

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 616.8-00-053.1(043.2)

TIHAI Olga

**ESTIMAREA RISCULUI DEZVOLTĂRII ÎN ONTOGENEZĂ A
MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ALE
SISTEMULUI NERVOS FOLAT-DEPENDENTE**

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului *Pediatrie* al USMF „Nicolae Testemițanu”, instituție membru al Consorțiului fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale

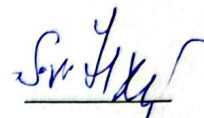
Conducător

Sprincean Mariana,
dr. hab. șt. med., conferențiar universitar



Conducător prin cotutelă

Hadjiu Svetlana,
dr. hab. șt. med., profesor universitar



Membrii comisiei de îndrumare:

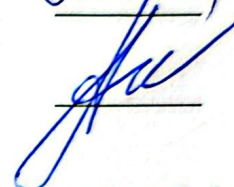
Revenco Ninel,
dr. hab. șt. med., profesor universitar



Barbova Natalia,
dr. șt. med., conferențiar universitar



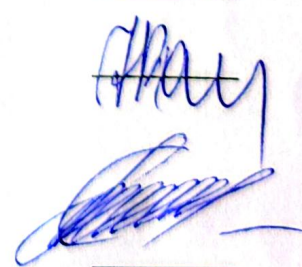
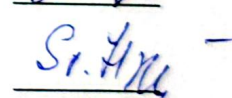
Litovcenco Anatol,
dr. hab. șt. biologice



Susținerea va avea loc la 25.03.2025, ora 14:00, în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctor, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 12.11.2025 (proces-verbal nr.74).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctor:

Bernic Jana,
dr. hab. șt. med., profesor universitar, **președinte**
Sprincean Mariana,
dr. hab. șt. med., conferențiar universitar, conducător de doctorat
Hadjiu Svetlana,
dr. hab. șt. med., profesor universitar, conducător prin cotutelă
Crivceanscaia Larisa,
dr. hab. șt. med., conferențiar universitar, referent
Barbova Natalia,
dr. șt. med., conferențiar universitar, referent
Eusebiu Vlad Gorduza,
dr. hab. șt. med., profesor universitar (Iași, România), referent
Palii Ina,
dr. hab. șt. med., profesor universitar, referent



Autor
Tihai Olga

CUPRINS

1. CARACTERISTICILE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	4
2. CARACTERISCA GENERALĂ A MATERIALULUI DE STUDIUȘI METODELE DE CERCETARE	7
2.1. Prezentarea generală a studiului efectuat	7
2.2. Metodologia aplicată în decursul cercetării.....	9
3 ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, PERICONCEPȚIONALE ȘI CLINICE ALE MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ALE SISTEMULUI NERVOS LA COPIII DIN REPUBLICA MOLDOVA	11
3.1. Distribuția malformațiilor congenitale ale sistemului nervos în Republica Moldova: tendințe naționale și comparații cu datele internaționale.....	11
3.2. Analiza influenței factorilor preconcepționali și postconcepționali asupra apariției malformațiilor congenitale ale sistemului nervos.....	14
3.3. Explorarea relațiilor nozologice și clinice în cadrul malformațiilor congenitale ale sistemului nervos: tipare de asociere și comorbidități neurologice asociate	16
4. ANALIZA POLIMORFISMELOR GENELOR CICLULUI FOLATULUI LA MAMELE COPIILOR CU MALFORMAȚII CONGENITALE ALE SISTEMULUI NERVOS.....	18
4.1. Distribuția și asocierea variantelor genei MTHFR677 la mamele copiilor cu MCSN.....	18
4.2. Distribuția și asocierea variantelor genei MTHFR1298 la mamele copiilor cu MCSN.....	19
4.3. Distribuția și asocierea variantelor genei MTR2756 la mamele copiilor cu MCSN.....	20
4.4. Distribuția și asocierea variantelor genei MTRR66 la mamele copiilor cu MCSN	22
4.5. Evaluarea distribuției polimorfismului genelor ciclului folatului în diferite forme de MCSN	23
CONCLUZII GENERALE	27
RECOMANDĂRI PRACTICE	28
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	29
ADNOTARE.....	36
ANNOTATION	37

1. CARACTERISTICILE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei cercetate. Malformațiile congenitale ale sistemului nervos (MCSN) sunt consecința unor defecte ale tubului neural (DTN), survenite ca urmare a unei închideri incomplete sau anormale a acestuia în timpul embriogenezei [1,2]. Între 2011 și 2022, MCSN au constituit aproximativ 10–11% din totalul anomaliilor congenitale în Republica Moldova, reprezentând constant una dintre principalele cauze ale mortalității infantile [3,4]. În Republica Moldova, cele mai frecvente malformații ale sistemului nervos sunt anomaliile structurale cerebrale (44,27%), urmate de hidrocefalie (29,69%), anencefalie (16,67%), encefalocel (5,21%) și microcefalie (4,17%), cu frecvențe variind între 0,39 și 5,27 cazuri la 10 000 de nou-născuți [3,5]. Potrivit OMS, prevalența DTN variază semnificativ la nivel global (6,9–21,9/10.000 născuți), fiind adesea subraportată în multe țări [6]. În țările europene, conform EUROCAT (2024), incidența anuală se situează între 10,07 și 10,83/10.000 de nou-născuți [7]. Etiologia malformațiilor congenitale ale sistemului nervos este complexă și multifactorială [8], incluzând factori genetici, de mediu și autoimuni [2,3]. Identificarea timpurie a acestor determinanți rămâne o prioritate în contextul frecvenței crescute și al prognosticului adesea nefavorabil asociat acestor afecțiuni [9].

În ultimele decenii, s-a conturat conceptul de *folate-preventable neural tube defects* (FP-NTDs) – o subgrupă de malformații a căror incidență poate fi semnificativ redusă prin intervenții nutriționale (fortificare de acid folic), în special *spina bifidă*, *anencefalia* și *encefalocelul* [10]. Kancherla et al. menționează că țările cu programe de fortificare obligatorie au înregistrat scăderi notabile ale prevalenței DTN. În acest context, și în Republica Moldova s-a implementat o politică națională de fortificare alimentară (HG nr. 171 din 19.03.2012) [11,12]. Cu toate acestea, persistența unor cazuri de malformații congenitale ale sistemului nervos folat-dependente (FMCSN), chiar și în prezența acestor măsuri de sănătate publică, sugerează că fortificarea, deși eficientă, nu este unica soluție preventivă. Astfel, se conturează necesitatea unei abordări etiologice extinse, care să depășească nivelul intervențiilor nutriționale și să analizeze alți factori de risc implicați în apariția FMCSN. În contextul lipsei unor date sistematizate privind FMCSN în Republica Moldova, devine necesară investigarea unor direcții etiologice relevante pentru această categorie de malformații. Printre acestea, un loc central îl ocupă analiza polimorfismelor genelor implicate în metabolismul folatului [13,14]. Consolidarea cadrului teoretico-metodologic al investigației privind contribuția *background*-ului genetic matern și a interacțiunilor gene–mediu în etiopatogenia MCSN impune integrarea datelor provenite din meta-analize și revizuirii sistematice. Raționamentul de investigare a *background*-ului genetic la părinții copiilor este reflectat în multiple studii care subliniază importanța evaluării determinanților genetici parentali în aprecierea susceptibilității pentru aceste anomalii congenitale. În acest context, sinteza critică a dovezilor epidemiologice este esențială pentru interpretarea rolului polimorfismelor materne implicate în metabolismul folatului (*MTHFR C677T*, *MTHFR A1298C*, *MTR A2756G* și *MTRR A66G*) considerate potențiali factori de susceptibilitate, a căror expresie patogenică este modulată de interacțiunea cu factori de mediu. Pe lângă componentele genetice, literatura subliniază importanța documentării altor factori posibili [15], precum expunerile materne la agenți toxici [16–18] sau folosirea medicamentelor cu acțiune antifolat în timpul sarcinii, pentru care există date privind asocierea cu anomalii ale dezvoltării sistemului nervos [12,19]. De asemenea, recurența familială a DTN [20], cu riscuri crescute în cazurile cu antecedente similare [21], este considerată un aspect important în evaluarea vulnerabilității populaționale [22]. Având în vedere aceste

premise, o descriere detaliată a acestor factori în cadrul populației din Republica Moldova este esențială pentru consolidarea bazei științifice necesare formulării unor măsuri preventive mai bine adaptate realităților locale.

În baza tendințelor observate în literatura de specialitate, am formulat **ipoteza** acestui studiu: există o asociere semnificativă între anumiți factori de risc pre- și postconcepționali, inclusiv de mediu, precum și polimorfismele genelor ciclului folatului (*MTHFR677*, *MTHFR1298*, *MTR2756*, *MTRR66*), și apariția malformațiilor congenitale ale sistemului nervos, cu particularități marcate în subgrupa de forme prevenibile prin suplimentare cu folat (FMCSN). Pe baza premiselor menționate mai sus, prezentul studiu are drept **scop** evaluarea particularităților epidemiologice, etiologice și clinice ale malformațiilor congenitale ale sistemului nervos la populația pediatrică din Republica Moldova, în special ale formelor prevenibile prin suplimentare cu folat, pentru determinarea potențialilor factori de risc și personalizarea măsurilor de profilaxie în apariția unor astfel de patologii în familiile expuse.

Pentru realizarea scopului, s-au stabilit următoarele **obiective ale studiului**:

1. Descrierea distribuției și a structurii malformațiilor congenitale ale sistemului nervos la copiii din Republica Moldova, pe baza datelor din Registrul Național al Malformațiilor Congenitale pentru perioada 2018–2023, cu compararea frecvenței în populație față de rețeaua europeană EUROCAT (perioada 2018-2021).
2. Evaluarea asocierii dintre factorii de risc pre- și postconcepționali, materni, paterni și de mediu și prezența malformațiilor congenitale ale sistemului nervos, cu evidențierea particularităților formelor susceptibile de prevenție prin suplimentare cu folat.
3. Analiza variantelor de asociere între diferite forme ale malformațiilor congenitale ale sistemului nervos, inclusiv cu patologii neurologice concomitente.
4. Evaluarea frecvenței polimorfismelor uninucleotidice materne ale genelor implicate în metabolismul folatului (*MTHFR677*, *MTHFR1298*, *MTR2756*, *MTRR66*) și a asocierii acestora cu prezența și tipologia malformațiilor congenitale ale sistemului nervos, în special a formelor folat-dependente.

Metodologia generală a cercetării. Studiul s-a fundamentat pe un design integrat cu componentă retrospectiv-descriptivă și analitic-observațională de tip caz-control, fiind ghidat de concepte validate științific în literatura internațională privind etiologia malformațiilor congenitale ale sistemului nervos (MCSN).

Abordarea științifică a fost structurată conceptual astfel:

- **Conceptul variabilității etnogeografice a determinantelor malformațiilor congenitale**, care subliniază necesitatea investigării distribuției și expresiei factorilor de risc (inclusiv genetici) în contextul particularităților regionale, etnice și socioculturale ale populației;
- **Cadrul epidemiologic descriptiv**, bazat pe analiza seriilor temporale privind frecvența și structura MCSN în Republica Moldova, în perioada 2018–2023, în comparație cu datele EUROCAT;
- **Modelul etiologic multifactorial al MCSN, fundamentat pe principiul de selectare și sistematizare a predictorilor relevanți** (factori de risc materni, paterni și prenatali/intrauterini);
- **Conceptul formelor folat-prevenibile de MCSN (FMCSN)**, derivat din termenul internațional *folate-preventable neural tube defects*, a fost utilizat în evaluarea particularităților acestui subgrup distinct;

- **Evaluarea *background*-ului genetic maternal și interacțiune gene–mediu în cadrul riscului de apariție a MCSN.** Spre deosebire de majoritatea studiilor axate pe genotipul descendenților, investigația actuală a evaluat distribuția variantelor alelice și genotipice ale genelor implicate în metabolismul folatului (*MTHFR677*, *MTHFR1298*, *MTR2756*, *MTRR66*) la mamele copiilor cu MCSN și ale celor fără MCSN, după abordarea propusă de Saxena et al. (2018); Chun-Quan et al. (2019) ;
- **Conceptul de coexpresie și clustering nosologic** (în baza analizei corelaționale și reducerii dimensionalității prin PCA – *Principal Component Analysis*), a fost utilizat pentru identificarea unor potențiale tipare de coasociere a diferitelor MCSN, precum și cu patologii neurologice concomitente.

Studiul a primit un aviz favorabil (nr. 83) din partea Comitetului de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în cadrul ședinței din data de 24 ianuarie 2022.

Noutatea științifică. Pentru prima dată în Republica Moldova a fost realizată o investigație cu design dual asupra malformațiilor congenitale ale sistemului nervos (MCSN), combinând analiza retrospectivă a datelor populaționale cu un studiu caz-control extins privind expresia factorilor de risc. Studiul a evidențiat o tendință semnificativă statistic de scădere a incidenței MCSN și a formelor folat-prevenibile (FMCSN) în perioada 2018-2023, oferind primele dovezi naționale privind dinamica temporală a acestora. În comparație cu datele EUROCAT, cercetarea a documentat un profil diferențiat al distribuției subtipurilor clinice, cu o pondere mai mare a anomaliilor structurale cerebrale și a hidrocefaliei în Republica Moldova. Totodată, s-a constatat o legătură pronunțată între lipsa suplimentării periconcepționale cu acid folic și apariția FMCSN (93% din cazuri). De asemenea, a fost determinată o ierarhie a factorilor de risc materni, paterni și prenatali, precum și un grad de asociere a acestora cu MCSN în populația studiată, fiind identificați factori cu impact potențial major: agenți infecțioși (complexul TORCH, citomegalovirus), vicii comportamentale (tabagism, consum de alcool sau droguri), statusul de sănătate parental (diabet, hipertensiune arterială, supraponderalitate), utilizarea medicației și expunerea la noxe în perioada intrauterină. Cercetarea a evidențiat particularități relevante privind expresia clinică a MCSN, tendințe de asociere între diferite forme (clustere), precum și corelații semnificative între subtipurile clinice și patologii neurologice asociate, consolidând astfel perspectiva unei abordări integrative și diferențiate a acestor entități patologice. Pentru prima dată în context regional, a fost demonstrată existența diferențelor semnificative în distribuția variantelor genotipice ale genelor *MTHFR677*, *MTHFR1298*, *MTR2756* și *MTRR66* între mamele copiilor cu MCSN și cele din lotul de control, cu asocieri specifice între anumite genotipuri și riscul de FMCSN (OR între 2,18 și 6,78).

Aprobarea rezultatelor a avut loc în conformitate cu etapele fundamentale ale studiului. Principalele rezultate au fost prezentate, discutate și aprobate la ședința Departamentului Pediatrie al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” nr. 7 din 05.03.2025 și al ședinței Seminarului Științific de Profil, Specialitatea 322.01 Pediatrie și Neonatologie, nr. 1 din 04.07.2025, precum și în cadrul conferințelor științifice naționale și internaționale.

Rezultatele cercetării au fost comunicate în cadrul a peste 20 de manifestări științifice naționale și internaționale, printre care se numără: congrese europene de neurologie, precum 4th EAN Congress (2018, Lisabona), 9th EAN Congress (2022, Budapesta) și 20th World Stroke Congress (2022, Singapore); evenimente internaționale pediatric-neurologice din România: Zilele

Pediatriei Ieșene (2021), Congresele SNPCAR și Conferințele Naționale de Neurologie-Psihiatrie a copilului și adolescentului (2018-2024); școli și conferințe cu participare internațională: Școala medicală pediatrică (2018, Iași), MedEspera (2018, Chișinău), Conferința „Actualități în practica pediatrică” (2022, Chișinău), Congresul Internațional al Societății de Pediatrie din RM (2024, Chișinău); foruri naționale de excelență în cercetare: Conferința „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” (2021, 2023, Chișinău) și Simpozionul „Registrul maladiilor reumatice la copii” (2023, Chișinău).

Publicații la tema tezei: Rezultatele științifice la tema tezei au fost expuse în 61 de publicații, dintre care 1 articol în revistă internațională indexată SCOPUS, 2 articole în reviste din străinătate recenzate, 4 articole în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională, 11 teze în lucrările conferințelor științifice (6 internaționale; 5 naționale); activitate inovațională – 1 brevet de invenție, 1 certificat de drept de autor, 5 certificate de inovator AGEPI, 5 certificate de inovator instituționale, 10 acte de implementare instituționale, 1 medalie de aur la un forum internațional de invenție, desfășurat în străinătate; participări active la forumuri științifice: 11 comunicări orale la conferințe științifice (internaționale – 8; naționale cu participare internațională – 2; naționale – 1), 9 postere la conferințe științifice (internaționale – 6; naționale – 3).

Volumul și structura tezei. Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Este expusă pe 211 de pagini și conține: introducere, 4 capitole (revista literaturii, materiale și metode de cercetare, rezultate obținute - în două capitole, discuții), concluzii generale și recomandări practice. Bibliografia include 228 de titluri. Lucrarea este ilustrată cu 11 tabele, 37 de figuri, 1 formulă și 18 anexe.

Cuvinte-cheie: sistem nervos central, malformații ale sistemului nervos, defecte ale tubului neural, anencefalie, spină bifidă, sugar, deficit de acid folic, factori sociodemografici, factori de risc, polimorfism genetic.

2. CARACTERISCA GENERALĂ A MATERIALULUI DE STUDIU ȘI METODELE DE CERCETARE

2.1. Prezentarea generală a studiului efectuat

Studiul a fost efectuat în cadrul secțiilor de specialitate, al bazelor clinice ale Departamentului Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în perioada 2017-2022. Pentru a realiza obiectivele prezentului studiu, a fost prestabilit un design dual, cu realizarea unui studiu retrospectiv (în baza datelor din registrele dedicate) și a unui studiu observațional, analitic și caz-control. Studiul a primit aviz favorabil (nr. 83) din partea Comitetului de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu”, în cadrul ședinței din data de 24 ianuarie 2022. Pentru realizarea studiului retrospectiv, au fost colectate datele din Registrul Național al Malformațiilor Congenitale din RM (în perioada 2018-2023), cu investigarea structurii și a frecvenței diferitelor tipuri de MCSN în populația pediatrică din RM. Datele au fost colectate din Laboratorul de profilaxie a patologiilor ereditare al IMSP Institutul Mamei și Copilului. Datele din perioada 2018-2021 din Registrul Național au fost comparate cu perioadele similare din EUROCAT, selecția perioadei de investigație bazându-se pe disponibilitatea completă a datelor în baza de date europeană. Astfel, s-a evaluat frecvența diferitelor MCSN în populația pediatrică a RM cu cea din țările europene (membre EUROCAT). Accesul la datele EUROCAT s-a realizat prin intermediul accesării autorizate a platformei web (https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en) cu selecția datelor conform obiectivelor de studiu [23].

Pentru studiul caz-control combinat, a fost elaborat un design, care să investigheze 2 loturi (de bază – copii cu MCSN; de control – nou-născuți vii fără MCSN), inclusiv cu evaluarea genetică direcționată a mamelor acestora. **Criteriile de includere** au fost următoarele: copii cu vârsta de la 0 până la 18 ani cu MCSN izolate (poligenice); nou-născuți vii, fără MCSN (lotul de control); mamele copiilor studiați (colectarea probelor biologice); semnarea de către părinți a acordului informat. **Criteriile de excludere** au fost: copii cu sindroame monogenice; copii cu anomalii cromozomiale; copii cu boli mitocondriale; lipsa acordului informat al participanților. Consimțământul informat a fost semnat de fiecare participant până la includerea lui în studiu. În prealabil, s-a realizat informarea privind scopul, modul de participare și de efectuare a studiului, beneficiile, dezavantajele și riscurile posibile ale participării. Conform obiectivelor studiului, au fost investigate particularitățile diferiților indicatori în subgrupul de copii cu forme *folat-prevenibile de MCSN* (FMCSN, n = 16, constând din copii cu diagnostic de *spină bifidă* și *encefalocel*). Pentru realizarea obiectivelor lucrării, au fost compilate două fișe de evaluare (clinico-anamnestică și de evaluare neurologică), prin care s-au colectat datele privind factorii de risc, anamneza vieții, anamneza bolii, tabloul clinic/paraclinic și datele de evaluare neurologică. Raționamentul de investigare s-a bazat pe studii cu design similar realizate în diferite regiuni/țări (Bulgaria, Ucraina, Turcia, Tunisia, China), cu scop de apreciere a particularităților locale asociate cu apariția MCSN [24,25]. Designul detaliat al studiului este prezentat în figura 1.

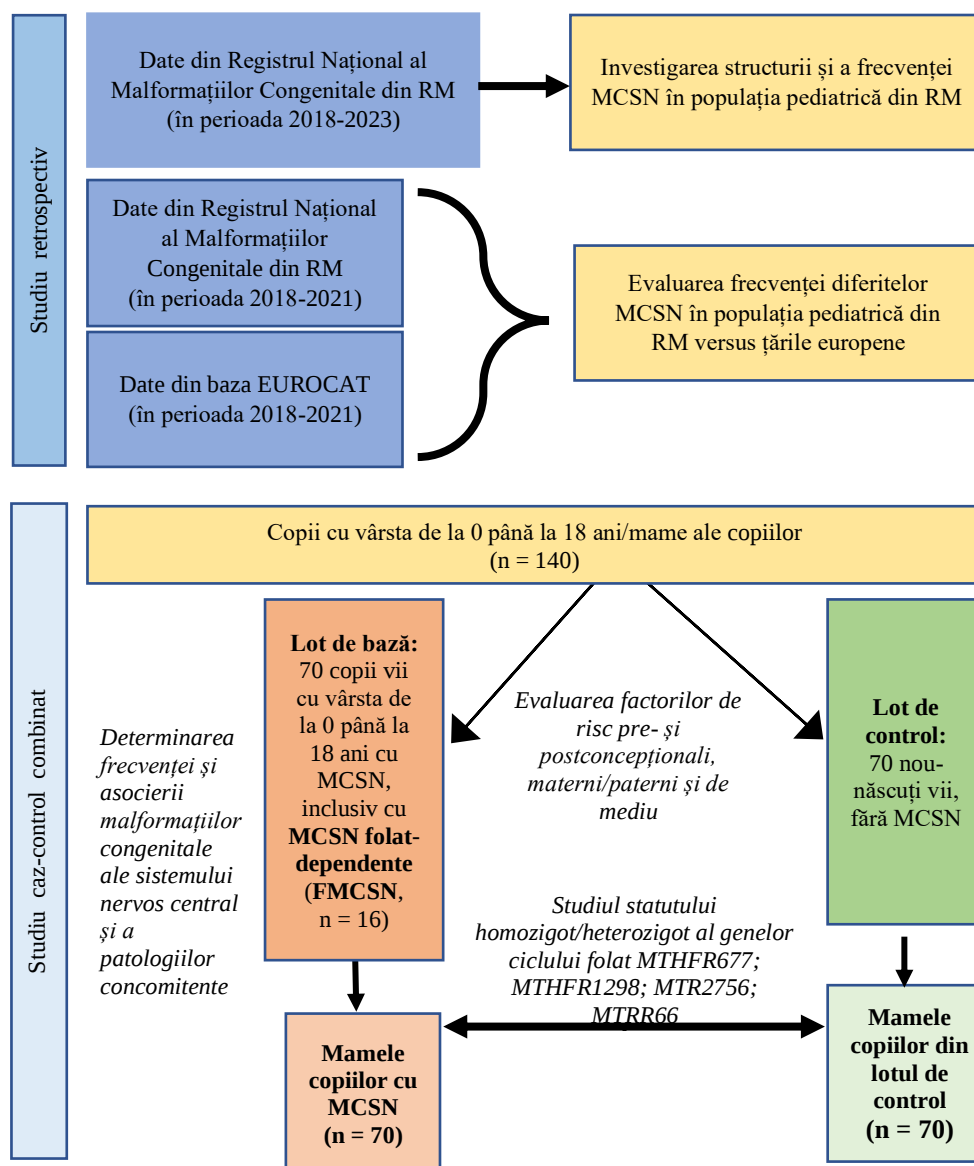


Figura 1. Designul studiului

2.2. Metodologia aplicată în decursul cercetării

Metoda clinică și de laborator: au fost colectate o serie de date clinice și paraclinice din fișele copiilor (după necesitățile de diagnostic la cei cu MCSN). Caracterizarea MCSN a cuprins consemnarea simptomelor neurologice și a prezenței bolilor somatice concomitente, ca urmare a complicațiilor și malformațiilor congenitale ale sistemului nervos la copii. Examinarea paraclinică a copiilor cu MCSN internați s-a realizat, după necesitatea clinică, prin analize de laborator (analiza generală și biochimică a sângelui), precum și prin examen imagistic (ultrasonografie cerebrală, tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică). Investigațiile s-au bazat pe respectarea Protocoalelor clinice naționale standardizate.

Explorarea ultrasonografică cerebrală (USG) a fost efectuată cu dispozitivul Aplio 300 (Toshiba, Japonia) din cadrul departamentului Diagnostic funcțional al IMSP Institutul Mamei și Copilului, conform protocolului instituțional. Metodă noninvazivă de diagnostic funcțional, USG este utilizată ca prim pas imagistic în evaluarea copiilor cu suspiciune de malformații cerebrale. **Tomografia computerizată (CT)** și **imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)** au fost efectuate conform indicațiilor clinice pentru confirmarea diagnosticului de MCSN, cu respectarea

protocoalelor standard. Majoritatea investigațiilor au avut loc în secția Radiologie și Imagistică a IMSP Institutul Mamei și Copilului, utilizând tomograful Aquilion Prime 80 Slice (Toshiba, Japonia), doza efectivă: 621,4 mGy/cm². IRM cerebrală (în cazuri selectate) s-a realizat cu Magnetom Skyra 3T (Siemens, Germania), oferind imagini de înaltă rezoluție pentru diagnosticul precoce al leziunilor cerebrale minore. Alte investigații s-au desfășurat în centrele medicale Centrul de Diagnostic German și Excellence, folosind echipamentele Aquilion Prime TSX-303A/AC (Toshiba) și Somatom 16 (Siemens). În cadrul studiului, la mamele copiilor cu MCSN (n = 70) și la cele din lotul de control (n = 70) au fost investigate *polimorfismele genelor implicate în metabolismul folatului (MTHFR677, MTHFR1298, MTR2756, MTRR66)*. A fost semnat un consimțământ informat suplimentar, aprobat conform cerințelor etice. Testarea molecular-genetică s-a realizat prin reacția de polimerizare în lanț în timp real (RT-PCR), în laboratorul Invitro Diagnostics, cu finanțare din programul doctoral.

Prelucrarea matematico-statistică a materialului: Datele au fost colectate într-o bază de date tabelară, utilizând Microsoft Excel 2021 (Microsoft, SUA). Pentru analiza statistică primară (statistica descriptivă) post-colectare date, au fost utilizat pachetul software SPSS v.27 (versiune trial, IBM Corp., Armonk, NY). Pentru procesarea statistică finală a datelor a fost utilizat software-ul R-Studio v.2023.12.1 Build 402 (Posit Software, SUA). Statistica descriptivă a inclus frecvențe absolute și relative (%) pentru variabilele categoriale, respectiv medii, deviații standard, valori minime și maxime pentru cele continue (cu testul Shapiro–Wilk pentru evaluarea normalității). Pentru compararea frecvențelor între grupuri (ex., MCSN vs Control) s-a utilizat testul χ^2 , cu ajustări la necesitate (corecția Yates, simulare Monte Carlo – 10.000 de iterații, coeficientul V Cramer). Tendințele temporale ale incidenței MCSN au fost analizate cu modele de regresie Poisson, fiecare subtip fiind evaluat individual cu anul ca predictor; un model Poisson generalizat (GLM) cu interacțiune an×subtip a testat diferențele de evoluție între malformații. Pentru variabilele continue cu distribuție non-normală, s-a aplicat testul Wilcoxon (cu ajustarea Holm). Asocierea factorilor de risc cu MCSN a fost evaluată prin raportul șanselor (OR) cu intervale de încredere de 95% ($\hat{I}_{95\%}$); suplimentar, s-au calculat riscul relativ (RR), riscul atribuibil (RA) și fracțiunea atribuibilă populațională (PAF) conform metodei după Bruzzi. În tabelele de contingență cu celule 0 s-a aplicat corecția Haldane–Anscombe (+0,5). Intervalul de încredere 95% pentru OR a fost estimat prin metoda logaritmică după Wald, iar pentru RR prin metoda logaritmică după Katz. S-a utilizat corelația Spearman (ρ , p), iar analiza componentelor principale (PCA) a fost aplicată pentru identificarea tiparelor de co-asociere între variabile (în baza vectorilor eigen). Analiza genetică s-a efectuat tabelar, folosind testul χ^2 , OR ($\hat{I}_{95\%}$) și p, conform metodologiilor curente. Au fost evaluate modelele de moștenire: multiplicativ (frecvența alelelor), general (distribuția genotipurilor), aditiv (testul Cochran–Armitage), dominant (asocierea alelei cu evenimentul) și recesiv (asocierea genotipului homozigot cu evenimentul). Validitatea modelelor genetice a fost verificată prin testul de echilibru Hardy–Weinberg. Rezultatele au fost prezentate în tabele și grafice, evidențiind valorile ridicate pe subgrupe și diferențele semnificative statistic.

Limitările studiului au fost determinate în principal de incidența scăzută a malformațiilor congenitale ale sistemului nervos în Republica Moldova, ceea ce a redus dimensiunea eșantionului și posibilitatea aplicării unor modele statistice complexe, precum și de caracterul retrospectiv caz–control, care a introdus riscuri de *bias* de memorie și dezirabilitate socială. În plus, nu toate variabilele cu potențial teratogen au putut fi colectate sau detaliate (ex. dietă, stres, activitate fizică, poluanți minori), iar lipsa datelor privind genotipul fetal a limitat analiza diferențiată a efectelor

genetice. Totodată, diversitatea metodologică și variațiile genetice între populații au restrâns comparabilitatea internațională, iar resursele disponibile nu au permis un design prospectiv sau modele avansate de interacțiune gen-mediu. Aceste limitări au fost luate în considerare la interpretarea rezultatelor și formularea concluziilor.

3 ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, PERICONCEPȚIONALE ȘI CLINICE ALE MALFORMAȚIILOR CONGENITALE ALE SISTEMULUI NERVOS LA COPIII DIN REPUBLICA MOLDOVA

3.1. Distribuția malformațiilor congenitale ale sistemului nervos în Republica Moldova: tendințe naționale și comparații cu datele internaționale

Studierea frecvenței MCSN a fost posibilă prin analiza cazurilor de MCSN din anii 2018-2023 din *Registrul Național al Maladiilor Congenitale* din RM (figura 2).

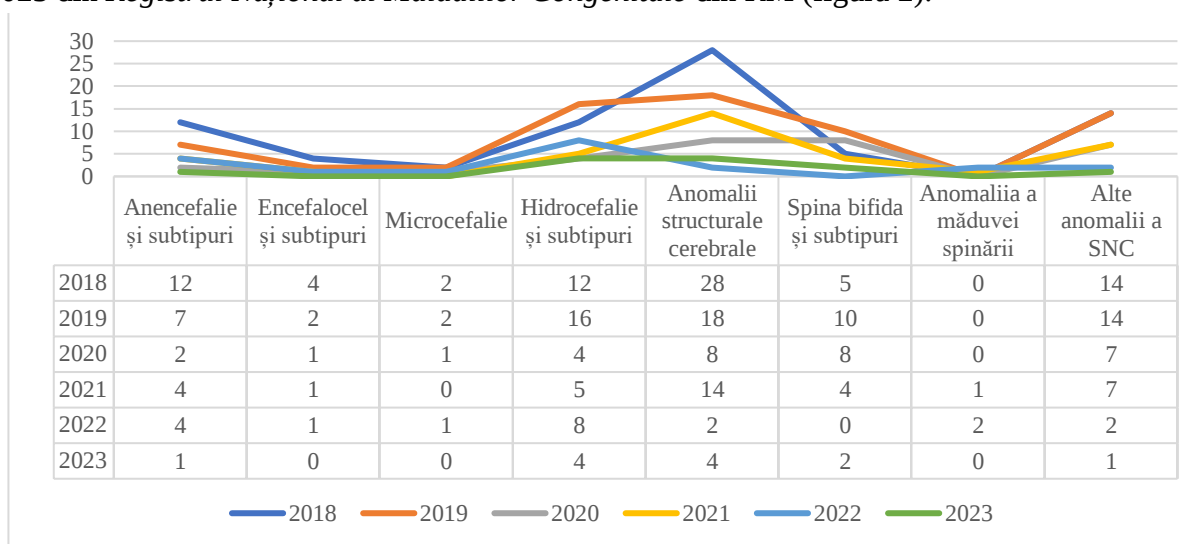


Figura 2. Evoluția anuală a frecvenței MCSN (anii 2018–2023)

Astfel, analiza distribuției cazurilor de malformații congenitale ale sistemului nervos raportate în RM în anii 2018–2023, a evidențiat că în perioada analizată, numărul total de cazuri de MCSN a fost de 245, dintre care 68 de tip anomalii folat-prevenibile (27,75%). Numărul total de cazuri a prezentat variații anuale semnificative: 2018 – 77 de cazuri; 2019 – 69 de cazuri; 2020 – 31 de cazuri; 2021 – 36 de cazuri; 2022 – 20 de cazuri; 2023 – 12 de cazuri, conturând o tendință generală descrescătoare pe parcursul intervalului analizat. O evoluție similară s-a observat și în ceea ce privește anomaliile prevenibile prin folat, cu valori absolute în scădere: 2018 – 21 de cazuri; 2019 – 19; 2020 – 11; 2021 – 9; 2022 – 5; 2023 – 3 cazuri, posibil datorate eficienței crescute a măsurilor de prevenire primară. Ponderea anomaliilor folat-prevenibile în totalul cazurilor de MCSN raportate anual s-a menținut relativ constantă în jurul valorii de 25%, cu mici variații: 2018 – 27,27%; 2019 – 27,53%; 2020 – 35,48%; 2021 – 25%; 2022 – 25%; 2023 – 25%. Astfel se remarcă un nivel relativ stabil al contribuției acestor anomalii la morbiditatea globală MCSN, cu o creștere izolată în anul 2020, posibil influențată de factori epidemiologici (COVID-19) sau de raportare. Ulterior, a fost analizată distribuția cazurilor de MCSN pe ani și în grupul total .

Evaluarea distribuției diferitelor subtipuri de MCSN per an a relevat o neuniformitate a cazurilor. Astfel, în 2018, se atestă o distribuție semnificativ dezechilibrată; unele subtipuri fiind mult mai frecvente ($\chi^2 = 42,36$; gl = 6; $p = 1,56e-07$). În 2019 se atestă diferențe semnificative între subtipuri și se menține un profil dezechilibrat similar cu anul anterior ($\chi^2 = 25,65$; gl = 6; $p = 2,58e-04$). În 2020 se observă diferențe semnificative între subtipuri, dar mai atenuate față de anii anteriori ($\chi^2 = 13,94$; gl = 6; $p = 0,030$). În 2021 se atestă o distribuție internă semnificativ dezechilibrată ($\chi^2 = 23,11$; gl = 6; $p = 7,60e-04$). În 2022 se menține o diferență semnificativă între frecvențele subtipurilor de MCSN ($\chi^2 = 17,60$; gl = 7; $p = 0,0139$). În 2023 nu s-a observat nicio diferență semnificativă, distribuția fiind relativ uniformă între subtipuri ($\chi^2 = 3,83$; gl = 4; $p = 0,429$). Distribuția totală a cazurilor de MCSN pe subtipuri, cumulată în perioada 2018–2023, a fost analizată utilizând testul χ^2 (chi-pătrat). Rezultatul testului a fost extrem de semnificativ statistic ($\chi^2 = 139,29$; gl = 7; $p = 2,2e-16$), demonstrând că unele subtipuri de MCSN au fost raportate mult mai frecvent decât altele, astfel, distribuția cazurilor nu este aleatorie. Per ansamblu, pentru anii 2018–2022 s-a observat un model constant de distribuție dezechilibrată a subtipurilor MCSN, reflectând posibil predominanța unor maladii specifice (precum anomalii structurale cerebrale sau hidrocefalia). Spre deosebire de anii anteriori, în 2023, distribuția cazurilor a fost relativ omogenă între subtipuri, posibil ca urmare a numărului total redus de cazuri raportate ($n = 12$) sau a unei distribuții mai uniforme în practica clinică și în raportare.

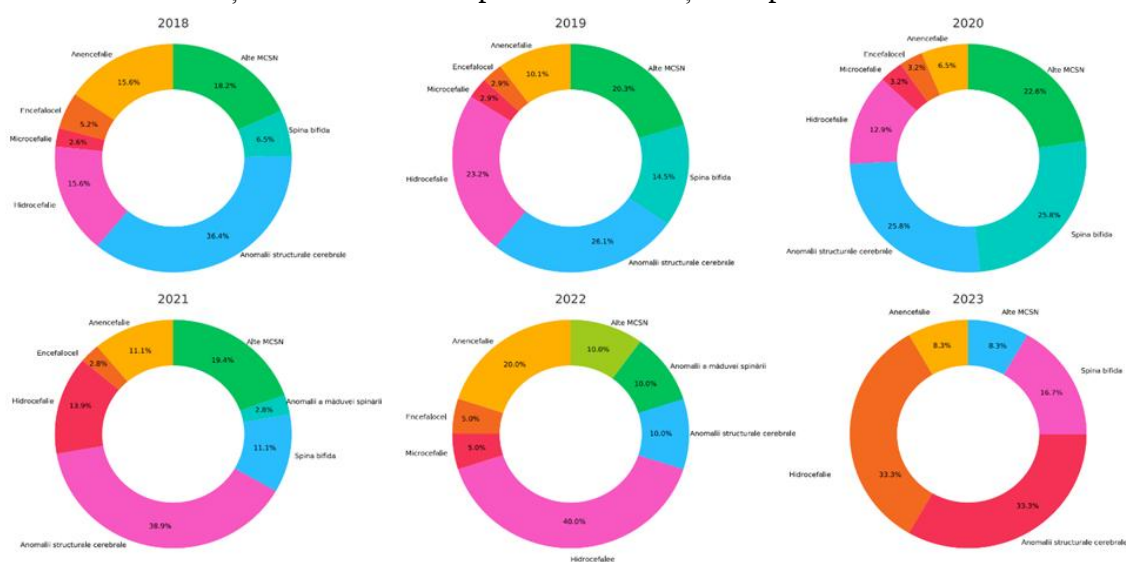


Figura 3. Structura procentuală a malformațiilor congenitale ale sistemului nervos central în perioada 2018-2023

Per ani, s-au observat următoarele frecvențe ale subtipurilor de MCSN (aranjate ierarhic, în ordine descrescătoare): anul 2018 – *anomalii structurale cerebrale* (36,4%, $n = 28$) > *alte anomalii ale SNC* (18,2%, $n = 14$) > *anencefalie* (15,6%, $n = 12$) și *hidrocefalie* (15,6%, $n = 12$) > *spina bifida* (6,5%, $n = 5$) > *encefalocel* (5,2%, $n = 4$) > *microcefalie* (2,6%, $n = 2$); anul 2019 – *anomalii structurale cerebrale* (26,1%, $n = 18$) > *hidrocefalie* (23,2%, $n = 16$) > *alte anomalii ale SNC* (20,3%, $n = 14$) > *spina bifida* (14,5%, $n = 10$) > *anencefalie* (10,1%, $n = 7$) > *encefalocel* (2,9%, $n = 2$) și *microcefalie* (2,9%, $n = 2$); anul 2020 – *anomalii structurale cerebrale* (25,8%, $n = 8$) și *spina bifida* (25,8%, $n = 8$) > *alte anomalii ale SNC* (22,6%, $n = 7$) > *hidrocefalie* (12,9%, $n = 4$) > *anencefalie* (6,5%, $n = 2$) > *encefalocel* (3,2%, $n = 1$) și *microcefalie* (3,2%, $n = 1$); anul 2021 – *anomalii structurale cerebrale* (38,9%, $n = 14$) > *alte anomalii ale SNC* (19,4%, $n = 7$) > *hidrocefalie* (13,9%, $n = 5$) > *anencefalie* (11,1%, $n = 4$) și *spina bifida* (11,1%, $n = 4$) >

encefalocel (2,8%, n = 1) și anomalii ale măduvei spinării (2,8%, n = 1); anul 2022 – hidrocefalie (40,0%, n = 8) > anencefalie (20,0%, n = 4) > anomalii structurale cerebrale (10,0%, n = 2) și anomalii ale măduvei spinării (10,0%, n = 2) și alte anomalii ale SNC (10,0%, n = 2) > encefalocel (5,0%, n = 1) și microcefalie (5,0%, n = 1); anul 2023 – hidrocefalie (33,3%, n = 4) și anomalii structurale cerebrale (33,3%, n = 4) > spina bifidă (16,7%, n = 2) > anencefalie (8,3%, n = 1) și alte anomalii ale SNC (8,3%, n = 1). Per general, în perioada evaluată (2018-2023) se atestă următoarea ierarhie: anomalii structurale cerebrale (30,2%, n = 74) > hidrocefalie (20,0%, n = 49) > alte anomalii ale SNC (18,4%, n = 45) > anencefalie (12,2%, n = 30) > spina bifidă (11,8%, n = 29) > encefalocel (3,7%, n = 9) > microcefalie (2,4%, n = 6) > anomalii ale măduvei spinării (1,2%, n = 3) (figura 3). În perioada analizată (2018–2023), numărul total de pacienți diagnosticați cu MCSN a fost de 205 (245 cazuri de MCSN, întrucât erau și copii cu multiple MCSN concomitent), cu o scădere clară de la 63 pacienți în 2018 la 11 pacienți în 2023 (figura 3). Structura cazurilor relevă o predominare a cazurilor cu un diagnostic unitar (un singur tip de anomalie per pacient) – 168 (81,95%) în total, urmate de cazuri cu diagnostic dublu (două subtipuri per pacient) – 33 (16,1%) în total și de cazuri cu diagnostic triplu (trei subtipuri per pacient) – 4 (1,95%) în total.

Evaluarea frecvenței MCSN în populația pediatrică din RM versus EUROCAT (în anii 2018-2021). În perioada 2018-2021, în RM s-au născut 154.066 copii, iar 1978 din ei prezentau malformații congenitale, din care 202 – cu MCSN, ceea ce a reprezentat 10,21% din totalul anomaliilor (figura 4).

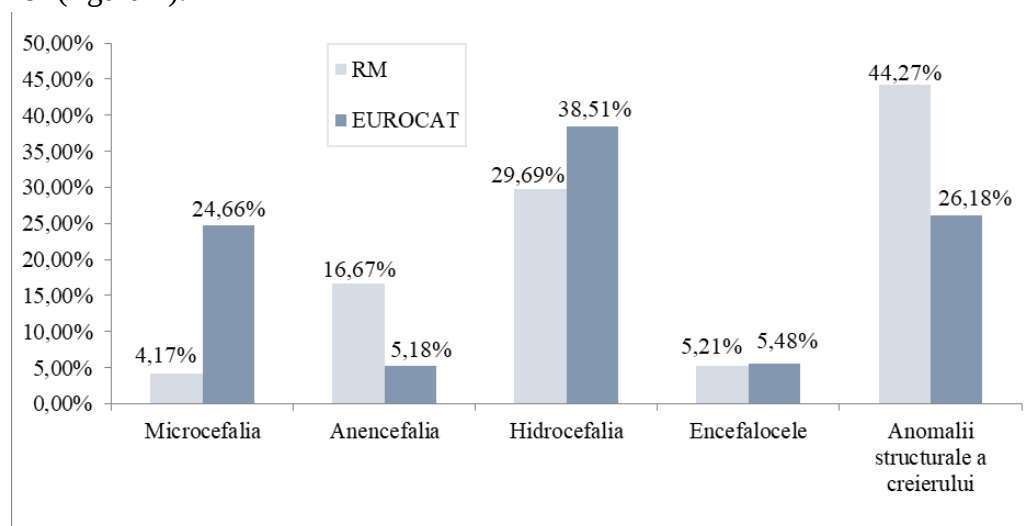


Figura 4. Compararea frecvenței MCSN în RM și în registrul EUROCAT (în perioada 2018-2021)

A fost efectuată o analiză comparativă a incidenței anomaliilor cerebrale în RM și în țările din Registrul European Internațional EUROCAT. Spre deosebire de RM, în structura anomaliilor congenitale cerebrale în EUROCAT predomină *hidrocefalia* – cu 38,51% cazuri (2,53/10.000 sau 1:3953 n.n (tabelul 1). În RM, în perioada studiată, *hidrocefalia* a apărut cu o frecvență de 1:2703 n.n. Anomaliile congenitale cerebrale s-au observat în țările EUROCAT la 26,18% din n.n (1,72/10.000 sau 1:5814), iar în țara noastră această malformație ocupă primul loc în structura anomaliilor cerebrale (1:1898 nn). În cazul EUROCAT, *microcefalia* ocupă locul al treilea în ceea ce privește frecvența apariției – 24,66% cazuri (1,62/10.000 sau 1:6173 n.n. Frecvența *encefalocelului* în țările EUROCAT (0,36/10.000 sau 1:27.777 n.n.) a fost comparabilă cu

frecvența acestei anomalii cerebrale în țara noastră – 0,39/10.000 sau 1:25.641 n.n. (tabelul 1). În țările EUROCAT, *anencefalia* la nou-născuți în perioada studiată a fost de 6 ori mai puțin frecventă decât în RM – 0,34 și 2,01/10.000 sau 1:29.412 și, respectiv, 1:4975 n.n. Această diferență poate fi explicată printr-un nivel mai înalt de diagnosticare prenatală a acestor patologii în țările europene.

Tabelul 1. Structura malformațiilor congenitale cerebrale în RM și în EUROCAT în anii 2018-2021

Malformație	Republica Moldova		EUROCAT	
	la 10.000 n.n	Frecvența abs.	la 10.000 n.n	Frecvența abs.
Microcefalie	0,51	1:19607	1,62	1:6173
Encefalocel	0,39	1:25641	0,36	1:27777
Anencefalie	2,01	1:4975	0,34	1:29412
Hidrocefalie	3,70	1:2703	2,53	1:3953
Anomalii structurale cerebrale	5,27	1:1898	1,72	1:5814

Ținând cont de faptul că pe site-ul EUROCAT erau disponibile date până în 2021 inclusiv, în studierea dinamicii frecvenței anomaliilor cerebrale la nou-născuți în țara noastră și în țările EUROCAT am comparat datele din Registrul Național de Malformații Congenitale al RM cu datele EUROCAT pentru perioada 2018-2021 [13]. Dinamica cazurilor de MCSN în RM înregistrează fluctuații semnificative, pe când în țările europene frecvența diferitelor forme de anomalii congenitale cerebrale rămâne practic neschimbată, cu excepția anencefaliei. În cazul acestei malformații, tendințele dinamice din RM și EUROCAT au fost similare.

3.2. Analiza influenței factorilor preconcepționali și postconcepționali asupra apariției malformațiilor congenitale ale sistemului nervos

Factori paterni: La nivel de factori paterni asociați cu cei de *infecțios*, la tații copiilor cu MCSN față de cei fără MCSN (*de control*) mai frecvent s-au atestat cazuri cu infecții din complexul TORCH, iar această tendință se menține și la cei cu FMCSN (62,5%). La nivel de factori paterni legați de *stilul de viață* (vicii), s-a observat că la tații copiilor cu MCSN față de cei fără MCSN s-au înregistrat mai frecvent cazuri de vicii nocive, în special tabagism și consum de alcool (>50% versus 2,9-4,3%), această tendință menținându-se și la nivel de FMCSN (tabagism – 68,8%; consum de alcool – 68,8%). Este de notat că utilizarea drogurilor, deși are per general o frecvență redusă la tații copiilor cu MCSN (sub 10%), a fost mai frecventă în grupul cu FMCSN (12,5%), ceea ce se reflectă și într-un OR mai marcat, statistic semnificativ: OR = 24,31; $\hat{I}_{95\%}$ (1,11; 533,51) în FMCSN versus OR = 14,21; $\hat{I}_{95\%}$ (0,78; 257,28) în MCSN față de *control*. Dintre factorii analizați, s-au remarcat în special *diabetul zaharat și HTA*, care prezentau o frecvență mai mare la tații copiilor cu MCSN, în special la cei cu FMCSN, ceea ce se confirmă și printr-un OR mai marcat, statistic semnificativ: OR = 36,56; $\hat{I}_{95\%}$ (1,78; 749,00) în FMCSN versus OR = 24,47; $\hat{I}_{95\%}$ (1,40; 426,37) în MCSN față de *control*. Alți factori care s-au evidențiat la compararea subgrupurilor au fost epilepsia, viciile cardiace, statusul supraponderal și utilizarea unor medicații, însă efectul acestora era mai puțin consistent și cu valori diferite.

Factori materni: La nivel de factori materni de tip *infecțios*, la mamele copiilor cu MCSN față de cei fără MCSN (*control*) mai frecvent (>50%) s-au înregistrat cazuri cu infecții din complexul TORCH, această tendință fiind păstrată și la nivel de FMCSN (68,8%). Acest lucru se reflectă și într-un raport al șanselor mai marcat de a fi cu infecții TORCH în cazul FMCSN. La nivel de factori materni legați de *stilul de viață* (vicii), la mamele copiilor cu MCSN față de cei fără MCSN (*control*) mai frecvent s-au înregistrat cazuri cu vicii, în special consum de alcool sau consum de

droguri, însă valorile frecvențelor denotă că acest fenomen nu a fost predominant și larg răspândit (până la 25% cazuri). Totuși, această tendință s-a păstrat și la nivel de FMCSN. Acest lucru se reflectă și într-un raport al șanselor mai marcat de utilizare de droguri sau consum de alcool în cazul FMCSN. Evaluarea factorilor generali privind sănătatea mamelor copiilor investigați a relevat frecvențe variate și cu diverse variabile privind problemele de sănătate cercetate. S-au remarcat în special următorii factori: status supraponderal, HTA, pielonefrită, anemie, utilizarea de medicație, aflarea în evidența diverșilor medici-specialiști, iar în măsură mai redusă - epilepsie, maladii genetice. Este de notat că nu s-au relevat tendințe marcate de diferențe între frecvențele în funcție de subtip de MCSN (FMCSN), acest lucru reflectându-se și în valorile aproximativ similare ale raportului șanselor.

Per general, dacă este să comparăm impactul factorilor după părinte (matern versus patern), în contextul frecvențelor mai sporite la părinții copiilor cu MCSN față de cei din lotul de control, se observă că unii factori au fost comuni pentru mame și tați, prezentând un risc sporit pentru MCSN (*infecțiile TORCH, consum de alcool, utilizarea medicației, evidența la medici-specialiști, HTA, status supraponderal*), pe când alți factori au fost asociați cu predilecție cu tații (*tabagism, vicii cardiace, diabet zaharat*), iar alții s-au observat cu predilecție la mame (*utilizarea medicației, anemie, pielonefrită, epilepsie, boli genetice*). Factorii investigați din anamneza obstetrico-ginecologică (*prenatală*) relevă per general o frecvență redusă (<25%) în eșantionul studiat, remarcându-se doi factori cu un risc sporit: *prezența unor maladii genetice în familie* și *sarcini stagnante în evoluție* (în anamneză). În pofida unor tendințe de frecvență diferită în funcție de subtipul de MCSN (FMCSN), nu s-au evidențiat diferențe statistic semnificative între acestea, precum și rapoartele șanselor (OR) față de lotul de control erau aproximativ similare.

De asemenea, în baza datelor de anamneză, am comparat grupele în ceea ce privește administrarea acidului folic în timpul sarcinii (pre- și postconcepțional). Astfel, în grupul de control, majorității mamelor (88,6%, n = 62) le-a fost administrat acest supliment în perioadele menționate conform indicațiilor, pe când printre mamele cu copii cu MCSN predominau mamele care nu au primit acid folic (78,6%, n = 55), diferențele dintre aceste două grupuri fiind cu semnificație statistică (p < 0,001). Examinarea subgrupului de mame cu copii cu FMCSN relevă că în 93,8% cazuri nu a fost realizată administrarea acidului folic, cu diferențe statistic semnificative față de grupul de control (p < 0,001), date expuse în figura 5.

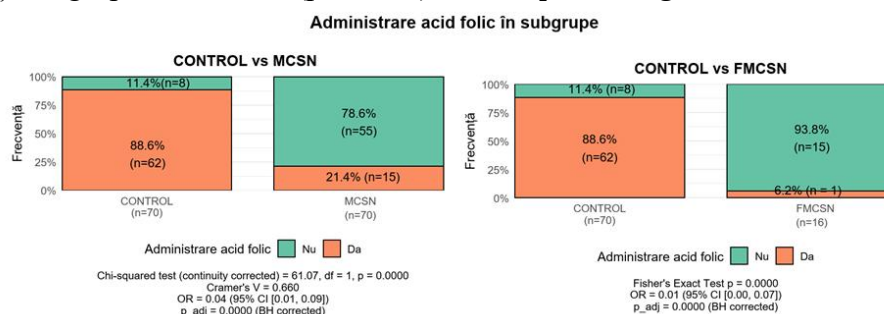


Figura 5. Administrarea acidului folic în subgrupurile investigate

Rezultatele obținute ar indica o serie de factori potențiali cu risc pentru apariția MCSN, ceea ce necesită extinderea studiilor pe eșantioane mai mari de pacienți, pentru evaluarea implicării și a rolului acestor factori în patogeneza patologiilor cercetate. De asemenea, tendințele observate privind anumiți factori și FMCSN necesită studii ulterioare pentru confirmarea celor observate în studiul nostru.

3.3. Explorarea relațiilor nozologice și clinice în cadrul malformațiilor congenitale ale sistemului nervos: tipare de asociere și comorbidități neurologice asociate

În grupul de studiu s-au atestat următoarele frecvențe (aranjate ierarhic) ale formelor de MCSN (conform ICD-10): *hidrocefalie congenitală* (75,71%) > *chist cerebral* (24,29%) > *craniostenoză* (17,14%) > *spină bifidă* și *meningomielocel congenital* (11,43%) > *microcefalie* (10%) > *hipogenezie hipoplazie corp calos* și *agenezie corp calos* (8,57%) > *sindrom Arnold-Chiari* (2,86%) > *atrofie cerebelară* (1,43%). Nu au fost înregistrate cazuri cu sindromul Dandy Walker. În grupul investigat, MCSN izolate reprezentau 38,6% (n = 27), iar cazurile clinice cu coprezență a mai multor tipuri de MCSN au fost: 2 tipuri de MCSN – 51,4% (n = 36), 3 tipuri de MCSN – 10% (n = 7), date expuse în figura 6.

În cazul prezenței unei **singure forme de patologie** de sine stătător/monopatologie (n = 27), relevă diferite tendințe pentru anumite MCSN, astfel, *hidrocefalia* și *meningomielocelul* se prezintă ca monopatologie cu o frecvență mai înaltă decât alte MCSN (*microcefalie*, *agenezie*, *craniostenoză*). În cazul prezenței a **două forme de MCSN** (bipatologie, n = 36), s-a observat că cel mai frecvent bipatologia sau patologia dublă are la bază una dintre entitățile patologice *hidrocefalia* (28 cazuri), urmată de *chistul cerebral* (15 cazuri), *craniostenoză* (8 cazuri), *spina bifidă* (6 cazuri), *microcefalia/meningomielocelul/agenezia corpului calos* (4 cazuri), *hipogenezia corpului calos* (3 cazuri). Este necesar de menționat că, în eșantionul studiat, *spina bifidă* ca element al bipatologiei s-a identificat doar în combinație cu *hidrocefalia*.

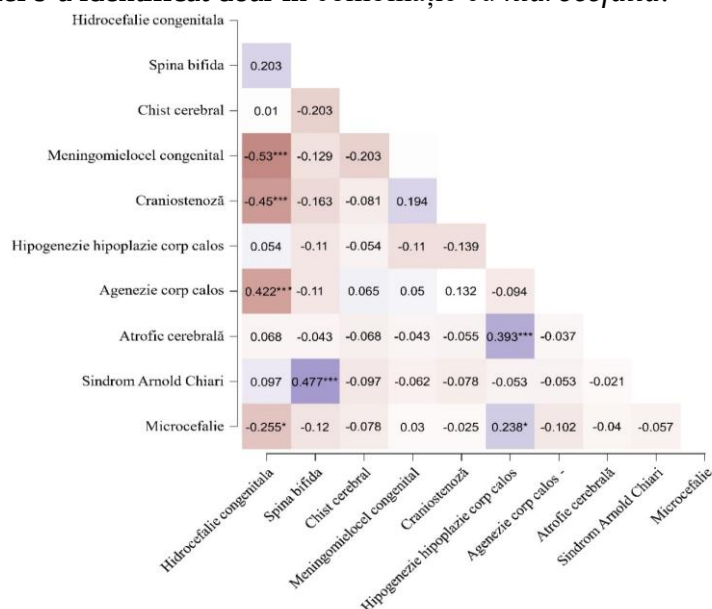


Figura 6. Matricea corelațiilor Spearman dintre MCSN în cadrul lotului studiat

Notă: interpretarea nivelului de semnificație statistică a corelațiilor: *** – $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * – $p < 0,05$.

În cazul prezenței a **trei forme de MCSN** (tripatologie, n = 7), rezultatele arată că cel mai frecvent tripatologia conține una dintre entitățile patologice *hidrocefalia* (6 cazuri), urmată de *hipogenezia corpului calos* (3 cazuri), *spina bifidă/sindromul Arnaud Chiari/microcefalia/chistul cerebral* (2 cazuri), *atrofia/meningomielocelul/agenezia corpului calos/craniostenoză* (1 caz). Putem menționa că, în eșantionul studiat, *sindromul Arnaud Chiari* s-a identificat doar în asociere cu *hidrocefalia* și *spina bifidă* ca parte a tripatologiei, iar *atrofia cerebelară* – doar în asociere cu *hidrocefalia* și *hipogenezia corpului calos*. Mai putem menționa faptul că *spina bifidă* a fost asociată doar cu *hidrocefalia*, în majoritatea cazurilor ca bipatologie (75%) și mai rar ca tripatologie cu

sindromul Arnold Chiari (25%). De asemenea, combinația *hidrocefalie+hipogenezia corpului calos* a fost identificată ca bipatologie, precum și ca tripatologie cu asocierea a diverse alte MCSN (*microcefalie, atrofie cerebelară, chist cerebelar*).

Un alt aspect pe care l-am studiat a fost analiza amplă a structurii morbidității concomitente la copiii cu MCSN (figura 7) din eșantionul studiat (n = 70). În grupul de studiu (copii cu MCSN) s-au atestat următoarele frecvențe (aranjate ierarhic) ale patologiilor concomitente neurologice la copii: *epilepsie simptomatică* (41,43%) > *tetraplegie* (27,14%) > *retard psihomotor sever* (24,29%) > *paraplegie flască* (17,14%) > *tetrapareză* (12,86%) > *strabism congenital* (10%) > *edem cerebral* (5,71%) > *sindrom West* (4,29%) > *sindrom bulbar* (2,86%) > *hemiplegie spastică/hemipareză* (1,43%). Nu au fost înregistrate cazuri cu *paralizie cerebrală infantilă* în acest eșantion. Doar la 11 copii (15,71%) lipseau patologii concomitente (PC), la ceilalți atestându-se: 1 PC (38,57%), 2 PC (32,86%), 3 PC (8,57%), 4 PC (2,86%), 5 PC (1,43%). Rezultatele relevă că cel mai frecvent multipatologia concomitentă conține drept una dintre entitățile patologice: *epilepsia* (7 cazuri), urmată de *tetraplegie/strabism* (4 cazuri), *edem cerebral/retard/sindrom West/tetrapareză* (3 cazuri), *hemipareză/sindrom bulbar* (1 caz). Menționăm că în cadrul multipatologiei concomitente nu au fost înregistrate cazuri de prezență a *paraplegiei* și *hemiplegiei*. În baza tendințelor observate anterior privind asocierea diferitelor MCSN, am realizat o analiză corelațională pentru a stabili probabilitatea acestor interrelații (figura 6). Astfel, între o serie de patologii MCSN și patologiile concomitente s-au observat asocieri statistic semnificative de diferită putere; astfel, corelații puternice: *spina bifidă – paraplegia flască* ($\rho = 0,671$; $p < 0,001$); corelații moderate: *atrofia cerebelară – strabismul congenital* ($\rho = 0,361$; $p = 0,003$); *sindromul Arnold Chiari – paraplegia flască* ($\rho = 0,377$; $p = 0,002$); *microcefalia – tetraplegia* ($\rho = 0,332$; $p = 0,005$); corelații slabe: *hipogenezia/hipoplazia corpului calos – sindromul bulbar* ($\rho = 0,254$; $p = 0,034$); *hipogenezia/hipoplazia corpului calos – strabismul congenital* ($\rho = 0,238$; $p = 0,046$).

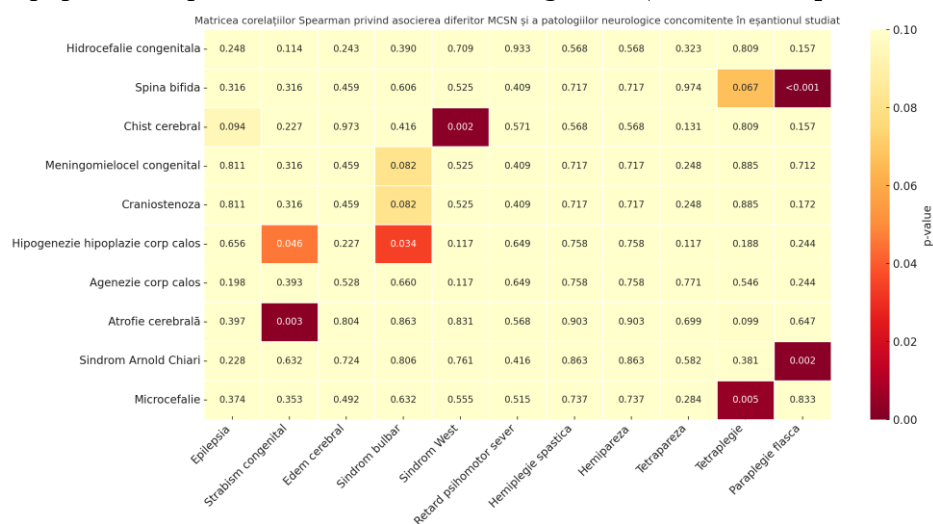


Figura 7. Matricea corelațiilor Spearman privind asocierea diferitor MCSN și a patologiilor neurologice concomitente în eșantionul studiat

Per general, se evidențiază o scădere semnificativă a incidenței MCSN în RM, inclusiv a formelor folat-dependente, ceea ce demonstrează eficiența intervențiilor preventive. Rezultatele obținute ar contura un profil complex de factori sociodemografici, prenatali, materni/paterni asociați cu riscul de MCSN. La anumite patologii, datele din RM au depășit prevalența celor din țările europene din EUROCAT. Astfel, rezultatele obținute necesită extinderea cercetării pe eșantioane mai mari cu includerea și a altor componente (precum evaluarea genetică).

4. ANALIZA POLIMORFISMELOR GENELOR CICLULUI FOLATULUI LA MAMELE COPIILOR CU MALFORMAȚII CONGENITALE ALE SISTEMULUI NERVOS

Identificarea genotipurilor polimorfismelor *MTHFR*, *MTR* și *MTRR* (gene implicate în metabolismul folatului și în ciclul metilării – procese fundamentale pentru sinteza și repararea ADN-ului, precum și metilarea epigenetică) constituie o metodă precisă de evaluare molecular-genetică a relațiilor acestora cu statusul copiilor incluși în studiu (absența/prezența MCSN și a subtipurilor acestora). Astfel, pentru a investiga acest aspect, am realizat analiza statistică în următoarele subgrupuri: mamele copiilor fără MCSN (*control*, $n = 70$); mamele copiilor cu MCSN (*MCSN*, $n = 70$). În grupul *MCSN* a fost evidențiat subgrupul FMCSN, constituit din mamele copiilor cu MCSN folat-dependente (*FMCSN*, $n = 16$). S-au realizat două comparații privind frecvența și asocierea polimorfismelor genetice ale genelor ciclului folatului (*MTHFR677*, *MTHFR1298*, *MTR2756* și *MTRR66*) și apartenența la subgrup: mamele copiilor cu MCSN versus mamele copiilor fără MCSN (*MCSN* vs *control*); mamele copiilor cu MCSN folat-dependente versus mamele copiilor fără MCSN (*FMCSN* vs *control*). Rezultatele procesării datelor au fost redată per genă studiată.

4.1. Distribuția și asocierea variantelor genei *MTHFR677* la mamele copiilor cu MCSN

Inițial, am investigat distribuția variantelor de genotip ale genei *MTHFR677* în grupurile menționate, observându-se o serie de diferențe (figura 8). În grupul de *control*, format din mamele copiilor fără MCSN, varianta de genotip CC a fost cea mai frecventă (77,1%), urmată de varianta CT (20,0%) și de varianta TT, observată în doar 2,9% din cazuri. În schimb, în grupul *MCSN* (mamele copiilor cu MCSN), distribuția genotipurilor a fost diferită; astfel, predominantă a fost varianta CT (45,7%), urmată de varianta CC (38,6%) și TT, identificată în 15,7% din cazuri. Aceste diferențe de distribuție ar indica o asociere între prezența MCSN și frecvența anumitor genotipuri, date cu semnificație statistică ($\chi^2 = 22,27$; $gl = 2$; $p = 1,46e-05$). De asemenea, la evaluarea diferențelor de proporții în interiorul grupurilor, s-a observat că acestea diferă statistic semnificativ de proporțiile așteptate în grupul de *control* ($\chi^2 = 63,5$; $gl = 2$; $p = 1,591636e-14$), precum și în *MCSN* ($\chi^2 = 10,3$; $gl = 2$; $p = 5,758128e-03$). În subgrupul *FMCSN* (mamele copiilor cu MCSN folat-dependente) s-a observat următoarea ierarhie a variantelor de genotip: CT (56,2%) > CC (37,5%) > TT (6,2%), cu diferențe semnificative privind proporțiile în cadrul grupului ($\chi^2 = 6,12$; $gl = 2$; $p = 4,677062e-02$). În comparație cu grupul de *control*, unde s-au observat diferențe statistic semnificative privind distribuția variantelor de genotip (simulare Monte Carlo – 10.000 iterații, $\chi^2 = 9,76$; $p = 8,80e-03$), ceea ce ar indica o asociere între prezența *FMCSN* și frecvența anumitor genotipuri. Aceste rezultate ar indica o posibilă asociere între anumite variante genotipice ale *MTHFR677* la mame și riscul de a naște copii cu MCSN. În baza diferențelor de proporții privind diferite variante de genotip ale genelor examinate în grupurile studiate, am realizat analiza acestora în baza variațiilor de frecvență a alelelor și a diferitelor modele de moștenire (*multiplicativ*, *general*, *aditiv*, *dominant*, *recesiv*), cu efectuarea testului de echilibru după Hardy Weinberg. Pentru gena *MTHFR677*, în grupurile studiate (*MCSN* vs *control*) s-a observat că atât în grupul de mame cu copii cu MCSN, cât și în lotul de *control* predomină alela C, însă cu o frecvență mai mare în lotul de *control* ($n = 86$ vs $n = 122$), pe când alela T se prezintă cu o frecvență mai mare în grupul *MCSN* ($n = 54$ vs $n = 18$).

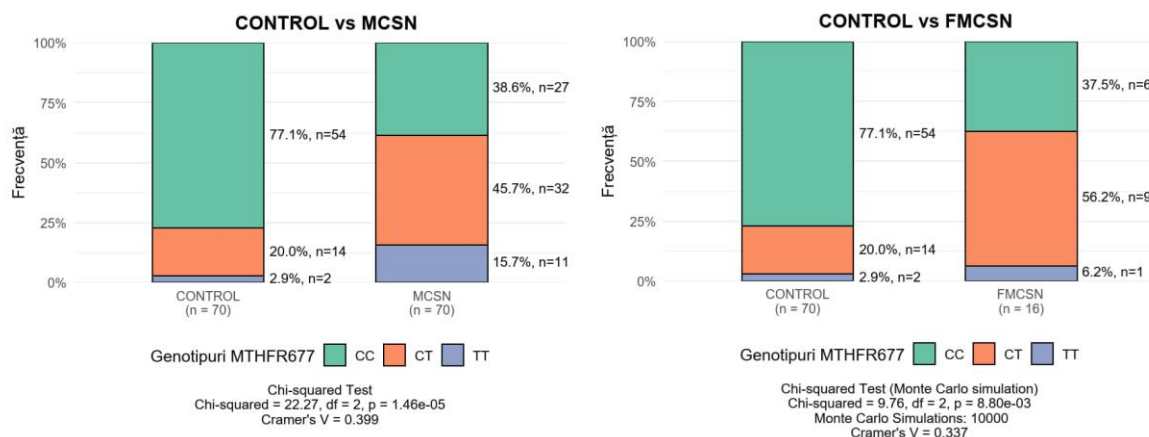


Figura 8. Distribuția variantelor de genotip ale *MTHFR677* la mamele copiilor incluși în studiu

Pentru gena *MTHFR677*, la evaluarea distribuției frecvențelor alelelor, genotipurilor și a modelelor de moștenire la mamele copiilor cu MCSN folat-dependente versus mamele celor fără MCSN (FMCSN vs control), s-a observat că alela C predomină în ambele grupuri, însă cu o frecvență mai mare în grupul de control (n = 122; 87,1%) comparativ cu grupul FMCSN (n = 21; 65,6%). În schimb, alela T a fost mai frecventă în grupul FMCSN (n = 11; 34,4%) comparativ cu lotul de control (n = 18; 12,9%). Aceste diferențe au fost semnificative conform modelului multiplicativ de moștenire ($\chi^2 = 8,60$; p = 0,003), sugerând o asociere între prezența FMCSN și frecvența alelei T (raportul șanselor semnificativ – OR = 3,55; Î95%: 1,47–8,57). Conform modelului general de moștenire, pentru genotipurile CC, CT și TT se observă diferențe statistic semnificative ($\chi^2 = 9,76$; p = 0,008), cu următoarea distribuție între grupuri: genotipul CC a fost predominant în grupul de control (77,1%) comparativ cu FMCSN (37,5%) (raport al șanselor nesemnificativ – OR = 0,18; Î95%: 0,06–0,56); genotipul CT a fost mai frecvent în grupul FMCSN (56,3%) comparativ cu control (20,0%) (raport al șanselor semnificativ – OR = 5,14; Î95%: 1,63–16,21), iar genotipul TT a fost per general rar întâlnit în ambele grupuri, însă a fost mai frecvent în FMCSN (6,3%) comparativ cu control (2,9%) (raport al șanselor nesemnificativ – OR = 2,27; Î95%: 0,19–26,66). Analiza tendințelor liniare prin modelul aditiv de moștenire a confirmat semnificația statistică a acestor diferențe ($\chi^2 = 8,22$; p = 0,004). Analiza echilibrului Hardy-Weinberg (HWE) relevă că distribuția genotipurilor a fost în echilibru în ambele grupuri (control: p = 0,49; FMCSN: p = 0,42).

4.2. Distribuția și asocierea variantelor genei *MTHFR1298* la mamele copiilor cu MCSN

Inițial am investigat distribuția variantelor de genotip ale genei *MTHFR1298* în grupurile menționate, observându-se o serie de diferențe (figura 9). În grupul de control, format din mamele copiilor fără MCSN, varianta de genotip AA a fost cea mai frecventă (84,3%), urmată de varianta AC (12,9%) și de varianta CC, observată în doar 2,9% din cazuri. În schimb, în grupul MCSN (mamele copiilor cu MCSN), ierarhia distribuției genotipurilor a fost similară, cu predominarea AA (54,3%), urmată de varianta AC (42,9%) și CC, identificată în 2,9% din cazuri. Diferențele de frecvență indică o asociere între prezența MCSN și frecvența anumitor genotipuri, date semnificative statistic (simulare Monte Carlo – 10.000 iterații, $\chi^2 = 15,85$; p = 1,00e-04). De asemenea, la evaluarea diferențelor de proporții în interiorul grupurilor, s-a observat că acestea diferă statistic semnificativ de proporțiile așteptate în grupul de control ($\chi^2 = 82,8$; gl = 2; p = 1,032771e-18), precum și în MCSN ($\chi^2 = 30,6$; gl = 2; p = 2,234036e-07).

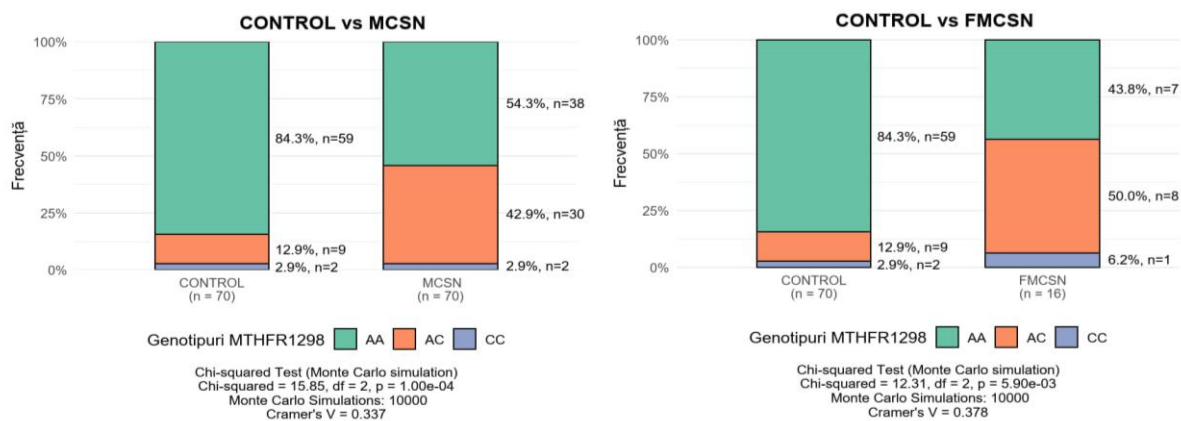


Figura 9. Distribuția variantelor de genotip ale *MTHFR1298* la mamele copiilor incluși în studiu

În subgrupul *FMCSN* (mamele copiilor cu *MCSN* folat-dependente) s-a observat următoarea ierarhie a variantelor de genotip: AC (50%) > AA (43,8%) > CC (6,2%), cu diferențe nesemnificative privind proporțiile în cadrul grupului ($\chi^2 = 5,38$; gl = 2; p = 6,805085e-02). În comparație cu grupul de *control*, se observă diferențe statistic semnificative privind distribuția variantelor de genotip (simulare Monte Carlo – 10.000 iterații, $\chi^2 = 12,31$; p = 5,90e-03), ceea ce relevă o asociere între prezența *FMCSN* și frecvența anumitor genotipuri ale *MTHFR1298*. În baza diferențelor de proporții privind diferite variante de genotip ale genelor examinate în grupurile studiate, am realizat analiza acestora în baza variațiilor de frecvență a alelelor și a diferitelor modele de moștenire (*multiplicativ, general, aditiv, dominant, recesiv*), inclusiv cu efectuarea testului de echilibru după Hardy-Weinberg.

Pentru gena *MTHFR1298*, în grupurile studiate (*MCSN* vs *control*) s-a observat că atât în grupul de mame cu copii cu *MCSN*, cât și în cel de *control* predomină alela A, însă cu o frecvență mai mare în lotul de *control* (n = 127 vs n = 106), pe când alela C se prezintă cu o frecvență mai mare în grupul *MCSN* (n = 34 vs n = 13). Analiza realizată a confirmat asocierea dintre varianta de genotip a genei *MTHFR1298* și apartenența de grup (absența/prezența *MCSN*), această relație fiind statistic semnificativă în baza modelelor *multiplicativ/aditiv/general/dominant* de moștenire, dar nu și a celui *recesiv*. De notat că pentru gena *MTHFR1298* a fost respectat echilibrul Hardy-Weinberg în ambele grupuri (*control* – p = 0,38; *MCSN* – p = 0,32). Analiza echilibrului Hardy-Weinberg (HWE) arată că distribuția genotipurilor a fost în echilibru în ambele grupuri (*control*: p = 0,38; *FMCSN*: p = 0,51).

4.3. Distribuția și asocierea variantelor genei *MTR2756* la mamele copiilor cu *MCSN*

Mai întâi am investigat distribuția variantelor de genotip ale genei *MTR2756* în grupurile menționate, observându-se o serie de diferențe (figura 10). În grupul de *control*, format din mamele copiilor fără *MCSN*, varianta de genotip AA a fost cea mai frecventă (81,4%), urmată de varianta AG (17,1%) și de varianta GG, observată în doar 1,4% din cazuri. În grupul *MCSN* (mamele copiilor cu *MCSN*), ierarhia distribuției genotipurilor a fost similară, cu predominarea AA (55,7%), urmată de varianta AG (41,4%) și GG, identificată în 2,9% din cazuri. Diferențele de frecvență relevă o asociere între prezența *MCSN* și frecvența anumitor genotipuri, semnificativă statistic (simulare Monte Carlo – 10.000 iterații, $\chi^2 = 10,76$; p = 2,50e-03). De asemenea, la evaluarea diferențelor de proporții în interiorul grupurilor, s-a observat că acestea diferă statistic semnificativ de proporțiile așteptate în grupul de *control* ($\chi^2 = 75,5$; gl = 2; p = 4,118031e-17), precum și în *MCSN* ($\chi^2 = 31,4$; gl = 2; p = 1,519066e-07).

În subgrupul *FMCSN* (mamele copiilor cu *MCSN* folat-dependente) s-a observat următoarea ierarhie a variantelor de genotip: AA (56,2%) > AG (43,8%) și lipsa GG (0%), cu diferențe semnificative privind proporțiile în cadrul grupului ($\chi^2 = 8,38$; gl = 2; p = 1,51842e-02). În comparație cu grupul de *control*, se atestă diferențe statistic nesemnificative privind distribuția variantelor de genotip (simulare Monte Carlo – 10.000 iterații, $\chi^2 = 5,48$; p = 8,99e-02), ceea ce relevă lipsa asocierii între prezența *FMCSN* și frecvența anumitor genotipuri ale *MTR2756*. În baza diferențelor de proporții privind diferitele variante de genotip ale genelor examinate în grupurile studiate, am realizat analiza acestora în baza variațiilor de frecvență a alelelor și a diferitelor modele de moștenire (*multiplicativ, general, aditiv, dominant, recesiv*), inclusiv cu efectuarea testului de echilibru după Hardy-Weinberg.

Pentru gena *MTR2756*, în grupurile studiate (*MCSN* vs *control*) s-a observat că atât în grupul de mame cu copii cu *MCSN*, cât și în lotul de *control* predomină alela A, însă cu o frecvență mai mare în lotul de *control* (n = 126 vs. n = 107), pe când alela G prezintă o frecvență mai mare în grupul *MCSN* (n = 33 vs n = 14).

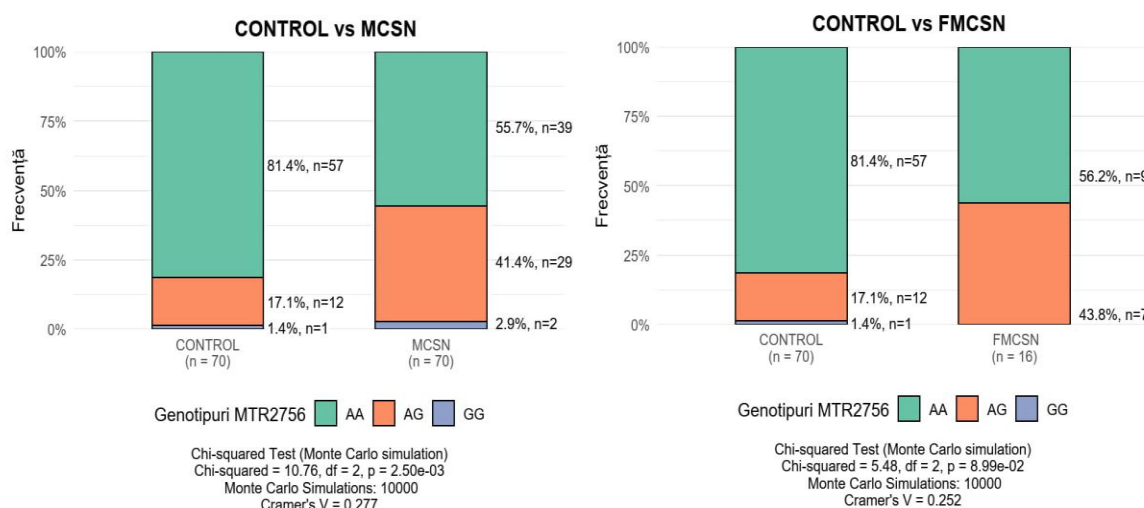


Figura 10. Distribuția variantelor de genotip ale *MTR2756* la mamele copiilor incluși în studiu

Analiza realizată a confirmat asocierea dintre varianta de genotip al genei *MTR2756* și apartenența de grup (absența/prezența *MCSN*), această relație fiind statistic semnificativă în baza modelelor *multiplicativ/aditiv/general/dominant* de moștenire, dar nu și a celui *recesiv*. De notat că pentru gena *MTR2756* a fost respectat echilibrul Hardy-Weinberg în ambele grupuri (*control* – p = 0,86; *MCSN* – p = 0,31). Pentru gena *MTR2756*, la evaluarea distribuției frecvențelor alelelor, genotipurilor și modelelor de moștenire la mamele copiilor cu *MCSN* folat-dependente versus mamele copiilor fără *MCSN* (*FMCSN* vs *control*), s-a stabilit că alela A predomină în ambele grupuri, însă cu o frecvență sporită în cel de *control* (n = 126, 90%), comparativ cu *FMCSN* (n = 25; 78,1%), iar alela G a fost mai frecventă în grupul *FMCSN* (n = 7; 21,9%), comparativ cu lotul de *control* (n = 14; 10%), aceste diferențe nu au fost însă semnificative statistic conform *modelului multiplicativ de moștenire* ($\chi^2 = 3,43$; p = 0,06), ceea ce nu ar indica o asociere între prezența *FMCSN* și frecvența sporită a alelei G la mame, în ciuda șansei mai mari de prezență a acesteia (raport al șanselor nesemnificativ – OR = 2,52; $\hat{I}_{95\%}$: 0,92–6,88). De notat că pentru gena *MTR2756* a fost respectat echilibrul Hardy-Weinberg în ambele grupuri (*control* – p = 0,86; *MCSN* – p = 0,31).

4.4. Distribuția și asocierea variantelor genei MTRR66 la mamele copiilor cu MCSN

Am investigat distribuția variantelor de genotip ale genei MTRR66 în grupurile menționate, observând o serie de diferențe (figura 11). În grupul de *control*, format din mamele copiilor fără MCSN, varianta de genotip AA a fost cea mai frecventă (40,0%), urmată de varianta AG (38,6%) și de varianta GG (21,4%). În schimb, în grupul MCSN (mamele copiilor cu MCSN), ierarhia distribuției genotipurilor a fost diferită, cu predominarea AG (48,6%), urmată de GG (35,7%) și AA identificată în doar 15,7% din cazuri. Diferențele de frecvență relevă o asociere între prezența MCSN și frecvența anumitor genotipuri, semnificativă statistic ($\chi^2 = 10,71$; gl = 2; $p = 4,72e-03$).

La evaluarea diferențelor de proporții în interiorul grupurilor s-a observat că acestea nu diferă statistic semnificativ de proporțiile așteptate în grupul de *control* ($\chi^2 = 4,49$; gl = 2; $p = 1,061548e-01$), dar au fost statistic semnificativ diferite în MCSN ($\chi^2 = 11,5$; gl = 2; $p = 3,160128e-03$).

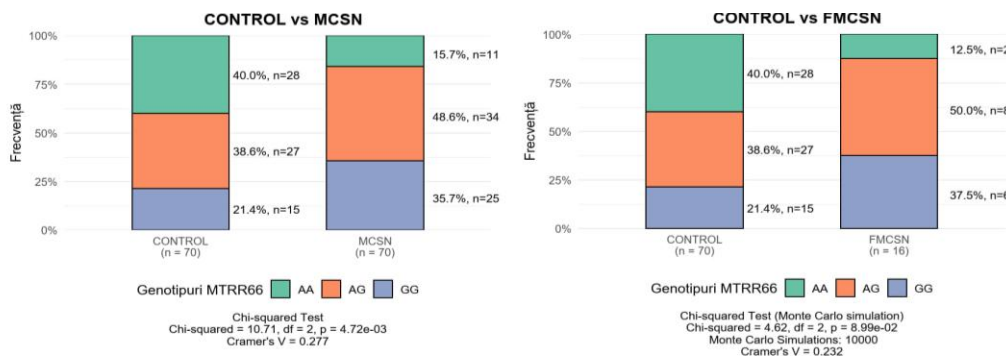


Figura 11. Distribuția variantelor de genotip ale MTRR66 la mamele copiilor incluși în studiu

În subgrupul FMCSN (mamele copiilor cu MCSN folat-dependente) s-a observat următoarea ierarhie a variantelor de genotip: AG (50%) > GG (37,5%) > AA (12,5%), cu diferențe nesemnificative privind proporțiile în cadrul grupului ($\chi^2 = 3,5$; gl = 2; $p = 1,737739e-01$). În comparație cu grupul de *control*, se observă diferențe statistic nesemnificative de distribuție a variantelor de genotip (simulare Monte Carlo – 10.000 iterații, $\chi^2 = 4,62$; $p = 8,99e-02$), ceea ce relevă o lipsă de asociere între prezența FMCSN și frecvența anumitor genotipuri a MTRR66. Aceste rezultate ar indica o posibilă asociere între anumite variante genotipice ale MTRR66 la mame și riscul de a naște copii cu MCSN, care ar necesita investigații ulterioare în alte studii. În baza diferențelor de proporții ale diferitelor variante de genotip ale genelor examinate în grupurile studiate, am realizat analiza acestora în baza variațiilor de frecvență a alelelor și a diferitelor modele de moștenire (*multiplicativ, general, aditiv, dominant, recesiv*), inclusiv cu efectuarea testului de echilibru după Hardy-Weinberg. Pentru gena MTRR66, în grupurile studiate (MCSN vs *control*) s-a observat că în grupul de mame cu copii cu MCSN predomină alela G (60%, $n = 84$ vs 40,7%, $n = 57$), pe când în lotul de *control* predomină alela A (59,3%, $n = 83$ vs 40%, $n = 56$). Analiza realizată a confirmat asocierea dintre varianta de genotip a genei MTRR66 și apartenența de grup (absența/prezența MCSN), această relație fiind statistic semnificativă în baza majorității modelelor de moștenire (*multiplicativ/aditiv/general/dominant*). De notat că pentru gena MTRR66 a fost respectat echilibrul Hardy-Weinberg în grupul MCSN ($p = 1$) și în cel de *control* ($p = 0,25$).

Pentru gena MTRR66, la evaluarea distribuției frecvențelor alelelor, genotipurilor și modelelor de moștenire la mamele copiilor cu MCSN folat-dependente versus cele ale copiilor fără MCSN (FMCSN vs *control*), s-a observat că alela A predomină în grupul de *control* ($n = 83$;

59,3%), comparativ cu grupul *FMCSN* ($n = 12$; 37,5%), pe când alela G are o frecvență sporită în grupul *FMCSN* ($n = 20$; 62,5%), comparativ cu cel de *control* ($n = 57$; 40,7%), aceste diferențe au fost semnificative statistic conform *modelului multiplicativ de moștenire* ($\chi^2 = 5,00$; $p = 0,03$), ceea ce ar indica o asociere între prezența *FMCSN* și frecvența sporită a alelei G la mame (raport al șanselor semnificativ – $OR = 2,43$; $\hat{I}I_{95\%}$: 1,10–5,35). Analiza echilibrului Hardy-Weinberg (HWE) arată că distribuția genotipurilor a fost în echilibru în grupul *FMCSN* ($p = 1$) și în cel de *control* ($p = 0,25$).

4.5. Evaluarea distribuției polimorfismului genelor ciclului folatului în diferite forme de MCSN

În baza rezultatelor obținute, am investigat ulterior particularitățile genotipurilor genelor ciclului folatului în diferite forme de MCSN, prelucrarea statistică efectuându-se cu determinarea gradului de asociere dintre subtipul de MCSN și particularitățile genotipului matern, precum și cu calculul raportului șanselor (versus mamele din grupul de control) și al intervalelor de încredere, modelul de moștenire studiat fiind cel general. La mamele copiilor din grupul de control se atestă că gena *MTHFR677* prezintă următoarea distribuție a variantelor de genotip: CC (77,1%, $n = 54$); CT (20,0%, $n = 14$); TT (2,9%, $n = 2$), astfel, genotipurile „patologice” (de risc) CT și TT reprezintă 22,9% din cazuri. Ulterior, am analizat distribuția variantelor de genotip matern pentru gena *MTHFR677*, evaluând ponderea cumulativă a variantelor „patologice” (de risc), precum și riscurile prezentate de prezența acestora (riscul atribuibil și riscul relativ) per subtip de MCSN.

Per general, se confirmă tendința observată anterior de pondere mai mare a genotipurilor ce conțin alela T la mamele copiilor cu diferite forme de MCSN, comparativ cu mamele copiilor din lotul de control, în special ponderea variantei heterozigote CT, care în majoritatea subtipurilor de MCSN din eșantionul de studiu a fost predominantă la mamele acestor copii. Pentru a elucida acest fenomen, am explorat asocierile dintre variantele de genotip matern al genei cu subtipul de MCSN, fiind prezentate în continuare cazurile cu o șansă sporită (OR semnificativ). Astfel, în cazul mamelor copiilor cu *hidrocefalie congenitală*, se observă o distribuție diferită față de mamele celor din grupul de control, cu o frecvență mai înaltă a variantelor ce conțin alela T, precum heterozigotă CT (raport al șanselor semnificativ – $OR = 2,84$; $\hat{I}I_{95\%}$: 1,27-6,32) și homozigotă TT (raport al șanselor semnificativ – $OR = 6,04$; $\hat{I}I_{95\%}$: 1,23-29,78), diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2 = 15,81$; $p = 0,0004$). La mamele copiilor cu *meningomielocel* se observă o distribuție diferită față de mamele copiilor din grupul de control, cu o frecvență mai înaltă a variantelor ce conțin alela T, în special heterozigotă CT (raport al șanselor semnificativ – $OR = 6,67$; $\hat{I}I_{95\%}$: 1,42-31,30), diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2 = 9,78$; $p = 0,008$). La mamele copiilor cu *chist cerebral* se observă o distribuție diferită față de cele ale copiilor din grupul de control, cu o frecvență mai înaltă a variantelor ce conțin alela T, în special heterozigotă CT (raport al șanselor semnificativ – $OR = 3,56$; $\hat{I}I_{95\%}$: 1,16-10,88), diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2 = 8,84$; $p = 0,01$). La mamele copiilor cu *craniostenoză* se atestă o distribuție diferită, comparativ cu mamele celor din grupul de control, cu o frecvență mai înaltă a variantelor ce conțin alela T, în special heterozigotă CT (raport al șanselor semnificativ – $OR = 8,00$; $\hat{I}I_{95\%}$: 2,10-30,42), diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2 = 17,81$; $p = 0,0001$). La mamele copiilor cu *agenzie a corpului calos* se atestă o distribuție diferită versus mamele copiilor din grupul de control, cu o frecvență mai înaltă a variantelor ce conțin alela T, în special heterozigotă CT (raport al șanselor semnificativ – $OR = 8,00$; $\hat{I}I_{95\%}$: 1,33-48,18), diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2 = 10,54$; $p = 0,005$). Pentru celelalte comparații, în ciuda unor tendințe de diferențe de distribuție, nu s-a observat vreo

semnificație statistică a diferențelor între MCSN-uri, precum și la comparația cu mamele copiilor din lotul de control.

La mamele copiilor din grupul de control, pentru gena *MTHFR1298* se observă următoarea distribuție a variantelor de genotip: AA (84,3%, n = 59); AC (12,9%, n = 9); CC (2,9%, n = 2), iar genotipurile „patologice” (de risc) AC și CC reprezintă 15,8% din cazuri. Ulterior, am analizat distribuția variantelor de genotip matern pentru gena *MTHFR1298*, evaluând ponderea cumulativă a variantelor „patologice” (de risc), precum și riscurile prezentate de prezența acestora (risc atribuibil și riscul relativ) per subtip de MCSN.

Per general, se confirmă tendința observată anterior de pondere mai mare a genotipurilor ce conțin alela C la mamele copiilor cu diferite forme de MCSN, comparativ cu mamele copiilor din lotul de control, în special a variantei heterozigote AC, care în majoritatea subtipurilor de MCSN din eșantionul de studiu a prezentat o predominare la mamele acestor copii. Pentru a elucida acest fenomen, am explorat asocierile dintre variantele de genotip matern ale genei cu subtipul de MCSN, fiind prezentate în continuare cazurile cu o șansă sporită (OR semnificativ). Astfel, în cazul mamelor copiilor cu *hidrocefalie congenitală*, se observă o distribuție diferită față de cele ale copiilor din grupul de control, cu o frecvență mai înaltă a variantei heterozigote AC (raport al șanselor semnificativ – OR = 4,45; $\hat{I}^{95\%}$: 1,83-6,32), diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2 = 11,72$; p = 0,003). În cazul mamelor copiilor cu *spină bifidă*, se atestă o distribuție diferită față de mamele copiilor din grupul de control, cu o frecvență mai înaltă a variantei heterozigote AC (raport al șanselor semnificativ – OR = 11,30; $\hat{I}^{95\%}$: 2,30-55,58), diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2 = 12,06$; p = 0,002). Mamele copiilor cu *chist cerebral* prezintă o distribuție diferită, comparativ cu mamele copiilor din grupul de control, cu o frecvență mai înaltă a variantei heterozigote AC (raport al șanselor semnificativ – OR = 9,68; $\hat{I}^{95\%}$: 2,94-31,92), diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2 = 17,07$; p = 0,0002). La mamele copiilor cu *craniostenoză* se atestă o distribuție diferită versus cele ale copiilor din grupul de control, cu o frecvență mai mare a variantei heterozigote AC (raport al șanselor semnificativ – OR = 6,78; $\hat{I}^{95\%}$: 1,79-25,64), iar diferențele sunt statistic semnificative ($\chi^2 = 9,59$; p = 0,008). La mamele copiilor cu *hipogenezie/hipoplazie a corpului calos* se observă o distribuție diferită față de mamele copiilor din grupul de control, cu o frecvență mai înaltă a variantei heterozigote AC (raport al șanselor semnificativ – OR = 6,78; $\hat{I}^{95\%}$: 1,18-38,87), diferențele ating semnificația statistică ($\chi^2 = 9,29$; p = 0,01). La mamele copiilor cu *agenezie a corpului calos* se atestă o distribuție diferită față de mamele celor din grupul de control, cu o frecvență mai înaltă a variantei heterozigote AC (raport al șanselor semnificativ – OR = 6,78; $\hat{I}^{95\%}$: 1,18-38,87), diferențele nu au o semnificație statistică ($\chi^2 = 5,80$; p = 0,06). La mamele copiilor cu *sindromul Arnold-Chiari* se observă o distribuție diferită față de mamele copiilor din grupul de control, cu o frecvență mai mare a variantei heterozigote AC (raport al șanselor semnificativ – OR = 32,37; $\hat{I}^{95\%}$: 1,44-727,44), diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2 = 11,41$; p = 0,003). La mamele copiilor cu *microcefalie* se constată o distribuție diferită față de cele ale copiilor din grupul de control, cu o frecvență mai înaltă a variantelor ce conțin alela C – heterozigotă AC și homozigotă CC, diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2 = 7,16$; p = 0,03), însă nu se atestă valori OR semnificative. Pentru celelalte comparații, în pofida unor tendințe de diferențe de distribuție, nu s-a observat vreo semnificație statistică a diferențelor între MCSN sau la comparația cu mamele copiilor din lotul de control.

La mamele copiilor din grupul de control, pentru gena *MTR2756* se observă următoarea distribuție a variantelor de genotip: AA (81,4%, n = 57), AG (17,1%, n = 12); GG (1,4%, n = 1),

iar genotipurile „patologice” (de risc) AG și GG reprezintă în total 18,6% din cazuri. Ulterior, am analizat distribuția variantelor de genotip matern pentru gena *MTR2756*, evaluând ponderea cumulativă a variantelor „patologice” (de risc), precum și riscurile determinate de prezența acestora (riscul atribuibil și cel relativ) per subtip de MCSN.

Per general, se constată că, în diferite subtipuri de MCSN, în majoritatea cazurilor predomină varianta homozigotă normală AA, ca și la mamele copiilor din lotul de control, însă se observă o tendință de sporire a frecvenței genotipurilor ce conțin alela G la mamele copiilor cu diferite forme de MCSN față de mamele copiilor din lotul de control, în special a variantei heterozigote AG. Pentru a elucida acest fenomen, am explorat asocierile dintre variantele de genotip matern ale genei cu subtipul de MCSN, fiind prezentate în continuare cazurile cu o șansă sporită (OR semnificativ). Astfel, în cazul mamelor copiilor cu *hidrocefalie congenitală*, se observă o distribuție diferită față de cele ale copiilor din grupul de control, cu o frecvență mai înaltă a variantei heterozigote AG (raport al șanselor semnificativ – OR = 3,71; $\hat{I}_{95\%}$: 1,62-8,46), diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2 = 10,42$; $p = 0,005$). În cazul mamelor copiilor cu *meningomielocel congenital*, se atestă o distribuție diferită comparativ cu mamele copiilor din grupul de control, cu o frecvență mai mare a variantei heterozigote AG (raport al șanselor semnificativ – OR = 4,83; $\hat{I}_{95\%}$: 1,06-22,08), diferențele însă nu ating semnificația statistică ($p = 0,09$). La mamele copiilor cu *chist cerebral*, se observă o distribuție diferită față de mamele celor din grupul de control ($\chi^2 = 10,02$; $p = 0,0007$), cu o frecvență mai înaltă a variantei heterozigote AG (raport al șanselor semnificativ – OR = 3,38; $\hat{I}_{95\%}$: 1,07-10,67). De asemenea, această formă de MCSN se deosebește statistic semnificativ privind distribuția genotipurilor genei *MTR2756* la mamele cu copii cu alte forme de MCSN ($\chi^2 = 6,54$; $p = 0,004$), însă fără valori semnificative ale OR. La mamele copiilor cu *agenzie a corpului calos*, există o distribuție diferită față de mamele copiilor din grupul de control, cu o frecvență mai mare a variantei heterozigote AG, diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2 = 6,35$; $p = 0,04$), dar acest lucru nu s-a reflectat în valori semnificative ale OR. Pentru celelalte comparații, în pofida unor tendințe de diferențe în distribuție, nu s-a observat vreo semnificație statistică a diferențelor între diferite MCSN și nici la comparația cu mamele copiilor din lotul de control.

La mamele copiilor din grupul de control, pentru gena *MTRR66* se observă următoarea distribuție a variantelor de genotip: AA (40%, $n = 28$), AG (38,6%, $n = 27$) și GG (21,4%, $n = 15$), astfel, genotipurile „patologice” (de risc) AG și GG reprezintă în sumă 60% din cazuri. Ulterior am analizat distribuția variantelor de genotip matern pentru gena *MTRR66*, evaluând atât ponderea cumulativă a variantelor „patologice” (de risc), cât și riscurile prezentate de prezența acestora (riscul atribuibil și cel relativ) per subtip de MCSN.

Per general, se constată că în diferite subtipuri de MCSN predomină, în majoritatea cazurilor, variantele genei ce conțin alela G, în contrast cu tiparul observat la mamele copiilor din lotul de control în care predomină varianta homozigotă normală AA. Totuși, pentru această genă se observă o dinamică diferită, fiind mult mai redus riscul atribuibil prezentat de variantele patologice ale genei la mame, precum și cazuri în care copii cu patologie de tip MCSN au avut mame cu tip predominant normal. Posibil, acest fenomen se poate atribui numărului redus de cazuri, precum și influenței altor factori (atât genetici, cât și epigenetici), care nu pot fi explorați pe deplin din cauza limitelor ce țin de dimensiunea eșantionului. Ulterior, am explorat asocierile dintre variantele de genotip matern ale genei și subtipul de MCSN, fiind prezentate în continuare cazurile cu o șansă sporită (OR semnificativ). La copiii cu hidrocefalie congenitală și cu chist cerebral, s-au observat

diferențe statistic semnificative privind distribuția variantelor de genotip matern pentru gena *MTRR66* ($p = 0.005$, respectiv $p = 0.03$), însă acest lucru nu s-a reflectat în OR semnificative. Este de remarcat că pentru această genă nu s-au identificat alte diferențe semnificative privind genotipul matern la copiii cu diferite tipuri de MCSN versus mamele celor din lotul de control. Rezultatele obținute în cadrul studiului evidențiază o asociere semnificativă între anumite variante genetice implicate în metabolismul acidului folic și riscul de apariție a malformațiilor congenitale ale sistemului nervos, în special în formele folat-dependente. Analizele comparative între subgrupuri au constatat o prevalență crescută a alelelor de risc și a genotipurilor heterozigote sau homozigote la mamele copiilor afectați, susținând ipoteza implicării polimorfismelor *MTHFR*, *MTR* și *MTRR* în etiopatogeneza acestor afecțiuni. Observațiile privind distribuția variantelor în funcție de subtipurile clinice de MCSN sugerează existența unor mecanisme genetice comune, dar și a particularităților distincte asociate cu anumite fenotipuri. Validitatea datelor a fost susținută de respectarea echilibrului Hardy-Weinberg, iar extinderea cercetărilor pe loturi mai mari și eterogene va permite aprofundarea acestor constatări și dezvoltarea unor direcții preventive personalizate.

Evaluarea riscului prezentat de factorii epigenetici și genetici în apariția MCSN/FMCSN

A fost realizată o analiză comparativă între lotul de control (copii sănătoși) și două grupe de studiu: copii cu malformații congenitale ale sistemului nervos (MCSN) și subgrupul acestora cu malformații folat-dependente (FMCSN). Pentru fiecare factor de risc a fost calculat riscul relativ (RR) și riscul atribuibil (RA), exprimate procentual, evidențiindu-se factorii cu cel mai mare impact asupra dezvoltării acestor malformații. **Factorii de sănătate paternă.** S-a observat că aflarea tatălui în evidența medicilor-specialiști a fost un factor de protecție ($RR < 1$) față de apariția MCSN la copiii descendenți, însă acest lucru nu a fost la fel de evident în cazul comparației FMCSN versus control ($RR = 1,55$), ceea ce ar arăta că există alți factori, mai puternici, care ar spori riscul de dezvoltare a acestui subtip de MCSN în populație. Per general, ceilalți indicatori colectați au prezentat un risc sporit atât pentru dezvoltarea MCSN, cât și a FMCSN. O tendință generală observată este că pentru majoritatea indicatorilor de sănătate paternă, riscul relativ avea valori mai sporite în caz de FMCSN. Analiza separată a valorilor riscului atribuibil relevă că, în caz de MCSN, o serie de factori sunt atribuibili apariției bolii în 4-20% din toate cazurile de maladie, însă este de specificat că, în cazul FMCSN, valorile riscului atribuibil cresc, în special făcându-se remarcă factorii ce țin de vicii (tabagism, abuz de alcool) și de infecțiile din complexul TORCH (valori RA >50%). **Factorii de sănătate maternă.** S-a constatat că valorile riscului relativ sunt variate, în special observându-se un impact mai marcat al factorilor infecțioși (citomegalovirus, hepatita virală), al expunerii la noxe (chimice, fizice) și al anumitor vicii (tabagismul). O tendință similară cu factorii de sănătate paternă este faptul că, pentru majoritatea indicatorilor, riscul relativ avea valori mai sporite în caz de FMCSN. Evaluarea riscului atribuibil relevă următorii factori-cheie (valori RA >50%) comuni atât pentru apariția MCSN, cât și a FMCSN: infecțiile TORCH, aflarea în evidența medicilor-specialiști, infecția cu citomegalovirus, sarcina patologică. De asemenea, s-a observat o influență puternică a factorului anemie în timpul sarcinii în apariția MCSN (RA = 50,84%), precum și a factorului tabagism în timpul sarcinii privind apariția malformațiilor congenitale ale SN folat-dependente (RA = 61,95%). Administrarea acidului folic în timpul sarcinii a relevat un efect protectiv semnificativ împotriva apariției FMCSN, pe când lipsa administrării acestuia a sporit riscul relativ ($RR = 19,09$), ceea ce reconfirmă utilitatea acestei măsuri de prevenție. **Factorii sociodemografici** au reconfirmat riscul prezentat de sexul masculin al copilului, de locul rural de trai și de starea socioeconomică

nefavorabilă în apariția FMCSN, acestea fiind raportate și în alte studii ca potențiali factori asociați acestui subtip de malformații congenitale ale SN. La evaluarea riscului atribuibil, s-a remarcat statusul economic de vulnerabilitate ca fiind asociat cu apariția FMCSN (RA >50%).

În ceea ce ține de polimorfismele genelor ciclului folat analizate în studiu, s-a observat un impact diferit al acestora asupra valorilor riscului relativ și celui atribuibil. Astfel, per general, se observă o asociere puternică mai ales cu formele folat-dependente de MCSN pentru variantele de SNP maternelle (CT pentru *MTHFR677*, AC pentru *MTHFR1298*, AG pentru *MTR2756*), cu un risc atribuibil mai marcat (RA >25%). De asemenea, prezența la mame a variantelor homozigote a acestor gene (*MTHFR677CC*, *MTHFR 1298AA*, *MTR2756AA* și *MTRR66AA*) a relevat un efect protector (RR <1), confirmat prin diminuarea semnificativă a riscului atribuibil. Astfel, aceste date, inclusiv cele din evaluarea statistică precedentă, demonstrează că elaborarea unor noi politici de sănătate, orientate spre evidențierea și controlul acestor factori, ar putea avea un efect benefic în sănătatea publică prin reducerea incidenței cazurilor de malformații congenitale a SN, în special a celor folat-dependente. Totodată, o limitare a acestor estimări ce trebuie luată în calcul este faptul că incidența redusă a bolii în populația generală a RM, precum și dificultatea de eșantionare, nu au permis realizarea unor modele de interacțiune genetico-epigenetică.

CONCLUZII GENERALE

1. În Republica Moldova, pe parcursul anilor 2018-2023, s-a constatat o tendință de descreștere semnificativă statistic a incidenței malformațiilor congenitale ale sistemului nervos (MCSN), inclusiv a cazurilor de MCSN folat-prevenibile, care ar putea reflecta impactul măsurilor de profilaxie primară și creșterea accesului populației la diagnosticarea prenatală. Evaluarea frecvenței MCSN în populația pediatrică din RM (în perioada 2018-2021) a identificat o frecvență mai mare a anomaliilor structurale ale creierului și a hidrocefaliei, predominante fiind anencefalia, encefalocelul, microcefalia. În regiunea EUROCAT sunt mai frecvente cazurile de microcefalie, comparativ cu RM, iar incidența encefalocelului este relativ similară în RM și în EUROCAT.
2. Analiza factorilor de risc pentru MCSN a evidențiat diferențe semnificative între grupurile studiate, în special pentru factorii din timpul sarcinii (13 asocieri), urmați de cei materni (10 asocieri) și cei paterni (7 asocieri). Pentru factorii din timpul sarcinii, valori semnificative ale raportului de șanse s-au observat pentru citomegalovirus, tabagism și hepatita virală. Dintre factorii materni, s-au constatat asocieri puternice pentru supraponderalitate, bolile genetice și infecții. Printre factorii paterni au predominat tabagismul, consumul de alcool, infecțiile TORCH.
3. Studiul a identificat că cea mai frecventă formă de MCSN a fost hidrocefalia congenitală (75,71%), urmată de chisturile cerebrale (24,29%), craniostenoză (17,14%), spina bifidă/meningomielocelul congenital (11,43% fiecare) și microcefalie (10%), alte patologii (hipogenezia/agenezia corpului calos, atrofia cerebelară, sindromul Arnold-Chiari) atestându-se rar (<10% cazuri). S-au atestat diverse combinații de forme de MCSN, cu identificarea a două clustere de MCSN: 1) agenezia corpului calos/meningomielocelul congenital/craniostenoză; 2) spina bifidă/sindromul Arnold Chiari. În eșantionul investigat au fost identificate diferite asocieri între forma de MCSN și patologiiile concomitente (unice/multiple), au fost observate, în special, corelații puternice între *spina bifida* și *paraplegia flască* ($\rho = 0,671$), corelații moderate între *atrofia cerebrală* și *strabismul congenital* ($\rho = 0,361$), între *sindromul Arnold-Chiari* și *paraplegia flască* ($\rho = 0,377$).

4. Analizele statistice efectuate evidențiază că la mamele copiilor cu MCSN, mai pronunțat în formele folat-dependente (FMCSN), se observă o suprareprezentare a alelelor de risc în genele ciclului folatului (*MTHFR677-T*, *MTHFR1298-C*, *MTR2756-G*, *MTRR66-G*), cel mai frecvent în heterozigoți (CT/AC/AG). Genotipurile homozigote „wild-type” (de ex., *MTHFR677-CC*, *MTHFR1298-AA*, *MTR2756-AA*, *MTRR66-AA*) au avut efect protector ($RR < 1$; $PAF < 0$). Din sfera nongenetică, infecțiile TORCH/CMV, viciile materne (tabagism/alcool), expunerile la noxe și vulnerabilitatea socioeconomică au contribuit substanțial la povara bolii, cu RA% la cei expuși frecvent $> 50\%$ în FMCSN. Suplimentarea cu acid folic a fost protectivă, iar lipsa acesteia s-a asociat cu RR marcat (≈ 19). Deși modelele formale de interacțiune (*genă - mediu/genă - genă*) nu au fost posibile din cauza eșantioanelor mici pe subtip, convergența direcțională - alelele de risc + expunerile nefavorabile - sugerează efecte cel puțin aditive, posibil sinergice. În ansamblu, datele susțin existența un profil de risc compozit (genetic + epigenetic/ambiental) și indică ținte de prevenție cu impact potențial ridicat: periconcepțional acid folic, controlul infecțiilor, renunțarea la fumat/alcool și intervenții socioeconomice.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru politicile de sănătate publică, se recomandă menținerea și actualizarea continuă a Registrului Național al Malformațiilor Congenitale, cu standardizare completă conform rețelelor internaționale (EUROCAT, GBD), pentru asigurarea unei supravegheri epidemiologice eficiente și susținerea politicilor naționale de intervenție în domeniul sănătății materno-infantile.
2. În acest context, ar fi utilă efectuarea periodică a analizelor comparative între datele naționale și cele europene, pentru a identifica posibilele abateri de tendință sau neajunsuri în măsurile preventive implementate, ceea ce va permite ajustarea programelor naționale în funcție de nivelul de risc identificat.
3. Pentru practica medicală, este recomandabil să se includă evaluarea sistematică a factorilor de risc periconcepționali în consultațiile de planificare a familiei, cu accent pe educarea ambilor părinți privind rolul factorilor ambientali, nutriționali și comportamentali în prevenirea MCSN, precum și recomandarea suplimentării periconcepționale cu acid folic, personalizată după profilul de risc.
4. În cercetările viitoare este necesară axarea pe dezvoltarea unor modele clinico-statistice de corelare între diferitele forme de MCSN și comorbiditățile neurologice asociate, în vederea identificării unor tipare fenotipice utile pentru diagnosticul timpuriu, prognostic și personalizarea intervențiilor terapeutice.
5. Odată cu translarea dovezilor din cercetările genetice în practica medicală, ar fi recomandabil să se implementeze gradual testarea genetică pentru polimorfismele genei *MTHFR* și genele conexe în centrele de medicină reproductivă, cu scopul de a identifica femeile cu risc crescut pentru MCSN folat-dependente și de a elabora ghiduri de conduită adaptate profilului genetic individual.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Chugunova L, Piskulina A, Kostiukov K. Neural tube defects: current view on etiology, prenatal prevention, and early diagnosis. A review. *Cons Medicum*. 2023;25(8):491-496. Valabil la: <https://consilium.orscience.ru /2075-1753/article/view/624248>
2. Detrait E, George T, Etchevers H, Gilbert J, Vekemans M, Speer M. Human neural tube defects: Developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicol Teratol*. 2005;27(3):515-524.
3. Grigori E. Epidemiologia, diagnosticul și unele aspecte ale etiologiei și profilaxiei malformațiilor congenitale în Republica Moldova : autoreferat al tezei de doctor în științe medicale. USMF „Nicolae Testemitanu”; 2003.
4. Barbova N, Egorov V, Opalco I, Ușurelu N. Evidențe rare în monitoringul malformațiilor congenitale. În: Conferința Națională „Ziua bolilor rare 2023”. Ed. 2, 28-. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group); 2024. p. 40-41.
5. Egorov V, Barbova N. Comparison of rare congenital anomalies in Moldova with EUROCAT register. În: International Congress of Geneticists and Breeders from the Republic of Moldova. Chișinău; 2021. p. 49.
6. Zaganjor I, Sekkarie A, Tsang B, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. *PLoS One*. 2016;11(4):e0151586.
7. Prevalence charts and tables. European Platform on Rare Disease Registration. 2024. Valabil la: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
8. Garne E, Dolk H, Loane M, Boyd P. EUROCAT website data on prenatal detection rates of congenital anomalies. *J Med Screen*. 2010;17(2):97-98. Valabil la: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1258/ jms.2010.010050>
9. Capros H, Halabudenco E, Sprincean M, Barbova N, Strătilă M, Dobrovolskaia-Catrinici A, et al. Factori de risc la gravidele cu risc de malformații embrio-fetale. *Analele Științifice ale USMF „N Testemitanu”*. 2013;5(14):43-47.
10. Stallings E, Isenburg J, Rutkowski R, Kirby R, Nembhard W, Sandidge T, et al. Vol. 116, Birth Defects Research. John Wiley and Sons Inc; 2024. National population-based estimates for major birth defects, 2016–2020. Valabil la: <https://www.cdc.gov/spina-bifida/data/index.html>
11. Field M, Stover P. Safety of folic acid. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1414(1):59-71. Valabil la: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/full/10.1111/nyas.13499
12. Taylor T, Farkouh R, Graham J, Colligs A, Lindemann M, Lynen R, et al. Potential reduction in neural tube defects associated with use of Metafolin-fortified oral contraceptives in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(5):460.e1-460.e8. Valabil la: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S0002937811007769>
13. **Tihai O**, Hadjiu S, Sprincean M, Barbova N, Egorov V, Revenco N. Impactul metabolismului acidului folic asupra dezvoltării malformațiilor congenitale cerebrale la copii: efectul genotipului matern. *Rev Neurol și Psihiatr a Copilului și Adolesc din România*. 2022;28(3):27-33. Valabil la: <https://dila.ua/rus/labdir/4362.html>
14. **Tihai O**, Hadjiu S, Sprincean M, Barbova N, Egorov V, Revenco N. Polimorfismul genelor ciclului folat la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. *Rev Neurol si Psihiatr a Copilului si Adolesc din Rom*. 2022;28(3):120-122.
15. Sacară V, Scvorțova E, Duca M, Ușurelu N, Moșin V. Frecvența variantelor alelei C677T în gena b5,10-metilentetrahidrofolatreductaza ca factor genetic predispozant în apariția defectelor tubului neural și a malformațiilor congenitale dependente de acid folic în populația Republicii Moldova. *Bul Perinatol*. 2009;43(3):215-219.
16. Zaremska E, Ślusarczyk K, Wrzosek M. The Implication of a Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Homocysteine Metabolism and Related

- Civilisation Diseases. Int J Mol Sci . 2024;25(1). Valabil la: /pmc/articles/PMC10779094/
17. Thomas P, Fenech M. Chapter 13 Methylenetetrahydrofolate Reductase, Common Polymorphisms, and Relation to Disease. În: Vitamins and Hormones. Academic Press; 2008. p. 375-92. Valabil la: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0083672908004135>
18. Kirke P, Murray S, Mills J, Conley M, Molloy A, Brody L, et al. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study. BMJ Br Med J. 2004;328(7455):1535. Valabil la: /pmc/articles/PMC437144/
19. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Landau D, Wiznitzer A, Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. Br J Clin Pharmacol . 2009;68(6):956. Valabil la: /pmc/articles/PMC2810808/
20. Copp A, Stanier P, Greene N. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. Lancet Neurol. 2013;12(8):799-810.
21. Buta G, Russu-Deleu R, Gîtu L. Răspândirea malformațiilor congenitale în populația pediatrică din Republica Moldova. Sănătate Publică, Econ și Manag în Med. 2018;1-2(75-76):102-109.
22. Cowchock S, Ainbender E, Prescott G, Crandall B, Lau L, Heller R, et al. The recurrence risk for neural tube defects in the United States: a collaborative study. Am J Med Genet. 1980;5(3):309-314.
23. Statistical Monitoring Reports. European Platform on Rare Disease Registration. Valabil la: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/statistical-monitoring_en
24. Adri I, Touloun O, Boussaa S, Adri I, Touloun O, Boussaa S, et al. Prevalence and Risk Factors for Congenital Malformations in Morocco. Middle East J Rehabil Heal Stud 2024 113. 2024;11(3). Valabil la: <https://brieflands.com/articles/mejrh-141684>
25. Lee K, Choi Y, Cho J, Lee H, Lee H, Park S, et al. Environmental and Genetic Risk Factors of Congenital Anomalies: an Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. J Korean Med Sci. 2021;36(28):e183.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

a dnei **Tihai Olga**, realizate la teza de doctor în științe medicale,
cu tema **„Estimarea riscului dezvoltării în ontogeneză a malformațiilor congenitale ale sistemului nervos folat-dependente”,**
Programul de doctorat: 322.01 - Pediatrie și neonatologie,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova,
conducător de doctorat: Sprincean, Mariana, dr. hab. șt. med., conf. univ

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**
 - ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale recunoscute de ANACEC**
1. **Tihai O**, Sprincean M, Anton-Paduraru D, Gorduza E, Calcii C, Lupusor N, Racovita S, Marga S, Feghiu L, Cuznet L, Revenco N, Hadjiu S. The genetics of folate metabolism and maternal risks of birth of a child with congenital brain malformations. Archives of the Balkan Medical Union. 2023;58(2):187-194. ISSN: print 1584-9244, ISSN electronic 2558-815X, DOI:10.31688/ABMU.2023.58.2.12 (IF Scopus: 0,5)
 - ✓ **articole în reviste din străinătate recenzate**
 2. **Tihai O**, Hadjiu S, Sprincean M, Barbova N, Egorov V, Revenco N. Impactul metabolismului acidului folic asupra dezvoltării malformațiilor congenitale cerebrale la copii: efectul genotipului matern. Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România. 2022;28(3):27-33. ISSN 2068-8040. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/199950
 3. Sprincean M, Hadjiu S, Etco L, Calcii C, Bejan N, Egorov V, Lupusor N, **Tihai O**, Revenco N. Stroke in children with some genetic pathologies. The Romanian Journal of Child and

Adolescent Neurology and Psychiatry. 2018;2(24):21-29. ISSN: 2068-8040.
https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/142937

- **Articole în lucrările conferințelor științifice
✓ naționale cu participare internațională**

4. **Tihai O**, Sprincean M, Racoviță S, Barbova N, Halabudenco E, Egorov V, Călcâi C, Revenco N, Hadjiu S. Aspecte ale diagnosticului prenatal la fete cu malformații congenitale cerebrale: prezentare de caz clinic. In: Materialele simpozionului național cu participare internațională „Registrul maladiilor reumatice la copii: experiența Republicii Moldova”. 2023. p.69-73. ISBN 978-9975-58-285-8. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/196920

- ✓ **culegeri de lucrări ale conferințelor internaționale**

5. Sprincean M, Hadjiu S, **Tihai O**, Barbova N. Prenatal diagnosis of cerebral congenital malformations folate dependent in pregnancies with genetic risk. In: Middle East International Conference on Contemporary Scientific Studies, Ed. 5, 27-28 martie 2021, Ankara. Ankara: Farabi Publishing House; 2021, vol. 2, pp. 394-401. ISBN 978-625-7898-38-6. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/219355

- ✓ **naționale**

6. Sprincean M, Hadjiu S, Călcâi C, Galbur V, **Tihai O**, Revenco N. Bolile genetice și epilepsia (reviu de literatură). In: Actualități în pediatrie și impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor în Republica Moldova; 22-23 septembrie 2023, Chișinău. Chișinău: Taicom (Ridgeone Group), 2023, pp. 31-36. ISBN 978-9975-58-293-3 https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/197770
7. Sprincean M, Sprincean S, Hadjiu S, Sidorenko , Calcii C, Racoviță S, **Tihai O**, Popa C, Dumitraș A, Galbur V, Ababii M, Balica N, Revenco N, Groppa S. Bioethical principles in prenatal diagnostics and genetic counseling. In: NANO: - 2024: “Quo Vadis – Ethics of the Scientific Research”, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova, 2024, pp. 44-47. ISBN 978-9975-64-422-8. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/204131

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

8. **Tihai O**, Hadjiu S, Sprincean M, Călcâi C, Lupușor N, Bejan N, Revenco N. Malformațiile congenitale cerebrale la copii: consideratii clinico-genetice. Supliment la Revista de Neurologie si Psihiatrie a Copilului si Adolescentului din România. Predeal, România: Editura ArtPress, 2018;3(24S):73-74. ISSN 2068-8040. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/143090
9. **Tihai O**, Hadjiu S, Sprincean M, Barbova N, Egorov V, Halabudenco E, Revenco N Congenital cerebral malformations in the pregnancies with genetic risc. In: International Congress of Geneticists and Breeders from the Republic of Moldova, Ed. 11, 15-16 iunie 2021, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic al Universității de Stat din Moldova, 2021, Ediția 11, p. 64. ISBN 978-9975-933-56-8. DOI: <https://doi.org/10.53040/cga11.2021>
10. **Tihai O**, Hadjiu S, Barbova N, Revenco N, Sprincean M. Factorii de risc al malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente. Supliment la Revista de Neurologie si Psihiatrie a Copilului si Adolescentului din Romania. București, România, 2021;27(3R):44-45. ISSN 2068-8040. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/200487
11. **Tihai O**, Hadjiu S, Sprincean M, Calcii C, Lupusor N, Griu C, Feghiu L, Revenco N. Risk of cerebral vascular accident in children with congenital cerebral malformations. In: European Stroke Journal. Lyon, France, 2022;7(1S):121. DOI:10.1177/23969873221087559
12. **Tihai O**, Hadjiu S, Sprincean M, Barbova N, Egorov V, Revenco N. Polimorfismul genelor ciclului folat la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. În: Revista Română a SNPCAR. Cel de-al XXII Congres SNPCAR și a 44-a Conferință Națională SNPCAR cu participare internațională. Timișoara, România: Editura ArtPress, 2022;28(3R):120-122. ISSN 2068-8040. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/200274
13. **Tihai O**, Sprincean M, Racoviță S, Călcâi C, Lupușor N, Feghiu L, Cuzneț L, Grîu C, Revenco N, Hadjiu S. Evoluția și prognosticul malformațiilor congenitale ale sistemului nervos central. Caz clinic. În: Revista Română a SNPCAR. Cel de-al XXIV-lea Congres SNPCAR și a 46-a Conferință Națională de Neurologie-Psihiatrie a Copilului și Adolescentului și Profesioni Asociați din România cu participare internațională. Craiova, România, 2023;29(3R):33. ISSN 2068-8040. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/200185

✓ **naționale**

14. **Tihai O**, Hadjiu S, Barbova N, Egorov V, Revenco N, Sprincean M. Postnatal diagnosis of congenital brain malformation in children. In: Materialele Conferinței științifice anuale „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău: CEP „Medicina”, 2021;362. ISBN 978-9975-82-223-7. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/144796
15. **Tihai O**, Sprincean M, Barbova N, Revenco N, Hadjiu S. Identification of genes involved in folic acid synthesis in mothers of children with congenital cerebral malformations. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2022;3,1(29):391. ISSN 2345-1467. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/169111
16. **Tihai O**, Sprincean M, Barbova N, Egorov V, Revenco N, Hadjiu S. Diagnosticul genetic al malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente la copii. În: Materialele Conferinței Chișinău-Sibiu Managementul interdisciplinar al copilului. Chișinău: Tipografia „Taicom”, 2022;156-157. ISBN 978-9975-58-274-2. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/171790
17. **Tihai O**, Sprincean M, Racovița S, Barbova N, Revenco N, Hadjiu S. Malformațiile congenitale cerebrale la copiii cu accident vascular cerebral în Republica Moldova. În: Materialele Conferinței științifice anuale „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău: CEP „Medicina”, 2023;573. ISSN 2345-1476. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/195012
18. **Tihai O**, Sprincean M, Galbur V, Dumitraș A, Revenco N, Hadjiu S, Sprincean M. Aspecte genetice în malformațiile congenitale ale sistemului nervos central. Caz clinic. În: „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău: CEP „Medicina” 2024;467 ISSN 2345-1467. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/224197
 - **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 - **Brevet de invenție**
19. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Revenco N. Metodă de stabilire a riscului dezvoltării malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente la copii. Brevet de invenție MD 1731 Y. BOPI. 2024 Dec. 2023.
 - **Drept de autor**
20. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Revenco N. Metodă de stabilire a riscului dezvoltării malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente la copii. Drept de autor OȘ 7704 2023 Oct. 30.
 - **Certificate de inovație**
21. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Estimarea riscului dezvoltării în ontogeneză a malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente. Certificat de inovație Nr. 5985. 21 Feb. 2023.
22. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTHFR677 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Certificat de inovație Nr. 5986. 21 Feb. 2023.
23. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTHFR1298 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Certificat de inovație Nr. 5987. 21 Feb. 2023.
24. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTR2756 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Certificat de inovație Nr. 5988. 21 Feb. 2023.
25. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTRR66 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Certificat de inovație Nr. 5989. 21 Feb. 2023.
26. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Estimarea riscului dezvoltării în ontogeneză a malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente. Certificat de inovație Nr. 511. 21 Feb. 2023.
27. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTHFR677 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Certificat de inovație Nr. 512. 21 Feb. 2023.

28. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTHFR1298 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Certificat de inovație Nr. 513. 21 Feb. 2023.
29. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTR2756 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Certificat de inovație Nr. 514. 21 Feb. 2023.
30. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTRR66 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Certificat de inovație Nr. 515. 21 Feb. 2023.

- **Acte de implementare**

31. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Estimarea riscului dezvoltării în ontogeneză a malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente. Act de implementare Nr. 16. 21 Feb. 2023.
32. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Estimarea riscului dezvoltării în ontogeneză a malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente. Act de implementare Nr. 51. 21 Feb. 2023.
33. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTHFR677 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Act de implementare Nr. 17. 21 Feb. 2023.
34. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTHFR677 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Act de implementare Nr. 512. 21 Feb. 2023.
35. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTHFR1298 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Act de implementare Nr. 18. 21 Feb. 2023.
36. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTHFR1298 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Act de implementare Nr. 513. 21 Feb. 2023.
37. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTR2756 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Act de implementare Nr. 19. 21 Feb. 2023.
38. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTR2756 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Act de implementare Nr. 514. 21 Feb. 2023.
39. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTRR66 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Act de implementare Nr. 20. din 21.02.2023. 21 Feb. 2023.
40. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Racovița S, Litovcenco A, Barbova N, Revenco N. Metodă de diagnostic al polimorfismului în gena MTRR66 la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Act de implementare Nr. 515. 21 Feb. 2023.

- **Materiale la saloanele de invenții**

41. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Revenco N. Method for determining the risk of developing folate-dependent cerebral congenital malformations in children. Salonul internațional de invenții și inovații „Traian Vuia”. Timișoara, România, 13-15 iunie 2024.

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

- ✓ **Internaționale**

42. **Tihai O**, Hadjiu S, Călcîi C, Lupușor N, Bejan N, Revenco N, Sprincean M. Unele aspecte ale malformațiilor congenitale cerebrale la copii. Comunicarea prezentată la: Școala medicală pediatrică cu participare internațională, 15-17 Mai 2018, Iași, România.
43. **Tihai O**, Hadjiu S, Sprincean M, Călcîi C, Lupușor N, Bejan N, Revenco N. Malformațiile congenitale cerebrale la copii: considerații clinico-genetice. Comunicarea prezentată la: A 40-a Conferință Națională de Neurologie-Psihiatrie și Profesioni Asociați a Copilului și Adolescentului din România cu participare internațională, 21 Sept 2018, Predeal, România.
44. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Ețco L, Elena H, Racovița S, Barbova N, Bejan N, Secrieru V, Nour V, Ninel R. Diagnosticul prenatal și postnatal în sarcinile cu risc de malformații congenitale

- cerebrale. Comunicarea prezentată la: A XXXIII-a ediție a Conferinței Naționale „Zilele Pediatriei Iașene”, 13 - 15 Mai 2021, Iași, România.
45. **Tihai O**, Hadjiu S, Barbova N, Revenco N, Sprincean M. Factorii de risc al malformațiilor congenitale cerebrale folat-dependente. Comunicarea prezentată la: Al XXI-lea Congres și a 43-a Conferință națională de Neurologie-Psihiatrie a copilului și adolescentului și profesioniști asociați din România cu participare internațională, 23 Sept. 2021.
 46. **Tihai O**, Hadjiu S, Sprincean M, Barbova N, Egorov V, Revenco N. Polimorfismul genetic ciclului folat la mamele copiilor cu malformații congenitale cerebrale. Comunicarea prezentată la: Cel de-al XXII Congres SNPCAR și a 44-a Conferință Națională de Neurologie-Psihiatrie a Copilului și Adolescentului și Profesioniști Asociați din România cu participare internațională, 24 Sept. 2022.
 47. **Tihai O**, Sprincean M, Barbova N, Egorov V, Revenco N, Hadjiu S. Evoluția și prognosticul malformațiilor congenitale ale sistemului nervos central. Caz clinic. Comunicarea prezentată la: Cel de-al XXIII Congres SNPCAR și a 45-a Conferință Națională de Neurologie-Psihiatrie a Copilului și Adolescentului și Profesioniști Asociați din România cu participare internațională, 20-23 Sept 2023, Iași, România.
 48. **Tihai O**, Sprincean M, Barbova N, Egorov, Halabudenco E, Călcâi C, Nadejda L, Revenco N, Groppa S, Hadjiu S. Evaluarea clinico-genetică postnatală a copiilor cu defecte ale tubului neural folat-dependente: caz clinic. Comunicarea prezentată la: Al VIII-a Congres Internațional al Societății de Pediatrie din Republica Moldova „Pediatria – specialitate multidisciplinară”, 06-08 Iun 2024, Chișinău, Moldova.
 49. **Tihai O**, Sprincean M, Galbur V, Dumitraș A, Revenco N, Hadjiu S. Particularități genetice în malformațiile congenitale ale sistemului nervos central. Prezentare de caz clinic. Comunicarea prezentată la: A 46-a Conferință Națională de Neurologie-Psihiatrie a Copilului și Adolescentului și Profesioniști Asociați din România cu participare internațională, 25-28 Sept 2024, Craiova, România.
- ✓ **naționale cu participare internațională**
50. **Tihai O**, Hadjiu S, Sprincean M, Natalia B, Racoviță S, Egorov V, Revenco N. Impactul metabolismului acidului folic asupra dezvoltării malformațiilor congenitale cerebrale la copii: efectul genotipului matern. Comunicarea prezentată la: Conferința națională cu participare internațională „Actualități în practica pediatrică: provocări și succese”, 16 Sept 2022, Chișinău, Moldova.
 51. **Tihai O**, Sprincean M, Barbova N, Egorov V, Halabudenco E, Călcâi C, Lupușor N, Revenco, Groppa S, Hadjiu S. Evaluarea clinico-genetică postnatală a copiilor cu defecte ale tubului neural folat-dependente: caz clinic. Comunicarea prezentată la: Al VIII-a Congres Internațional al Societății de Pediatrie din Republica Moldova „Pediatria – specialitate multidisciplinară”, 06-08 iunie 2024, Chișinău, Moldova.
- ✓ **naționale**
52. **Tihai O**, Sprincean M, Racoviță S, Barbova N, Halabudenco E, Egorov V, Călcâi C, Revenco N, Hadjiu S. Aspecte ale diagnosticului prenatal la fete și copii cu malformații congenitale cerebrale: prezentare de caz clinic. Comunicarea prezentată la: Simpozionul „Registrul bolilor reumatice la copii: experiența Republicii Moldova”, 31 martie 2023, Chișinău, Moldova. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/196920
- **Participări cu postere la forumuri științifice:**
- ✓ **internaționale**
53. **Tihai O**, Sprincean M, Revenco N, Lupușor N, Bejan N, Călcâi C, Hadjiu S. The clinical-genetic manifestation in tuberous sclerosis: case report. In: The 4th EAN Congress Neurology, 7-10 Oct 2018, Lisbon, Portugal.
 54. **Tihai O**, Hadjiu S, Călcâi C, Lupușor N, Bejan N, Revenco N, Sprincean M. Unele aspecte ale malformațiilor congenitale cerebrale la copii. In: Școala Medicală Pediatrică, ediția a VI, 15-17 Mai 2018, Iași, România.
 55. **Tihai O**, Sprincean M, Hadjiu S, Revenco N. Identification of genes involved in folic acid synthesis in mothers of children with congenital cerebral malformations. In: The 8th European Academy of Neurology congress, 25-28 June 2022, Vienna, Austria.
 56. **Tihai O**, Mariana S, Hadjiu S, Barbova N, Egorov V, Revenco N. Identification of genes

- involved in folic acid synthesis in mothers of children with congenital cerebral malformations. In: The 14th World Stroke Congress, 26-29 Oct 2022, Singapore, Asia.
57. **Tihai O**, Hadjiu S, Sprincean M, Călcîi C, Lupușor N, Grîu C, Cuznet L, Feghiu L, Revenco N. Identification of genes involved in folic acid synthesis in mothers of children with congenital cerebral malformations. In: The 9th EAN Congress, 1-4 iulie 2023, Budapest, Hungary.
 58. **Tihai O**, Sprincean M, Galbur V, Dumitraș A, Revenco N, Hadjiu S. Particularități genetice în malformațiile congenitale ale sistemului nervos central. Prezentare de caz. In: A 46-a Conferință Națională de Neurologie, Psihiatrie și Profesii Asociate Copii și Adolescenți din România, 25-28 Sept 2024, Craiova, România.

✓ **naționale**

59. **Tihai O**, Sprincean M. Prenatal diagnosis of congenital malformations of the brain in pregnancies with genetic risk. Comunicarea prezentată la: The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera, 3-5 Mai 2018, Chișinău, Moldova. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/122997
60. Barbova N, Egorov V, **Tihai O**, Sprincean M, Halabudenco E. Frecvența malformațiilor congenitale ale sistemului nervos central în Moldova, comparativ cu datele Registrului Internațional EUROCAT. Comunicarea prezentată la: Conferința Științifică Anuală „Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”, 10-22 Oct 2021, Chișinău, Moldova. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/206455
61. **Tihai O**, Hadjiu S, Sprincean M, Călcîi C, Lupușor N, Racoviță S, Revenco N. Malformațiile congenitale cerebrale la copiii cu accident vascular cerebral în Republica Moldova. Comunicarea prezentată la: Conferința Științifică Anuală „Cercetarea în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”, 18-20 Oct 2023, Chișinău, Moldova. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/195012

ADNOTARE

Tihai Olga

„Estimarea riscului dezvoltării în ontogeneză a malformațiilor congenitale ale sistemului nervos folat-dependente”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2025

Structura tezei. Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Este expusă pe 211 de pagini și conține: introducere, 4 capitole (revista literaturii, materiale și metode de cercetare, rezultate obținute - în două capitole, discuții), concluzii generale și recomandări practice. Bibliografia include 228 de titluri. Lucrarea este ilustrată cu 11 tabele, 37 de figuri, 1 formulă și 18 anexe. **Cuvinte-cheie:** sistem nervos central, malformații ale sistemului nervos, defecte ale tubului neural, anencefalie, spină bifidă, sugar, deficit de acid folic, factori sociodemografici, factori de risc, polimorfism genetic

Domeniul de studiu: 322.01 – Pediatrie și neonatologie

Scopul lucrării. Evaluarea particularităților epidemiologice, etiologice și clinice ale malformațiilor congenitale ale sistemului nervos la populația pediatrică din Republica Moldova, în special ale formelor prevenibile prin suplimentare cu folat.

Obiectivele cercetării. Descrierea distribuției și a structurii malformațiilor congenitale ale sistemului nervos la copiii din Republica Moldova, pe baza datelor din Registrul Național al Malformațiilor Congenitale pentru perioada 2018-2023. Determinarea frecvenței malformațiilor congenitale ale sistemului nervos în Republica Moldova și compararea acestora cu datele din rețeaua europeană EUROCAT pentru perioada 2018-2021. Evaluarea asocierii dintre factorii de risc pre- și postconcepționali, materni, paterni și de mediu și prezența malformațiilor congenitale ale sistemului nervos, cu evidențierea particularităților formelor susceptibile de prevenție prin suplimentare cu folat. Analiza variantelor de asociere între diferite forme ale malformațiilor congenitale ale sistemului nervos, inclusiv cu patologii neurologice concomitente. Evaluarea frecvenței polimorfismelor uninucleotidice materne ale genelor implicate în metabolismul folatului (*MTHFR677*, *MTHFR1298*, *MTR2756*, *MTRR66*) și a asocierii acestora cu prezența și tipologia malformațiilor congenitale ale sistemului nervos, în special a formelor folat-dependente.

Noutatea și originalitatea științifică. Pentru prima dată în Republica Moldova a fost realizată o investigație cu design dual asupra malformațiilor congenitale ale sistemului nervos (MCSN), combinând analiza retrospectivă a datelor populaționale cu un studiu caz-control extins privind expresia factorilor de risc. Studiul a evidențiat o tendință semnificativă statistic de scădere a incidenței MCSN și a formelor folat-prevenibile (FMCSN) în perioada 2018-2023, oferind primele dovezi naționale privind dinamica temporală a acestora. În comparație cu datele registrelor EUROCAT, cercetarea a documentat un profil diferențiat al distribuției subtipurilor clinice, cu o pondere mai mare a anomaliilor structurale cerebrale și a hidrocefaliei în Republica Moldova. Totodată, s-a constatat o asociere pronunțată între lipsa suplimentării periconcepționale cu acid folic și apariția FMCSN (93% din cazuri). De asemenea, a fost determinată o ierarhie a factorilor de risc materni, paterni și prenatali, precum și gradul de asociere a acestora cu MCSN în populația studiată, fiind identificați factori cu impact potențial major: agenți infecțioși (complexul TORCH, citomegalovirus), vicii comportamentale (tabagism, consum de alcool și/sau droguri), statusul de sănătate parental (diabet, hipertensiune arterială, supraponderalitate), utilizarea medicației și expunerea la noxe în perioada intrauterină. Cercetarea a evidențiat particularități relevante privind expresia clinică a MCSN, tendințele de coasociere între diferite forme (clustere), precum și corelații semnificative între subtipurile clinice și patologii neurologice asociate, consolidând astfel perspectiva unei abordări integrative și diferențiate a acestor entități patologice. Pentru prima dată în context regional au fost demonstrate diferențe semnificative în distribuția variantelor genotipice ale genelor *MTHFR677*, *MTHFR1298*, *MTR2756* și *MTRR66* între mamele copiilor cu MCSN și cele din lotul de control, cu asocieri specifice între anumite genotipuri și riscul de FMCSN (OR între 2,18 și 6,78).

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetărilor științifice au fost implementate în procesul de cercetare, în activitatea metodologică și clinică în Departamentul *Pediatrie* al IP USMF „Nicolae Testemițanu”, în Clinica de Neurologie Pediatrică a Departamentului *Pediatrie* IP „Nicolae Testemițanu” din IMSP Institutul Mamei și Copilului.

ANNOTATION

Olga Tihai

“Risk Assessment of the Development of Folate-Dependent Congenital Malformations of the Nervous System During Ontogenesis”

Doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2025

Thesis structure. The thesis is written in Romanian as a manuscript. It is presented on 211 pages and contains: introduction, 4 chapters (literature review, research materials and methods, results obtained – in two chapters, discussions), general conclusions and practical recommendations. The bibliography includes 228 titles. The work is illustrated with 11 tables, 37 figures, 1 formula and 18 annexes.

Keywords: central nervous system, congenital nervous system malformations, neural tube defects, anencephaly, spina bifida, infant, folate deficiency, sociodemographic factors, risk factors, genetic polymorphism.

Field of study: 322.01 – Pediatrics and Neonatology

The purpose of the work: To evaluate the epidemiological, etiological, and clinical characteristics of congenital nervous system malformations (CNSM) in the pediatric population of the Republic of Moldova, with a particular focus on folate-preventable forms.

Research objectives. To describe the distribution and structure of congenital nervous system malformations in children in the Republic of Moldova based on data from the National Registry of Congenital Malformations for the period 2018–2023. To determine the frequency of congenital nervous system malformations in the Republic of Moldova and compare it with data from the European EUROCAT network for the period 2018–2021. To assess the association between pre- and postconceptional, maternal, paternal, and environmental risk factors and the presence of congenital nervous system malformations, particularly for the folate-preventable forms. To analyze the patterns of association between various types of nervous system malformations, as well with comorbid neurological pathologies. To evaluate the frequency of maternal single-nucleotide polymorphisms in genes involved in folate metabolism (*MTHFR677*, *MTHFR1298*, *MTR2756*, *MTRR66*) and their association with the presence and type of congenital nervous system malformations, especially folate-dependent forms.

Scientific novelty and originality. For the first time in the Republic of Moldova, a dual-design study was conducted on congenital malformations of the nervous system (CNSM), combining retrospective population-based analysis with an extended case-control study focused on risk factor expression. The research revealed a statistically significant downward trend in the incidence of both overall CNSM and folate-preventable forms (FCNSM) during 2018–2023, offering the first national data on their temporal dynamics. Compared to EUROCAT data, the study documented a distinct distribution profile of clinical subtypes, with a higher proportion of cerebral structural anomalies and hydrocephalus in Moldova. A strong association was found between the absence of periconceptional folic acid supplementation and the occurrence of FCNSM (in 93% of cases). The study also established a risk hierarchy of maternal, paternal, and prenatal factors and quantified their associations with CNSM in the study population. Major contributing factors identified include infectious agents (TORCH complex, cytomegalovirus), behavioral risk factors (smoking, alcohol, drug use), parental health status (diabetes, hypertension, overweight), medication use, and toxic exposure during gestation. The study highlighted clinically relevant patterns in the expression of CNSM, co-association trends (clusters), and statistically significant correlations between clinical subtypes and associated neurological disorders – supporting a differentiated, integrative clinical approach. For the first time in a regional context, significant differences were demonstrated in the distribution of genotypic variants of the *MTHFR677*, *MTHFR1298*, *MTR2756*, and *MTRR66* genes between mothers of affected children and control subjects, with specific associations between certain genotypes and increased risk of FCNSM (OR range: 2.18–6.78).

Implementation of scientific results. The results of this research have been implemented in scientific, methodological, and clinical activities at the Department of Pediatrics, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, and in the Pediatric Neurology Clinic of the Department of Pediatrics at the IMSP Mother and Child Institute.