https://doi.org/10.52673/18570461.26.1-80.09
CZU: 616.61-007-053.1-092

ROLUL PATOGENETIC AL DISPLAZIEI ȚESUTULUI CONJUNCTIV NEDIFERENȚIAT ÎN NEFROPATIILE CONGENITALE LA COPII

Victor ROLLER
E-mail: victor.roller@usmf.md
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3003-6886
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”,
IMSP Institutul Mamei și Copilului

© 2026. Drepturile de autor aparțin autorului. Licență: CC BY 4.0.

THE PATHOGENETIC ROLE OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CONGENITAL NEPHROPATHIES IN CHILDREN

Summary. Congenital anomalies of the connective tissue represent one of the most common congenital malformations of the urinary system encountered in the pediatric population. At the same time, one of the main pathogenetic factors of renal function impairment in congenital nephropathies is hypoxia, at the same time, hypoxia is considered one of the basic factors affecting connective tissue metabolism, thereby creating a vicious circle. Therefore, in order to facilitate diagnosis, staging, long-term follow-up and prevention of complications, in-depth studies are required on the evaluation of certain biomarkers related to the pathophysiology of connective tissue. The article represents a complex retrospective and prospective analysis of a group consisting of 100 patients who underwent surgical treatment for reno-urinary malformations during the period 2013–2025. The prospective analysis of medical records was performed in 35 patients with congenital hydronephrosis, in 45 – with vesicoureteral reflux and in 20 – with megaureterohydronephrosis. The evaluation of PCE(BChE) levels, as well as other biomarkers such as total protein, and the functionality of serum N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), can provide valuable information about the prognosis of patients in various clinical situations and could improve prognostic accuracy and the establishment of new effective pathogenetic treatment approaches in children with vesicoureteral reflux (VUR) and congenital developmental anomalies associated with connective tissue dysplasia. Further in-depth studies are necessary, aimed at reducing the incidence of connective tissue dysplasia in congenital nephropathies in children.

Keywords: biomarkers, children, dysplasia, connective tissue.

Rezumat. Anomaliile congenitale ale țesutului conjunctiv reprezintă una dintre cele mai frecvente malformații congenitale ale sistemului urinar întâlnit în populația pediatrică. În același timp, unul dintre principalii factori patogenetici ai afectării funcției renale în nefropatiile congenitale este hipoxia, totodată, hipoxia este considerată unul dintre factorii de bază care afectează metabolismul țesutului conjunctiv, ceea ce creează un cerc vicios. De aceea, pentru a facilita diagnosticul, stadializarea, urmărirea pe termen lung și prevenirea complicațiilor, sunt necesare studii aprofundate privind evaluarea unor biomarkeri legați de fiziopatologia țesutului conjunctiv. Lucrarea reprezintă o analiză complexă retrospectivă și prospectivă a unui lot, constituit din 100 de pacienți rezolvați chirurgical cu malformații reno-urinare în perioada 2013–2025. Analiza prospectivă a fișelor de observații a fost efectuată la 35 de pacienți cu hidronefroză congenitală, la 45 – cu reflux vezico-ureteral și la 20 – cu megaureterohidronefroză. Evaluarea nivelurilor de PCE(BChE), dar și a altor biomarkeri, cum ar fi proteinele totale, analiza funcționalității N-acetil-beta-D-glucozaminidazei (NAG) serice, pot oferi informații valoroase despre prognosticul pacienților în diverse situații clinice și poate contribui la îmbunătățirea acurateței prognostice și la instituirea unor formule noi de tratament patogenetic eficient la copiii cu reflux vezicoureteral (RVU) și anomalii congenitale de dezvoltare, pe fondul displaziei țesutului conjunctiv. Sunt necesare studii aprofundate orientate spre reducerea incidenței displaziei țesutului conjunctiv în nefropatiile congenitale la copii.

Cuvinte-cheie: biomarkeri, copii, displazie, țesut conjunctiv.

INTRODUCERE

Una dintre cele mai frecvente malformații congenitale ale sistemului urinar la copiii mici este refluxul vezicoureteral (RVU), întâlnit la 1,0-2,0% din populația pediatrică. Frecvența sa la copiii cu infecții ale sistemului urinar atinge 70,0%, fiind cauzată de o tulburare a mecanismului de închidere a segmentului vezicoureteral al tractului urinar, în urma căreia o anumită cantitate de urină transportată prin ureter către vezica urinară se întoarce constant sau periodic în tractul urinar superior în direcția rinichilor [1].

După cum se știe, o particularitate a copiilor mici este plasticitatea înaltă a sistemului urinar, care, prin diagnosticarea precoce și corectarea la timp a defectului, ar putea contribui la prevenirea dezvoltării și progresiei consecințelor ireversibile [2]. Comparativ cu bolile țesutului conjunctiv, care se bazează pe defecte genetice primare, congenitale, familiale, displazia nediferențiată a țesutului conjunctiv se caracterizează prin geneză multifactorială și polimorfism pronunțat al manifestărilor clinice [3]. Defectele genetice în sinteza colagenului se caracterizează prin scăderea numărului de legături transversale ale acestuia și prin creșterea fracțiunilor solubile, ce conțin hidroxiprolină (HP).

HP este considerată principalul marker biochimic al displaziei țesutului conjunctiv nediferențiat [4]. În același timp, unul dintre principalii factori patogenetici ai afectării funcției renale în nefropatiile congenitale este hipoxia, cauzată atât de tulburări hemodinamice, cât și de tulburări ale respirației tisulare; totodată, hipoxia este considerată unul dintre factorii de bază care afectează metabolismul țesutului conjunctiv [5; 6].

Pe de altă parte, astăzi există tot mai multe dovezi în literatura de specialitate conform cărora microanomaliile organelor interne sunt nu numai cauze ale formării malformațiilor congenitale, dar și rezultatul displaziei țesutului conjunctiv [7].

Microanomaliile (abateri structurale/funcționale minore) organelor interne provin adesea din displazia țesutului conjunctiv (Connective Tissue Dysplasia – CTD) subiacentă, care cauzează slăbiciunea țesuturilor, iar aceleași anomalii pot predispune la formarea sau agravarea malformațiilor congenitale, creând o legătură complexă în care CTD este atât o cauză principală, cât și o afecțiune rezultată, care afectează structura și funcția organelor [7].

Pentru a facilita diagnosticul, stadializarea, urmărirea pe termen lung și prevenirea complicațiilor, sunt necesare studii aprofundate privind evaluarea unor biomarkeri legați de fiziopatologia RVU și RN.

Scopul studiului constă în evidențierea rolului patogenetic al identificării unor biomarkeri timpurii ai displaziei țesutului conjunctiv în nefropatiile congenitale la copii, la etapele clinico-evolutive ale patologiei, care ar putea fi utilizați în diagnosticul și stadializarea RVU și pentru a îmbunătăți rezultatele clinice la acești pacienți. La etapa actuală, modernizarea sistemului de sănătate a condus la noi abordări, acestea fiind bazate pe analiza detaliată a informațiilor genetice, comportamentale și de mediu ale pacienților (în special, secvențierea ADN-ului, proteomica, transcriptomica și analiza microbiomului), pentru a oferi soluții medicale mai eficiente și mai bine țintite [8; 9]. Cu toate acestea, literatura științifică și comunitatea medicală au opinii diferite cu privire la scopurile, domeniul de aplicare și obiectivele acestor abordări în domeniul sănătății și la rolul diagnosticului de laborator în cadrul acestora. Acest lucru se aplică, în primul rând, medicinei de precizie, percepută ca un termen mai modern pentru medicina personalizată, predictivă, preventivă, participativă, de precizie, mobilă și digitală [8-10].

MATERIALE ȘI METODE

A fost efectuat un studiu analitic de tip caz-control, desfășurat în perioada 2013–2025, în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki a Asociației Medicale Mondiale (AMM) – Principii etice pentru cercetarea medicală care implică subiecți umani (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects). Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu" (Proces-verbal nr. 40 din 23.04.2013). Pacienții au fost incluși în studiu în conformitate cu acordul informat semnat de părinți sau tutore, respectând confidențialitatea asupra datelor cu caracter medical.

Cercetările au fost realizate în cadrul Secției de urologie a Centrului Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică acad. „Natalia Gheorghiu", Laboratorului de Infecții Chirurgicale la Copii al USMF „Nicolae Testemițanu" și al IMSP Institutul Mamei și Copilului. În studiu au fost recrutați pacienți cu RVU, internați pentru intervenție chirurgicală programată.

Datele obținute au fost prelucrate prin utilizarea statisticilor descriptive (media, mediana, abaterea standard, eroarea standard a mediei, abaterea intercuartilică (valoarea minimă și maximă). Extremele au fost identificate prin estimarea scorurilor „z". Estimarea mărimii efectului s-a realizat prin evaluarea semnificației statistice. Valoarea $p < 0,05$, obținută la

compararea materialului cifric din lotul de studiu cu cel din lotul martor a fost considerată drept diferență statistic semnificativă. Rezultatele obținute au fost prezentate ca media ± devierea standard (M±SD), precum și mediana și abaterea intercuartilică. Reprezentarea grafică a datelor a fost efectuată prin construirea graficelor *boxplot*. În scopul evidențierii diferențelor între loturi, au fost aplicate testele *post-hoc* pentru comparații multiple: Tukey după One-Way Anova și Games-Howell după Welch's Anova. Pragul de semnificație stabilit a fost $p < 0,05$.

Rezultate. Datele prezentate în Tabelul 1 și în Figurile 1 și 2 reflectă reducerea semnificativă a nivelului proteine totale (PT) serice, precum și a nivelului PCE (cunoscută și sub denumirea de butirilcolinesterază – BChE) la pacienții cu RVU și anomalii congenitale de dezvoltare, supuși unei formule noi de tratament metabolic, antihipoxic și membranostabilizator, ale cărei efecte s-au dovedit a fi superioare comparativ cu cele observate la copiii care au primit doar tratament protocolar. Pe de altă parte, cercetările efectuate demonstrează modificări de orientare opusă ale activității NAG serice la pacienții cu reflux vezicoureteral, manifestate prin creșterea nivelului acestui indice la etapele de tratament, mai ales după 1, 2, 3, 8 și 12 luni de tratament (Tabelul 1, Figura 3).

Tabelul 1

Modificările unor indici serici (PCE, NAG, PT) la copiii cu reflux vezicoureteral (RVU) la etapele de urmărire a eficienței tratamentului aplicat

Loturi de cercetare	PCE, µM/s.L	NAG, nM/s.L	PT, g/l
Control (martor)	186,19 ± 8,92 188,94; IQR 65,83 (148,69; 214,52) (100%)	98,16 ± 5,06 95,64; IQR 28,52 (83,70;112,21) (100%)	62,24 ± 2,01 61,34; IQR 16,77 (54,52; 71,29) (100%)
RVU A	62,38 ± 5,34*** 62,63; IQR 24,25 (43.33; 67.58) (33%) p1= 0,001	200,5 ± 34,07*** 160,43; IQR 128,12 (101,44;229,56) (204%)	53,58 ± 0,70 53,39; IQR 5,00 (51,29; 56,29) (86%)
RVU B	49,49 ± 2,93*** 47,86; IQR 18,21 (39,97; 58,18) (25%) p1= 0,000; p2=0,17	165,3± 18,93*** 137,21; IQR 112,44 (109,10; 221,54) (168%)	56,14 ± 2,56 53,26; IQR 7,23 (49,80; 57,02) (90%)
RVU C	54,68 ± 6,29*** 43,64; IQR 18,29 (37,39; 55,67) (23%) p1 = 0,000 p2 = 1,00	144,98 ± 20,83* 122,67; IQR 69,38 (81,29; 150,67) (148%) p1 = 0,01 p2 = 1,00	51,79 ± 0,81 51,54; IQR 5,83 (48,68; 54,51) (83%)
RVU D	61,25 ± 5,80*** 48,27; IQR 34,21 (42,43; 76,64) (26%) p1= 0,000; p2 = 1,00	146,08 ± 29,29* 110,20; IQR 95,041 (79,92; 174,93) (149%) p1 = 0,01 p2 = 1,00	54,38 ± 1,82 52,89; IQR 8,24 (48,88; 57,12) (87%)
RVU E	52,18 ± 3,70*** 48,11; IQR 27,44 (36,94; 64,38) (25%) p1 = 0,000; p2 = 1,00	124,66 ± 17,59 84,92; IQR112,27 (6,30;178,56) (127%)	51,28 ± 1,27 49,08; IQR 7,13 (47,63; 54,75) (82%)
RVU F	56,79 ± 4,98*** 48,41; IQR 11,56 (43,82; 55,38) (26%) p1 = 0,003; p2 = 1,00	126,46 ± 11,02 118,06; IQR 78,63 (97,01;175,64) (129%)	56,14 ± 0,94 55,86; IQR 4,69 (53,54; 58,23) (90%)
RVU G	58,84 ± 4,53*** 51,66; IQR 23,50 (44,41; 67,91) (27%) p1 = 0,003; p2 = 1,00	143,82 ± 14,23* 130,64; IQR 93,84 (92,14; 185,98) (147%) p1= 0,05; p2 = 1,00	53,97 ± 0,85 53,95; IQR 4,42 (51,79; 56,21) (87%)

RVU H	59,2 ± 5,32*** 48,49; IQR 30,47 (43,82; 55,38) (26%) (43,47; 73,94) p1 = 0,003; p2 = 1,00	148,6 ± 14,04** 152,94; IQR 58,60 (100,01; 158,61) (151%) ; p1 = 0,01; p2=1,00	55,19 ± 0,69 55,26; IQR 4,42 (53,68; 58,10) (89%)

Notă: **RVU** – refluxul vezicoureteral; **etapa A** – după 1 lună de tratament; **etapa B** – după 2 luni de tratament; **etapa C** – după 3 luni de tratament; **etapa D** – după 4 luni de tratament; **etapa E** – după 5 luni de tratament; **etapa F** – după 6 luni de tratament; **etapa G** – după 8 luni de tratament; **etapa H** – după 10 luni de tratament.
Veridicitatea statistică față de lotul martor: *– p < 0,05; **– p < 0,01; *** – p < 0,001.

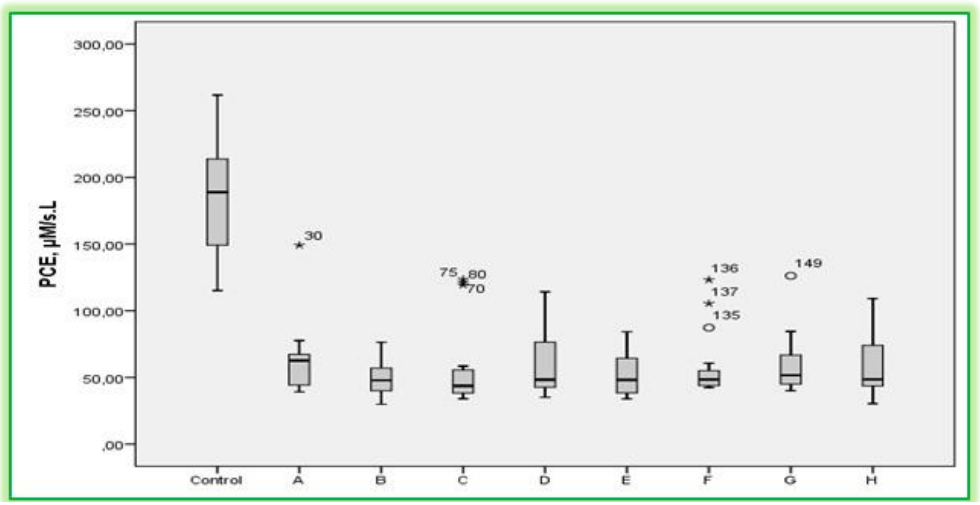


Figura 1. Tendințele distribuției funcționalității PCE (µM/s/L) la pacienții cu reflux vezico-ureteral.
Notă: **etapa A** – după 1 lună de tratament; **etapa B** – după 2 luni de tratament; **etapa C** – după 3 luni de tratament; **etapa D** – după 4 luni de tratament; **etapa E** – după 5 luni de tratament; **etapa F** – după 6 luni de tratament; **etapa G** – după 8 luni de tratament; **etapa H** – după 10 luni de tratament.

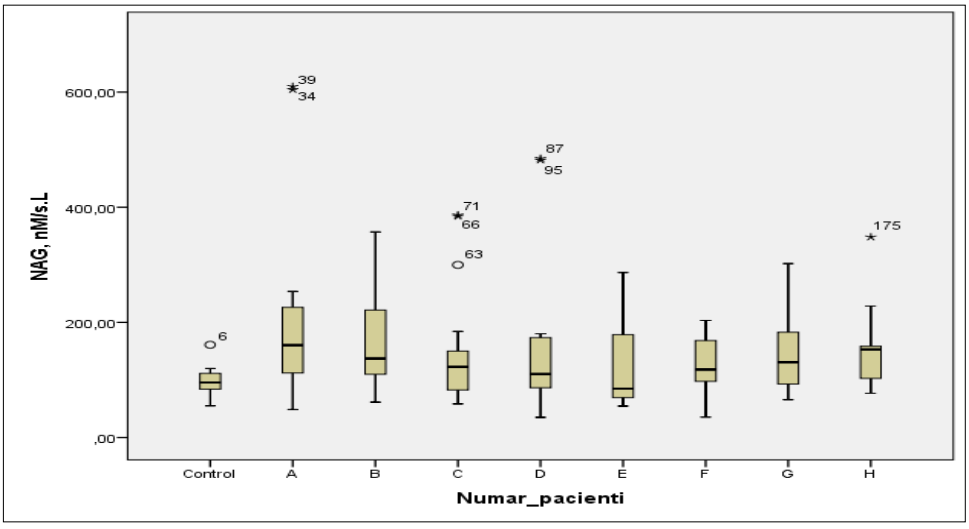


Figura 2. Tendințele distribuției funcționalității NAG (nM/s/L) la pacienții cu reflux vezicoureteral.

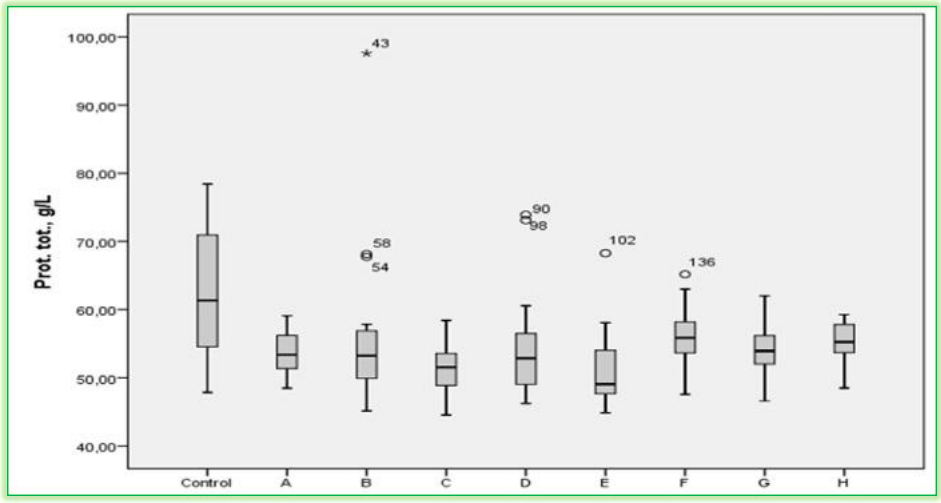


Figura 3. Tendinţele distribuţiei nivelului proteinei totale serice (g/L) la pacienţii cu reflux vezico-ureteral.

DISCUŢII

Rezultatele cercetărilor obţinute demonstrează reducerea semnificativă a nivelului PCE (BChE) la pacienţii cu reflux vezicoureteral. De notat că această enzimă acţionează ca prima linie de apărare împotriva anumitor compuşi toxici, metabolizând substanţe precum esteri de colină, succinilcolină şi unele pesticide organofosforice înainte ca acestea să ajungă la ţesuturile vitale [7].

Diverse infecţii cronice pot, de asemenea, duce la scăderea nivelurilor serice de PCE(BChE). Monitorizarea nivelurilor enzimei menţionate poate oferi informaţii despre severitatea infecţiei şi răspunsul la tratamentul antimicrobian, iar normalizarea activităţii enzimatice corelează adesea cu rezoluţia infecţiei şi îmbunătăţirea stării generale a pacientului. Nivelurile de PCE(BChE) pot oferi informaţii valoroase despre prognosticul pacienţilor în diverse situaţii clinice, în special în contextul bolilor critice şi al expunerilor toxice. Mecanismele implicate includ disfuncţia hepatică asociată bolii critice, răspunsul inflamator sistemic care suprimă sinteza proteică hepatică şi, posibil, un rol direct al PCE în modularea răspunsului imun şi inflamator. Monitorizarea serială a nivelurilor de PCE poate oferi informaţii despre evoluţia bolii şi răspunsul la tratament. La pacienţii chirurgicali critici, nivelurile preoperatorii scăzute de PCE sunt asociate cu complicaţii postoperatorii mai frecvente şi spitalizare prelungită. Includerea determinării PCE în evaluarea iniţială a pacienţilor critici ar putea îmbunătăţi acurateţea prognostică şi ar putea ghida intensitatea intervenţiilor terapeutice [8].

Displazia renală izolată a fost raportată în familiile cu mutaţii ale genei HNF1B (17q12). Genele implicate în sindroamele multiorganice (cum ar fi EYA1, GATA3, GREBI1L, PAX2, PBX1, SALL1, FRAS1, FREM2 şi GRIP1) pot duce, în cele din urmă, la un fenotip renal izolat (displazie/hipoplazie/agenezie). Alte forme de displazie renală pot fi cauzate de medicamente embriotoxice, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, sau de factori declanşatori ai programării prenatale, cum ar fi hipoxia sau diabetul zaharat [9; 11].

Conform unor date, incidenţa displaziei nediferenţiate a ţesutului conjunctiv la copiii cu boli alergice pulmonare (astm bronsic) constituie 35,0-64,0% şi, prin urmare, această patologie a devenit o problemă medicală de mare actualitate [3]. Iată de ce este necesară căutarea unor metode de corectare a modificărilor relevate în funcţie de prezenţa sintezei crescute de colagen, hipoxiei tisulare şi membranolizei. Colagenul este principala glicoproteină structurală a ţesutului conjunctiv. Orice defect al mecanismelor responsabile de sinteza şi secreţia moleculelor de colagen ar putea duce la fibrilogeneză anormală şi la o boală a ţesutului conjunctiv [9-11]. Componenta majoră a colagenului este hidroxiprolina (HP) – un aminoacid neesenţial, rezultat din hidroxilarea prolinei sub acţiunea prolil-hidroxilazei (în prezenţa vitaminei C). HP reprezintă 13% din totalul aminoacizilor şi are un rol important în menţinerea structurii de triplu helix al colagenului. HP este excretată urinar sub două forme: liberă (10%) şi conjugată (90%). Deoarece 50% din colagenul uman rezidă în os, excreţia HP în urină este considerată un *marker al resorbţiei osoase* (componenta majoră a matricei osoase este colagenul tip I, este bogat în hidroxiprolină). Deşi colagenul de tip I este prezent şi în alte ţesuturi, osul are un turnover mai

mare și determină aproximativ 50% din hidroxiprolinurie. HP urinară, ca fosfataza alcalină serică, poate fi utilizată în evaluarea și monitorizarea tratamentului unor boli ale țesutului conjunctiv, cum ar fi boala Paget sau hidroxiprolinemia congenitală, afecțiune caracterizată prin retard mental și trombocitopenie. Patogeneza malformațiilor congenitale este multifactorială și corelează cu deficiențe de nutrienți sau prezența metaboliților toxici [10; 11].

Degradarea proteasomală este un mecanism celular crucial pentru reglarea nivelurilor de proteine, eliminarea proteinelor deteriorate sau pliate greșit și participarea acestora la diverse procese celulare, procese însoțite de reducerea nivelului de proteine (PT) serice (marker important monitorizat în cercetările noastre). Înțelegerea acestei căi este esențială pentru dezvoltarea de noi strategii terapeutice, in special pentru fibroza renală [12-16].

Lezarea podocitelor, a celulelor epiteliale tubulare renale (Renal Tubular Epithelial Cells – RTEC) și tranziția epitelială-mezenchimală (EMT) sunt principalele cauze ale scăderii funcției renale la pacienții cu nefropatie diabetică. În general, sistemul ubiquitină-proteazomal (UPS) [18] este responsabil pentru degradarea a aproximativ a 80% din proteine, în special a celor cu viață scurtă, reglatoare, deteriorate sau pliate greșit. Diferite proteine sunt degradate cu rate și viteză diferită, de la câteva minute pentru enzimele metabolice, până la săptămâni pentru actină și miozină, și până la luni pentru hemoglobină [19].

În ultimii ani, au fost efectuate mai multe studii asupra UPS și s-a stabilit că UPS poate juca un rol important în diverse boli renale, cum ar fi carcinomul celular renal, leziunile renale acute și fibroza renală, printr-o varietate de mecanisme [20; 21]. După cum se știe, dereglarea proteostazei este implicată într-o varietate de procese fiziologice și patologice, precum senescența, cancerul, bolile metabolice, cardiovasculare, renale și tulburări neurologice [22]. Perturbările proteostazei celulare duc la acumularea de proteine pliate greșit în reticulul endoplasmatic (RE), ceea ce se manifestă prin așa-numitul „stres al reticulului endoplasmatic". Dovezile tot mai numeroase indică faptul că stresul RE acționează ca un factor declanșator pentru dezvoltarea și progresia multor boli renale. Se consideră că răspunsul proteinelor nepliate (RUP), restabilește procesul adaptiv în boala renală cronică (BRC) și fibroza renală. În plus, ideea de a evalua RUP pentru tratamentul BRC este larg discutată în ultimul deceniu, fapt important pentru dezvoltarea intervențiilor terapeutice bazate pe modularea RUP și a proteostazei RE [23].

Terapiile bazate pe mecanisme pentru glomerulopatii sunt limitate, iar dezvoltarea de biomarkeri neinvazivi ai stresului RE, precum și țintirea acestuia cu compuși farmacologici pot reprezenta o oportunitate terapeutică pentru prevenirea sau atenuarea progresiei bolii renale cronice [24].

Fibroza renală este ultima cale comună a bolii cronice renale (BRC) și a bolii renale în stadiu terminal (BRS) [25]. Miofibroblastele, care pot proveni din activarea fibroblastelor interstițiale renale, a fibroblastelor perivasculare, a pericitelor și a celulelor mezenchimale derivate din măduva osoasă, precum și din tranziția celulelor endoteliale sau a celulelor epiteliale tubulare, joacă un rol cheie în inducerea depozitării excesive a matricei extracelulare (MEC), ceea ce contribuie la fibroza renală [21; 26].

În ultimii ani, au fost efectuate mai multe studii asupra UPS și s-a stabilit că acesta poate juca un rol important în diverse boli renale, cum ar fi carcinomul celular renal, leziunile renale acute și fibroza renală [26], printr-o varietate de mecanisme. După cum se știe, dereglarea proteostazei (homeostaziei proteice) este implicată într-o varietate de procese fiziologice și patologice, precum senescența, cancerul, boli metabolice, cardiovasculare, renale și tulburări neurologice [27]. Perturbările proteostazei celulare duc la acumularea de proteine pliate greșit în reticulul endoplasmatic (RE), ceea ce se manifestă prin așa-numitul „stres al reticulului endoplasmatic". Dovezile tot mai numeroase indică faptul că stresul RE acționează ca un factor declanșator pentru dezvoltarea și progresia multor boli renale. Se consideră că răspunsurile proteinelor nepliate (Unfolded Protein Response – RUP), un set de semnale moleculare care reiau proteostazia în condiții de stres al RE, restabilesc procesul adaptiv în boala renală cronică (BRC) și fibroza renală. În plus, ideea de a evalua RUP pentru tratamentul BRC este larg discutată în ultimul deceniu, fapt important pentru dezvoltarea intervențiilor terapeutice bazate pe modularea RUP și a proteostazei RE [27]. Întreruperea RUP, în special ștergerea traductorului IRE1α în podocitele de șoarece, duce la leziuni ale podocitelor și albuminurie și exacerbează leziunile în glomerulonefrită. RUP poate interacționa într-un mod coordonat cu autofagia pentru a ameliora plierea greșită a proteinelor și consecințele acesteia.

Calea de semnalizare IRE1α implică reticulofagia, mitocondriile, metabolismul, traficul vezicular, microARN-urile ș.a. Terapiile bazate pe mecanisme pentru glomerulopatii sunt limitate, iar dezvoltarea de biomarkeri neinvazivi ai stresului RE, precum și țintirea stresului RE cu compuși farmacologici pot reprezenta o oportunitate terapeutică pentru prevenirea sau atenuarea progresiei bolii renale cronice [27; 28]. Pe de altă parte, cercetările efectuate demonstrează modifi-

cări statistic semnificative ale activității NAG serice la pacienții cu RVU, manifestate prin creșterea nivelului acestui indice la etapele de tratament. După cum se știe, această enzimă joacă un rol important în dezvoltarea microangiopatiei diabetice. Determinarea NAG poate servi, de asemenea, ca indice de diferențiere a microangiopatiei diabetice de alte forme ale afectării microvasculare.

Conceptul de inversare a bolii renale cronice (BRC) a fost cercetat intens în ultimul deceniu. În prezent, posibilitatea unui tratament antifibrotic eficient a fost demonstrată în modele experimentale de BRC, iar mai mulți compuși antifibrotici sunt evaluați în studii clinice recente. Aceste strategii vizează diverse componente ale căii fibrotice, de la molecule de semnalizare, inclusiv factorul de transformare a creșterii beta (TGF-β), fosfatidilinozitid-3-kinaza și chemokinele, până la microARN-uri, care se preconizează a fi introduse în uz clinic [27]. Sunt necesare mai multe studii pentru a confirma efectele benefice ale modulării sistemului RUP asupra bolilor renale [28].

CONCLUZII

Evidențierea rolului patogenetic al identificării unor biomarkeri timpurii ai displaziei țesutului conjunctiv în nefropatiile congenitale la copii, la etapele clinico-evolutive ale patologiei, este de o importanță majoră. În acest context, evaluarea nivelurilor de PCE (BChE), precum și ale altor biomarkeri (proteine totale, NAG serice), pot oferi informații valoroase despre prognosticul pacienților în diverse situații clinice, în special în contextul bolilor critice și al expunerilor toxice, la pacienții chirurgicali critici. Acestea ar putea contribui la îmbunătățirea acurateței prognostice și la instituirea unor formule noi de tratament patogenetic eficient la copiii cu RVU și anomalii congenitale de dezvoltare, pe fondul displaziei țesutului conjunctiv. Atât sistemul proteazomal, cât și cel lizozomal joacă roluri critice în degradarea proteinelor din celule, iar disfuncția lor poate contribui la apariția unui șir de procese fiziologice și patofiziologice, inclusiv a bolilor renale. Sunt necesare studii aprofundate orientate spre reducerea incidenței displaziei țesutului conjunctiv în nefropatiile congenitale la copii.

Articol recepționat: 14 ianuarie 2026
Articol acceptat: 3 martie 2026

BIBLIOGRAFIE

1. Kryganova, T.A.; Aksenova, M.Ye.; Dlin, V.V. Puzyrno-mochetochnikovyy reflyuks i yego oslozhneniya u detey v zavisimosti ot stepeni vyrazhennosti displazii soyedinitel'noy tkani, in: Ros Vestn Perinatol Pediat. 2016; 4:93-97. 10.21508/1027–4065–2016–61–4–93–97-

2. Povshedna, T.Yu.; Shevchuk, D.V.; Korniychuk, N.M. The role of timely treatment of congenital malformations of the urinary system in the prevention of chronic renal failure in children, in: Biol Res, 2015, 1:423-429.

3. Semyanchuk, V.B. Prevalence of manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia in children of Prykarpattia, patients with bronchial asthma, in: Act Prob Mod Med, 2015, 15(2):149-154.

4. Lukina, T.S. Evaluation of the oxyproline marker and its value in women with undiferentiated connective tissue dysplasia, in: Mod Med, 2015, Top Issues 6-7(41):6-10.

5. Maydannyk, V.H.; Burlaka, Ye.A. State of metabolic hypoxic disorders in diabetic nephropathy in children, in: Exp Clin Physiol Biochem, 2015; 4:47-55. https://doi.org/10.25040/ecpb2015.04.047

6. Sakashita, M.; Tanaka, T.; Inagi, R. Metabolic Changes and Oxidative Stress in Diabetic Kidney Disease, in: Antioxidants (Basel). 2021, Jul 19;10(7):1143. 10.3390/antiox10071143

7. Jovičić, S.M. Enzyme ChE, cholinergic therapy and molecular docking: Significant consideratiions and future perspectives, in: International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2024;38. 10.1177/03946320241289013

8. Markuskova, L.; Javorova, Rihova Z.; Fazekas, T., et al. Serum butyrylcholinesterase as a marker of COVID-19 mortality: Results of the monocentric prospective observational study, in: Chem Biol Interact. 2023;381:110557. 10.1016/j.cbi.2023.110557

9. Kadurina, T.I.; Gnusayev, S.F.; Arsent'yev, V.G. Chast' 2. Poliorgannyye narusheniya pri displazii soyedinitel'noy tkani u detey. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Proyekt rossiyskikh rekomendatsiy, in: Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza, 2016;2(2):239-263. 10.14300/mnnc.2016.11050

10. Dorota, Stefanicka-Wojtas; Donata, Kurpas. Personalised Medicine – Implementation to the Healthcare System in Europe (Focus Group Discussions), in: J Pers Med. 2023, Feb 21;13(3):380. 10.3390/jpm13030380

11. Kohl, S.; Avni, F.E.; Boor, P.; Capone, V., et al. Definition, diagnosis and clinical management of non-obstructive kidney dysplasia: a consensus statement by the ERKNet Working Group on Kidney Malformations, in: Nephrol Dial Transplant. 2022, Nov 23;37(12):2351-2362. https://doi.org/10.1093/ndt/gfac207

12. Shcherbo, S.N.; Shcherbo, D.S. Laboratornaya diagnostika kak osnova meditsiny 5P, in: Vestnik RGMU. 2019; (1): 5-14. 10.24075/vrgmu.2018.095

13. Mahmoud, A.H.; Talaat, I.M.; Tlili, A. and Hamoudi, R. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract, in: Front. Med. 2024; 11:1384676. 10.3389/fmed.2024.1384676

14. Uitto, J.; Lichtenstein, J.R. Defects in the biochemistry of collagen in diseases of connective tissue, in: J Invest Dermatol. 1976, Feb;66(02):59-79. https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12481404

15. Simsek B.; Karacaer, O.; Karaca, I. Urine products of bone breakdown as markers of bone resorption and clinical

usefulness of urinary hydroxyproline: an overview, in: Chinese Medical Journal 117(2):291-295, 2004.

16. Fischbach, F. Urine Hydroxyproline, in: A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 8 ed. 2009, 278-279.

17. Chen, Y.; Dai, R.; Cheng, M., et al. Status and role of the ubiquitin-proteasome system in renal fibrosis, in: Biomed Pharmacother. 2024 Sep;178:117210. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117210

18. Xia, G.; Guo, Y.; Zhang, J.; Han, M.; Meng, X.; Lv J. An Overview of the Deubiquitinase USP53: A Promising Diagnostic Marker and Therapeutic Target, in: Curr Protein Pept Sci. 2024;25:708-18. https://doi.org/10.2174/0113892037294402405181949 22

19. Shaid; S.; Brandts, C.H.; Serve, H.; Dikic, I. Ubiquitination and selective autophagy, in: Cell Death Differ. 2013;20:21–30. 10.1038/cdd.2012.72

20. Chiang, C.-K.; Hsu, S.-P.; Wu C.-T., et al. Endoplasmic Reticulum Stress Implicated in the Development of Renal Fibrosis, in: Mol. Med. 2011; 17: 1295-1305. https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00131

21. Chen, X.; Yong, H.; Chen, M., et al. TRIM21 attenuates renal carcinoma lipogenesis and malignancy by regulating SREBF1 protein stability, in: J Exp Clin Cancer Res. 2023;42:34. 10.1186/s13046-022-02583-z

22. Labbadia, J., Morimoto, R.I. The biology of proteostasis in aging and disease, in: Annu Rev Biochem. 2015;84:435-64. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-033955

23. Chen, J.H.: Wu, C.H.: Chiang, C.K. Therapeutic Approaches Targeting Proteostasis in Kidney Disease and Fibrosis, in: Int J Mol Sci. 2021 Aug 12;22(16):8674. 10.3390/ijms22168674.

24. Navarro-Betancourt, J.R.; Cybulsky, A.V. The IRE1α pathway in glomerular diseases: The unfolded protein response and beyond, in: Front Mol Med. 2022 Sep 26;2:971247. doi: 10.3389/fmmed.2022.971247

25. Nangaku, M. Mechanisms of Tubulointerstitial Injury in the Kidney: Final Common Pathways to End-stage Renal Failure, in: Intern. Med. 2004; 43:9-17. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.43.9

26. Inoue, T.; Maekawa, H.; Inagi, R. Organelle crosstalk in the kidney, in: Kidney Int. 2019; 95:1318-1325. https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.035

27. Kurts, C.; Panzer, U.; Anders, H.-J.; Rees, A.J. The immune system and kidney disease: Basic concepts and clinical implications, in: Nat. Rev. Immunol. 2013;13: 738–753. https://doi.org/10.1038/nri3523

28. Tampe, D.; Zeisberg, M. Potential approaches to reverse or repair renal fibrosis, in: Nat. Rev. Nephrol. 2014;10:226-237. https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.14



Congresul Național al Istoricilor Români: acad. Ion TIGHINEANU, acad. Victor SPINEI, acad. Gheorghe DUCA, prof. Ștefan PURICI. Chișinău, 28 august 2024.