
 1. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
 2. Institutul de Microbiologie și Biotehnologie
 3. Institutul de Zoologie
 4. Institutul Oncologic
 5. Institutul de Cardiologie
 6. Institutul de Chimie
 7. Institutul de Fizica Aplicată

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului
 1. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București
 2. Universitatea A.I. Cuza din Iași

11. Dificultățile în realizarea proiectului
Financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc.
Întârzierea cu procurarea echipamentului și materialelor.

12. Diseminarea rezultatelor obținute **în proiect** în formă de prezentări la foruri științifice (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor, reflectate în p. 6)

13. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute **în proiect** (premiu, medalii, titluri, alte aprecieri).
 1. GULEA, A., GUDUMAC, V., ISTRATI, D., USATAIA, I., GRAUR, V., ȚAPCOV, V., ȘVEȚ, I., PANTEA, V., ANDRONACHE L.; **Medalie de Aur**; *The Vth International Fair of Innovation and Creative Education for Youth, Târgul ICE-USV*. Suceava, May, 28-29, 2021.

2. GULEA, A., ȚAPCOV, V., CEBOTARI, D., BĂLAN, G., BURDUNIUC, O., RUDIC V.; **Medalie de Argint**; *The Vth International Fair of Innovation and Creative Education for Youth, Târgul ICE-USV*. Suceava, May, 28-29, 2021.
3. RUSNAC, A., GARBUZ, O., GULEA A.; **Medalie de Argint**; *The Vth International Fair of Innovation and Creative Education for Youth, Târgul ICE-USV*. Suceava, May, 28-29, 2021.
4. GULEA, A., RUSNAC, R., TSAPKOV, V., BALAN G.; **Medalie de Aur**; *The Vth International Fair of Innovation and Creative Education for Youth, Târgul ICE-USV*. Suceava, May, 28-29, 2021.
5. GULEA, A., ȚAPCOV, V., CEBOTARI, D., BĂLAN, G., BURDUNIUC, O., RUDIC V.; **Medalie de Aur**; *The 7th edition of ICIR EUROINVENT*. 20-21 May, 2021, Iasi, Romania.
6. GULEA, A., BĂLAN, G., ULCHINA, I., GRAUR V., ȚAPCOV V.; **Diploma de excelență**; *The 7th edition of ICIR EUROINVENT*. 20- 21 May, 2021, Iasi, Romania.
7. GULEA, A., GUDUMAC, V., ISTRATI, D., USATAIA, I., GRAUR, V., ȚAPCOV, V., ȘVEȚ, I., PANTEA V.; **Medalie de Aur**; *The 7th edition of ICIR EUROINVENT*. 20- 21 May, 2021, Iasi, Romania.
8. GULEA, A., RUSNAC, R., TSAPKOV, V., BALAN, G.; **Diplomă de Excelență, Medalie de Argint**; *The 25th edition of the International Exhibition of Inventions INVENTICA 2021*. 23 - 25 iunie 2021, Iași, România.
9. GULEA, A., GUDUMAC, V., ISTRATI, D., USATAIA, I., GRAUR, V., ȚAPCOV, V., ȘVEȚ, I., PANTEA, V., ANDRONACHE L.; **Diplomă de Excelență, Medalie de Argint**; *The 25th edition of the International Exhibition of Inventions INVENTICA 2021*, 23-25 iunie 2021, Iași, România.
10. GULEA, A., ȚAPCOV, V., CEBOTARI, D., BĂLAN, G., BURDUNIUC, O., RUDIC, V.; **Diplomă de Excelență, Medalie de Argint**; *The 25th edition of the International Exhibition of Inventions INVENTICA 2021*. 23-25 iunie 2021, Iași, România.
11. GULEA, A., ȚAPCOV, V., CEBOTARI, D., BĂLAN, G., BURDUNIUC, O., LOZAN, V., RUDIC V.; **Medalie de Aur**; *Salonul Internațional al Cercetării Științifice, Inovării și Inventicii PRO INVENT, ediția a XIX-a*. 20-22 octombrie 2021, Cluj-Napoca.
12. GULEA, A., GRAUR, V., USATAIA, I., GARBUZ, O., ȚAPCOV, V., TODERAȘ I.; **Medalie de Argint**; *Salonul Internațional al Cercetării Științifice, Inovării și Inventicii PRO INVENT, ediția a XIX-a*. 20-22 octombrie 2021, Cluj-Napoca.
13. GULEA, A., RUSNAC, R., BĂLAN, G., RUSNAC, A., NICOLENCO, N., ȚAPCOV, V.; **Medalie de Aur**; *Salonul Internațional al Cercetării Științifice, Inovării și Inventicii PRO INVENT, ediția a XIX-a*. 20-22 octombrie 2021, Cluj-Napoca.
14. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute **în proiect** în mass-media:
 - Emisiuni radio/TV de popularizare a științei
 - Articole de popularizare a științei
15. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2021 de membrii echipei proiectului
Garbuza Olga, *Noi inhibitori moleculari anorganici și organici ai proliferării celulelor de cancer, mecanisme de acțiune* / Teză de doctor, conducător științific GULEA Aurelian.

16. **Materializarea rezultatelor obținute în proiect**

Forme de materializare a rezultatelor cercetării în cadrul proiectului pot fi produse, utilaje și servicii noi, documente ale autorităților publice aprobate etc.

17. **Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2021**

➤ Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor

Gulea Aurelian / Consiliul științific specializat *ad-hoc* DH 141.01-05 / 20 ianuarie 2021 / Membru

Țapcov Victor / Consiliu științific specializat D 163.02-50 / 19 februarie 2021 / Membru

Bulimestru Ion / Consiliu științific specializat D 163.02-50 / 19 februarie 2021 / Membru

Gulea Aurelian / Consiliu științific specializat D 163.02-50 / 19 februarie 2021 / conducător științific

Gudumac Valentin / Consiliu științific specializat D 163.02-50 / 19 februarie 2021 / consultant științific

Țapcov Victor / Consiliu științific specializat D 141.01-21-14 / 2 iulie 2021 / Referent oficial

Gulea Aurelian / Consiliu științific specializat D 141.01-21-14 / 2 iulie 2021 / Membru

Lozan Vasile / Consiliu științific specializat D 141.01-21-14 / 2 iulie 2021 / Membru

Bîrcă Maria / Consiliu științific specializat D 141.01-21-14 / 2 iulie 2021 / Membru

Gudumac Valentin / Consiliu științific specializat D 167.01-21-15 / 29 iulie 2021 / Membru

Gudumac Valentin / Comisia de susținere publică / 17 februarie 2021/ referent oficial

Gudumac Valentin / Consiliu științific specializat D 321.16-21-17 / 30 iunie 2021 / Membru

Gudumac Valentin/ Ședința Comisiei de atestare a medicilor de laborator / Perioada 19 februarie 2021/ vice-președinte Comisiei

➤ Redactor / membru al colegiilor de redacție al revistelor naționale / internaționale

1. Gulea Aurelian / Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe Reale și ale Naturii / redactor-șef

2. Gulea Aurelian / Akademos / membru colegiului de redacție

3. Gulea Aurelian / Chemistry Journal of Moldova / membru colegiului de redacție

4. Lozan Vasile / Chemistry Journal of Moldova / membru colegiului de redacție

18. **Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect**

N(4)-Cyclohexyl-, hexyl- and t-butyl thiosemicarbazones of 2-formylquinoline, 2-formylpyridine and its derivatives (HL¹-HL¹²). The coordination compounds of manganese, iron, cobalt, nickel and copper were obtained on the base of thiosemicarbazones. They were studied with modern research methods. The synthesized compounds show antioxidant and antimicrobial-antifungal activity. The antiproliferative activity of 4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone 2-acetylpyridine and some coordination compounds with this pro-ligand against BxPC-3 cancer cells - pancreatic cancer, RD - embryonic rhabdomyosarcoma and normal MDCK cells were studied. The studied

isothiosemicarbazone showed selective activity against BxPC-3 cells. In most cases, the coordination compounds are more active than isothiosemicarbazone. The nature of the central atom has a strong influence on the antiproliferative activity of the complexes. The coordination compounds of copper inhibit the growth and multiplication of BxPC-3 and RD cells 16 times than isothiosemicarbazone, and have the anticancer activity of 6.3-18 and 5.3-16 times higher than doxorubicin, used in medicine. The selectivity of these copper coordination compounds to the BxPC-3 and RD cell lines is quite high, as their selectivity indices are in the range of 6.3-18 and exceed 5.3-16 times the selectivity of doxorubicin to these cancer cells.

New innovative products with the highest cytotoxic and antiproliferative activity in the brain tumors with high invasive potential were selected. The obtained results reveal that 7 compounds (CMA-18, CMC-38, CMG-55, CMD-8, CMJ-33, CMT-67, CMT-104) show high cytotoxic and antiproliferative activity, acting at much lower concentrations compared to the reference substances - doxorubicin and cisplatin. The results of the tested compounds on the viability of normal cells that divide rapidly (cells of the hematopoietic system, macrophages, rhinocytes) show that their cytotoxic activity is 10-15 times lower than that specific for tumor cells. New innovative products with the highest modulating properties of the thiol-disulfide, prooxidant-antioxidant balance in the brain tumors with high invasive potential, as well as in normal cells that divide rapidly were obtained. For the first time conducted research demonstrates the property of the tested compounds to maintain at low levels the secretion of the main growth factors - VEGF, PDGF, FGF and TGF induced by LPS by nucleated peripheral blood cells, much lower than both the initial level and comparative with the prototype level, which could improve the prevention of tumor metastasis, angiogenesis, and tumor survival, the clinical outcomes, and cancer prognosis. Inhibition of signal transduction pathways of the main mentioned growth factors may be an effective target in therapeutic intervention in various types of cancer. One of the possible mechanisms of the suppressive effect exerted by the tested compounds on growth factors could be the inhibition of NF- κ B, probably due to the epigenetic changes exerted by the studied compounds.

La etapă de raportare au fost sintetizate 12 tiosemicabazone HL¹-HL¹², N(4) substituie în poziția N(4) cu radicali cum ar fi: ciclohexil-, hexil- și terț-butil. În calitate de carbonil au servit 2-formilchinolina, 2-formilpiridina și derivații ei. În bază tiosemicabazonelor sintetizate au fost obținuți compușii coordinațivi ai manganului, fierului, cibaltului, nichelului și cuprului, care au fost studiați cu metode moderne de cercetare. Compușii sintetizați manifest activitate antioxidantă și antimicrobiană-antifungică. A fost studiată activitatea antiproliferativă a 4-alil-S-metilizotiosemicabazonului 2-acetilpiridinei și a unor compușii coordinațivi cu acest pro-ligand față de celule canceroase BxPC-3 – cancerului pancreatic, RD – rabdomiosarcom embrionar și celule normale MDCK. Izotiosemicabazona studiată a manifestat activitate selectivă împotriva celulelor BxPC-3. În majoritatea cazurilor, compușii coordinațivi sunt mai activi decât izotiosemicabazona. Natura atomului central are o influență puternică asupra activității antiproliferative a complexelor. Compușii coordinațivi ai cuprului inhibă creșterea și multiplicarea celulelor BxPC-3 și RD de 16 ori mai activ decât izotiosemicabazona, și au activitatea anticancerigenă de 6,3-18 și 5,3-16 ori mai înaltă decât doxorubicina, utilizată în medicina

în calitate de citostatic. Selectivitatea acestor compuși coordinați ai cuprului față de liniile celulare BxPC-3 și RD este destul de mare, deoarece indicii lor de selectivitate sunt în intervalul 6,3-18 și depășesc de 5,3-16 ori selectivitatea doxorubicinei față de aceste celule canceroase.

Au fost selectate noi produse inovative cu cea mai înaltă activitate citotoxică și antiproliferativă în tumori ale creierului cu potențial invaziv înalt. Rezultatele obținute relevă că 7 compuși (CMA-18, CMC-38, CMG-55, CMD-8, CMJ-33, CMT-67, CMT-104) manifestă activitate citotoxică și antiproliferativă înaltă, acționând la concentrații mult mai joase, comparativ cu substanța de referință – doxorubicina și cisplatina. Rezultatele testării compușilor luați în studiu asupra viabilității celulelor normale ce se divid rapid (celulele sistemului hematopoietic, macrofage, renocite) demonstrează că activitatea citotoxică a acestora este de 10 - 15 ori mai inferioară celei specifice pentru celulele tumorale. Au fost obținute produse inovative noi cu cele mai înalte proprietăți de modulare a echilibrului tiol-disulfidic, balanței prooxidante-antioxidante în tumori ale creierului cu potențial invaziv înalt, precum și în celulele normale ce se divid rapid. Cercetările efectuate în premieră demonstrează proprietatea CBA testați de a menține la valori scăzute secreția principalilor factori de creștere VEGF, PDGF, FGF și TGF indusă de LPS de către celulele nucleate ale sângelui periferic, mult inferioare atât în raport cu nivelul inițial, cât și față de nivelul prototipului, fapt ce ar putea preveni metastazarea tumorală, angiogeneza, și supraviețuirea tumorii, ameliora rezultatele clinice și prognosticul cancerului. Inhibarea căilor de transducție a semnalelor principalilor factori de creștere menționați poate constitui o țintă eficientă în intervenția terapeutică în diferite tipuri de cancer. Unul din mecanismele posibile ale efectului supresiv exercitat de CBA asupra factorilor de creștere ar putea fi inhibarea NF-kB, probabil, datorită modificărilor epigenetice, exercitate de CBA luați în studiu.

19. Recomandări, propuneri

Conducătorul de proiect _____ / (Gulea Aurelian)

Data: _____

LS

Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare

Cifrul proiectului: 20.80009.5007.10

Echipa USM

contractul de finanțare nr. 147/1-PS din 04.01.2021

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune 2021	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	868,6		868,6
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	208,5		208,5
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	15,0		15,0
Servicii editoriale	222910	20,0	-20,0	
Servicii de cercetări științifice contractate	222930	25,0		25,0
Servicii neatribuite altor aliniate	222990	4,0	+3,0	7,0
Materiale pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	10,2	+17,0	27,2
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizitelor de birou	336110	2,2		2,2
Total		1153,5		1153,5

Echipa USMF

contractul de finanțare nr. 147/2-PS din 04.01.2021

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune 2021	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	877,8		877,8
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	210,7		210,7
Servicii neatribuite altor aliniate	222990	40,0		40,0
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	180,1		180,1
Total		1308,6		1308,6

Conducătorul organizației _____ / (Șarov Igor)

Contabil șef _____ / (Cojocaru Liliana)

Conducătorul de proiect _____ / (Gulea Aurelian)

Data: _____

L.Ș.

Componența echipei proiectului
Cifrul proiectului 20.80009.5007.10

Echipei 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.	Gulea Aurelian	1946	Dr. hab	1	04.01.2021	
2.	Graur Vasilii	1989	Dr	1	04.01.2021	
3.	Rusnac Roman	1992	master	1	04.01.2021	
4.	Garbuz Olga	1978	master	0.5	04.01.2021	
5.	Sîrbu Angela	1971	Dr	0.5	04.01.2021	
6.	Țapcov Victor	1958	Dr	0.5	04.01.2021	
7.	Bulimestru Ion	1971	Dr	0.25	04.01.2021	
8.	Șova Sergiu	1958	Dr	0.5	04.01.2021	
9.	Cotovaia Aliona	1971	Dr	0.25	04.01.2021	
10.	Bîrcă Maria	1959	Dr	0.25	04.01.2021	
11.	Popa Nelea	1980	master	0.25	04.01.2021	
12.	Usataia Irina	1993	master	1	04.01.2021	
13.	Ulchina Ianina	1995	master	0.5	04.01.2021	
14.	Cebotari Diana	1995	master	0.5	04.01.2021	
15.	Sofroni Dumitru	1956	Dr. hab.	0.25	04.01.2021	
16.	Sofroni Larisa	1962	Dr. hab.	0.25	04.01.2021	
17.	Lozan Vasile	1957	Dr	0.5	04.01.2021	
18.	Barba Alic	1958	Dr	0.25	04.01.2021	
19.	Railean Nadejda	1975	-	0.25	04.01.2021	
20.	Ciumacov Iurii	1952	Dr	0.25	04.01.2021	
21.	Gudumac Valentin	1941	Dr. hab	0.5	04.01.2021	
22.	Răvneac Victor	1950	Dr. hab	0.25	04.01.2021	
23.	Matcovschi Valeriu	1958	Dr. hab	0.5	04.01.2021	
24.	Gindă Sergiu	1948	Dr. hab	0.25	04.01.2021	
25.	Lîsîi Dan	1974	Dr	0.25	04.01.2021	
26.	Sardari Veronica	1973	Dr	1	02.01.2021	
27.	Andronache Lilia	1968	Dr	1	02.01.2021	
28.	Smeșnoi Valentina	1975	Dr	0.25	02.01.2021	
29.	Mihalciuc Olga	1978	Dr	1	02.01.2021	
30.	Șveț Inna	1976	-	1	02.01.2021	
31.	Pantea Valeriana	1973	-	1	02.01.2021	
32.	Cotelea Veronica	1986	-	0.25	02.01.2021	
33.	Nicolau Eugeniu	1985	-	0.25	02.01.2021	
34.	Fulga Ala	1977	-	0.5	02.01.2021	
35.	Gamaniuc Marina	1981	-	0.5	02.01.2021	
36.	Dorosenco Stanislav	1986	-	0.25	02.01.2021	
37.	Poușoi Cristina	1988	-	0.5	02.01.2021	
38.	Burac Mihaela	1988	-	0.5	02.01.2021	
39.	Lazăr Cornelia	1985	-	-	-	
40.	Vameș Andrei	1990	-	0.5	02.01.2021	

41.	Andronic Luminița	1989	-	0.5	02.01.2021	
42.	Rusu Mariana	1993	-	0.5	02.01.2021	

Pondereea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	33,3%
--	-------

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021					
Nr.	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
-					

Pondereea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	30,95
---	-------

Conducătorul organizației _____ / (Șarov Igor)

Contabil șef _____ / (Cojocaru Liliana)

Conducătorul de proiect _____ / (Gulea Aurelian)

Data: _____

L.Ș.