

REZUMATUL TEZEI

Cercetarea farmacologică fundamentală este esențială pentru evaluarea eficacității și siguranței medicamentelor, fie ele inovative sau deja cunoscute, pentru aceasta din urmă incluzând descoperirea de noi valențe biologice. Avantajul studiilor preclinice derivă din faptul că experimentele pot fi repetate în cazul în care sunt necesare reevaluări ale protocolului experimental, pot utiliza un număr suficient de animale pentru ca rezultatele să prezinte putere statistică, respectiv, permit recoltarea de probe de țesut biologic pentru evaluare histopatologică sau imunohistochimică. Un alt aspect important în cercetarea farmacologică este găsirea și standardizarea unor metode analitice pentru determinarea substanțelor active sau a metabolizilor în diferite probe biologice, precum și a unor markeri biochimici necesari evaluării profilului de siguranță al substanțelor.

Cercetarea realizată este sistematizată în prezenta teză de abilitare pe trei direcții de cercetare:

Partea I - Cercetare farmacologică fundamentală

I.1 Modele animale pentru evaluarea eficacității și siguranței farmacoterapiei.

Înțelegerea în amănunt a impactului și a interacțiunilor complexe dintre medicamente și sistemele vii este crucială, scopul final fiind testarea medicamentului în studii clinice, pe subiecți umani, aceste studii fiind aprobate doar pentru substanțele la care este creionat cât mai în detaliu profilul farmacologic.

În prezenta lucrare sunt prezentate trei modele animale care au fost utilizate în studii de eficacitate terapeutică, atât pentru substanțe farmacologic active, cât și pentru extracte fitoterapeutice, mai exact:

1. Model animal de dopaj androgenic, utilizat pentru evaluarea beneficiului utilizării inhibitorilor de aromatază ca terapie complementară în timpul utilizării steroizilor anabolizanți. În cadrul studiului au fost urmărite consecințele utilizării terapiei combinate (testosteron și letrozol) asupra integrității axului hipotalamo-hipofizo-testicular, asupra caracteristicilor spermei, precum și asupra comportamentului prospectiv și copulativ.

2. Model animal de pseudoparkinsonism iatrogen, indus prin administrare de haloperidol. Modelul a fost utilizat pentru evaluarea potențialului metforminei de a reduce intensitatea efectele secundare extrapiramidale induse de antipsihoticele cu afinitate crescută pentru receptorii dopaminergici D₂.

3. Model animal de diabet zaharat de tip 1, indus prin administrare de streptozotocină, utilizat pentru evaluarea efectelor terapeutice ale unor extracte fitoterapeutice. Modelul a fost utilizat pentru evaluarea modului în care extractele de afin (*Vaccinium mytilus*) modifică anumiți parametri biochimici și influențează evoluția complicațiilor la indivizi cu diabet zaharat de tip 1.

Același model animal a fost folosit pentru a testa influența extractelor de *Tribullus terrestris*, asupra parametrilor biochimici și complicațiilor vasculare (disfuncție erectilă) din diabet.

1.2 Studii preclinice de siguranță farmacologică

Studiile de siguranță medicamentoasă au ca scop verificarea unor supoziții referitoare la potențialul toxic al unui medicament la specia umană sau la animalele de experiență. Chiar dacă aceste teste sunt efectuate încă din primele etape ale protocolului de testare a unui nou medicament, este posibil ca anumite efecte toxice să nu poată fi identificate decât în studii ulterioare.

Întrucât siguranța antipsihoticelor este încă incomplet elucidată, în literatura de specialitate existând controverse legate de profilul farmacotoxicologic al substanțelor ca urmare a afinității diferite pentru mai multe subtipuri receptoriale, în prezenta lucrare sunt prezentate studii referitoare la profilul de siguranță al olanzapinei, risperidonei și amisulpridei. Experimentele s-au axat pe stabilirea modului în care acestea influențează greutatea corporală, diferiți parametri biochimici (glicemie, ALT, AST, colesterol total, trigliceride, după caz), respectiv modul în care afectează integritatea morfologică a organelor de interes (țesut adipos, ficat, după caz).

1.3 Metode analitice de cuantificare a substanțelor active/ metaboliților activi din probe biologice

Metodele analitice sunt esențiale pentru determinarea cu exactitate a concentrației substanței active sau a metaboliților în diverse probe biologice. Acest lucru este necesar atât pentru stabilirea profilului farmacocinetic al substanței, cât și pentru evaluarea corectă a efectelor terapeutice și/ sau toxice în directă corelație cu concentrația substanței active la nivel de țesut sau organ.

În cadrul prezentei lucrări sunt prezentate două metode analitice dezvoltate cu scopul de a fi utilizate în studii de eficacitate și siguranță, mai exact metode de cuantificare cantitativă a testosteronei/ dihidrotestosteronei, respectiv a amiodaronei/ desetilamiodaronei.

Partea a II-a - Stresul oxidativ, între beneficiu și risc

Stresul oxidativ este definit ca un dezechilibru între producția de specii reactive (de oxigen și de azot) și capacitatea sistemelor de protecție extracelulare și intracelulare de a le neutraliza. Substanțele cu tropism asupra sistemului nervos central, precum cafeina sau canabidiolul, sunt propuse a avea efecte benefice în bolile neurodegenerative datorită potențialului lor antioxidant. În această secțiune sunt analizate posibilele mecanisme prin care acestea ar putea influența favorabil evoluția patologiilor neurodegenerative și sunt prezentate metodele analitice dezvoltate cu scopul de a cuantifica statusul oxidativ (metoda de determinare a

malondialdehidei, respectiv metoda de evaluare a raportului glutation redus/ glutation oxidat) din probe biologice.

Partea a III-a - Terapia medicamentoasă din perspectiva prescriptorului și a utilizatorului

În vederea stabilirii unor măsuri de prevenție a utilizării nejustificate a unor preparate farmaceutice este necesară evaluarea percepției pacienților asupra acestora. Acest lucru poate fi făcut cu ajutorul chestionarelor, în funcție de răspunsuri putând mai apoi fi stabilită necesitatea implementării unor campanii de informare asupra beneficiilor/ riscurilor utilizării anumitor clase medicamentoase. Studiile bazate pe chestionar pot fi utilizate inclusiv pentru evaluarea eficacității terapiei.

Studiile de tip chestionar din prezenta teză au urmărit evaluarea următoarelor aspecte:

1. Atitudinea tinerelor cu privire la utilizarea contracepției hormonale în funcție apartenența religioasă și gradul de cunoștințe referitoare la profilul lor de siguranță.
2. Eficacitatea tratamentului antidepresiv în combaterea manifestărilor somatice și psihice asociate unor situații stresante precum pandemia de COVID-19.
3. Managementul infecțiilor tractului respirator superior din perspectiva părinților/ tutorilor legali.

