

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE

TEZĂ DE ABILITARE

CANDIDAT:
Conferențiar Univ. Dr. Farm. Zbârcea Cristina Elena
UMF Carol Davila București

2025

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE**

**„Screening farmacotoxicologic non-clinic pentru
identificarea de noi agenți terapeutici și implicații
practice în activitatea de Farmacie clinică”**

CANDIDAT:
Conferențiar Univ. Dr. Farm. Zbârcea Cristina Elena
UMF Carol Davila București

Rezumatul tezei de abilitare

Teza de abilitare intitulată „Screening farmacotoxicologic non-clinic pentru identificarea de noi agenți terapeutici și implicații practice în activitatea de Farmacie clinică” sintetizează principalele realizări științifice, academice și profesionale obținute după acordarea titlului de doctor în științe. Lucrarea se bazează pe publicațiile elaborate și prezentate în perioada 2012–2025 și este structurată în patru secțiuni principale: realizări științifice, activitate didactică, activitate profesională și planul de dezvoltare profesională.

Prima direcție de cercetare vizează tratamentul durerii neuropate de diferite etiologii, arie neacoperită farmacoterapeutic, datorită complexității mecanismelor implicate în patogenia bolii. Cercetările din acest domeniu au avut la bază utilizarea a trei modele farmacologice experimentale: neuropatia indusă de citostatice (paclitaxel și vincristină), neuropatia diabetică indusă prin administrarea aloxanului și neuropatia indusă prin ligaturarea nervului spinal (SNL).

În acest scop, pe modelul de neuropatie indusă de paclitaxel și vincristină am studiat substanțe care nu au indicație terapeutică aprobată pentru această patologie indusă iatrogen: analgezice cu mecanism mixt, opioid și adrenergic, tramadol; antagoniști pe receptorii NMDA, dextrometorfan, memantina, tianeptina; inhibitori ai recaptării monoaminelor pe căile descendente ale durerii, nefopam; anxiolitice etifoxina; antiepileptice: gabapentin și acid valproic; dar și medicamente cu mecanism neuroprotector antioxidant: acid alfa lipoic, nimodipina. Am cercetat și potențialul terapeutic al unor extracte vegetale din: *Panax notoginseng* (Burkill) FH. Chen ex C. Y. Wu & K. M. Feng., *Glycyrrhiza glabra* L și tărațe de cereale, *Morus alba*, *Angelica archangelica*.

Pentru neuropatia diabetică am studiat efectele asocierii dintre sildenafil și metformin, la șoareci și șobolani la care s-a indus diabet cu aloxan.

De asemenea, am investigat consecința inactivării (silențierii) Iba-1, efect asociat cu reducere sensibilizării neuronilor DRG și implicit durerea indusă durerea indusă experimental prin SNL.

A doua direcție de cercetare, a vizat, cercetările farmacologice psihofarmacologie, axate pe crearea și validarea unui model animal de depresie indusă cu rezerpină și validarea acestuia după administrarea de clomipramină. Asocierea a două asociații în doze fixe a două medicamente utilizate în depresie și în boala Parkinson, a fost testată în experiment non-clinic. Capitolul include și evaluarea efectelor sedativ-anxiolitice și antidepresive a unor compuși nou sintetizați, derivați de acil-oximine. Plecând de la rolul sistemului renină-angiotensină (SRAA)

în apariția hipertensiunii arteriale și a tulburărilor psihice cantitative, am evaluat efectul anxiolitic și antidepresiv pentru blocații receptorilor angiotensinei II (candesartan) și pentru inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (captopril și ramipril prin copararea lor cu scopolamina, medicament care induce amnezie.

Cercetările privind efectul tratamentului cu venlafaxina și risperidonă au îmbunătățit semnificativ performanța motorie și sensibilitatea la stimuli rece, ameliorând activitatea superoxid dismutazei, după inducerea demielinizării neuronale induse de administrarea cuprizonei.

A treia direcție de cercetare a vizat determinarea acțiunilor vasculare și metabolice ale unor noi derivați de β -feniletilamine asupra selectivității receptorilor adrenergici, axându-mă pe influențarea vaselor de sânge și pe metabolismul lipidic.

De asemenea am determinat studii de toxicitate acută pentru principii active extrase din diferite produse vegetale sau pentru substanțe nou sintetizate. Pentru determinarea acestui parametru am utilizat teste *in silico* (analiza QUSAR) și teste alternative cu organisme model precum *Triticum aestivum*, *Artemia salina* și *Daphnia magna* care au devenit o strategie esențială în evaluarea toxicității și a potențialului biologic al extractelor vegetale. Testele de toxicitate *in vivo* au fost efectuate în conformitate cu ghidurile OECD, care subliniază importanța reducerii animalelor de laborator în cercetarea non-clinică.

Ultima direcție de cercetare a vizat consumul de antibiotice și chimioterapice antibacteriene (exprimate prin doza zilnică definită), dar și barierele în calea aderenței pacienților hipertensivi din România, cu scopul realizării unei comunicări mai eficiente între farmacist și pacient.

Rezultatele cercetărilor au fost diseminate prin articole publicate în extenso în reviste indexate ISI și BDI, precum și prin prezentări la manifestări științifice din domeniul farmaceutic. Până în prezent, am publicat 36 de articole indexate ISI (dintre care 30 cu factor de impact), 13 în calitate de autor principal, și 22 articole în reviste indexate BDI. Am realizat 77 de studii publicate în rezumat, dintre care 1 în reviste cotate ISI cu factor de impact, 3 în reviste cotate ISI fără factor de impact și 73 în volumele unor manifestări științifice cu ISBN/ISSN. Rezultatele au fost valorificate și prin activitate de brevetare, astfel că în prezent dețin 2 brevete naționale acordate de OSIM.

Impactul cercetării este reflectat de un număr total de 319 citări și un indice Hirsch (h-index) de 11, conform Clarivate – Web of Science.

Începând cu luna februarie 2005, am ocupat funcția de preparator universitar în cadrul Disciplinei de Farmacologie și Farmacie clinică, parcurgând ulterior etapele firești ale carierei academice: asistent universitar (2007), șef de lucrări (2013) și conferențiar universitar (2017). Activitatea didactică a constat în susținerea cursurilor și lucrărilor practice, elaborarea de materiale didactice și coordonarea studenților în realizarea lucrărilor de licență și dizertație.

Capitolul al treilea rezumă activitatea profesională, cuprinzând etapele formării profesionale, cursurile postuniversitare urmate, participarea la manifestările științifice – inclusiv în calitate de lector invitat – și implicarea în comisiile de examinare pentru farmacist specialist, farmacist primar și posturi clinice în spitale.

Ultimul capitol prezintă planul de dezvoltare profesională, axat pe consolidarea carierei didactice și extinderea activităților de cercetare. Direcțiile strategice stabilite în cadrul UMF „Carol Davila” includ:

- îmbunătățirea continuă a procesului didactic și a metodelor de evaluare, corelate cu cerințele planului de învățământ, alături de implicarea activă în coordonarea studenților în proiecte de cercetare și lucrări de absolvire;
- atragerea de fonduri prin participarea la competiții de proiecte naționale și internaționale;
- coordonarea doctoranzilor, în vederea formării unei noi generații de cercetători;
- creșterea vizibilității instituționale prin publicarea în reviste științifice Q1 și Q2, participarea la manifestări științifice de profil și activitatea de inovare concretizată în depunerea de cereri de brevet.

Abstract of the Habilitation Thesis

The habilitation thesis entitled "*Non-clinical Pharmacotoxicological Screening for the Identification of New Therapeutic Agents and Practical Implications in Clinical Pharmacy Activities*" synthesizes the main scientific, academic, and professional achievements obtained after I obtained the title of PhD in Pharmaceutical Sciences. The thesis is based on results that have been published between 2012 and 2025 and is structured into four main sections: scientific achievements, teaching activity, professional development, and the future academic career development plan.

The first research direction focuses on the treatment of neuropathic pain of various etiologies a domain insufficiently addressed by current therapies due to the intricate and multifactorial mechanisms underlying its pathogenesis. Research in this field employed three experimental pharmacological models: chemotherapy-induced neuropathy (with paclitaxel and vincristine), diabetic neuropathy induced by alloxan administration, and spinal nerve ligation (SNL)-induced neuropathy.

In the chemotherapy-induced neuropathy models, I investigated substances that are not currently approved for this specific iatrogenic condition, including: mixed-mechanism analgesics: tramadol (opioid and adrenergic action); NMDA receptor antagonists: dextromethorphan, memantine, tianeptine; monoamine reuptake inhibitors acting on descending pain pathways: nefopam; anxiolytics: etifoxine; antiepileptics: gabapentin, valproic acid; neuroprotective antioxidants: alpha-lipoic acid, nimodipine. Additionally, I studied the therapeutic potential of plant extracts from *Panax notoginseng* (Burkill) FH. Chen ex C. Y. Wu & K. M. Feng., *Glycyrrhiza glabra* L and cereal bran, *Morus alba*, *Angelica archangelica*.

In diabetic neuropathy, I investigated the effects of co-administering sildenafil and metformin in mice and rats with alloxan-induced diabetes.

Furthermore, I explored the impact of Iba1 gene silencing, which was associated with reduced sensitization of DRG neurons and consequently, a reduction in pain behavior in the SNL model.

The second research direction focused on psychopharmacology, specifically on the creation and validation of a reserpine-induced depression model and its pharmacological reversal using clomipramine. Fixed-dose combinations of two drugs commonly used in depression and Parkinson's disease were tested in non-clinical studies. This chapter also includes assessments of the sedative-anxiolytic and antidepressant effects of newly synthesized acyl-oxime derivatives. Considering the involvement of the renin-angiotensin system (RAS) in

the pathophysiology of both hypertension and psychiatric disorders, I evaluated the anxiolytic and antidepressant potential of: Angiotensin II receptor blockers (candesartan) and ACE inhibitors (captopril and ramipril). These were compared with scopolamine, a substance known to induce amnesia.

Research on venlafaxine and risperidone treatment showed significant improvements in motor performance and cold sensitivity, alongside enhanced superoxide dismutase activity, in a cuprizone-induced demyelination model.

The third research direction involved investigating the vascular and metabolic effects of newly synthesized β -phenylethylamine derivatives, focusing on adrenergic receptor selectivity, vascular reactivity, and lipid metabolism.

I also performed acute toxicity studies on active ingredients extracted from various plant extracts and newly synthesized compounds. For these purposes, I used both: *in silico* methods (e.g., QSAR analysis), and alternative biological models such as *Triticum aestivum*, *Artemia salina*, and *Daphnia magna*, which have become essential tools for assessing the toxicity and biological potential of plant extracts. *In vivo* toxicity testing was conducted in accordance with OECD guidelines, which emphasize the ethical reduction of laboratory animal use in non-clinical research.

The fourth research direction addressed the use of antibiotics and antibacterial chemotherapeutics (expressed in defined daily doses), as well as the barriers to adherence among hypertensive patients in Romania, with the aim of improving pharmacist–patient communication.

The results of these research projects were disseminated through full-text publications in ISI and BDI-indexed journals, as well as presentations at national and international scientific events in the pharmaceutical field. To date, I have published: 36 ISI-indexed articles (30 with IF), 13 as first author, 22 articles in BDI-indexed journals, and 77 abstract publications, including 1 in an ISI journal with IF, 3 in ISI-indexed journals without IF, and 73 in conference proceedings with ISBN/ISSN identifiers. Research outcomes have also led to two national patents granted by OSIM.

The impact of the research is demonstrated by a total of 319 citations and an H-index of 11, according to Clarivate – Web of Science.

Since February 2005, I have held academic positions within the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, advancing through the ranks: university teaching assistant (2007), Lecturer (2013), and Associate Professor (2017). My teaching activity has

included delivering lectures and practical classes, developing educational resources, and supervising students in the preparation of their Bachelor's and Master's theses.

The third chapter summarizes my professional activity, covering key milestones in academic training, postgraduate courses attended, participation in scientific events (including as invited speaker), and involvement in examination boards for clinical pharmacist positions and professional certification (specialist and senior pharmacist).

The final chapter outlines my professional development plan, focused on advancing the teaching career and expanding research activity. The strategic directions set by "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy" include:

- continuous improvement of teaching and assessment methods aligned with curricular requirements, and active involvement in student mentoring for research projects and graduation theses;
- obtaining research funding through participation in national and international competitive grant calls;
- supervising doctoral candidates to cultivate a new generation of researchers;
- increasing institutional visibility through publication in Q1 and Q2 scientific journals, participation in professional scientific events, and innovation activity culminating in patent applications.