

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԻԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ
ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Մերի Աշոտի Մխիթարյան

ԱՌԻՏԻՋՄԻ ՍՊԵԿՏՐԻ ԽԱՆԳԱՐՄԱՆ ՊՐԵՆԱՏԱԼ, ՊԵՐԻՆԱՏԱԼ և
ԳԵՆԵՏԻԿ ՈՐՈՇ ՌԻՍԿԻ ԳՈՐԾՈՆՆԵՐԻ ԳՆԱՀԱՏԱԿԱՆԸ

ԺԴ.00.17 «Հանրային առողջություն և առողջապահության կազմակերպում»
մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական
աստիճանի հայցման ատենախոսության
ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2025

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ

Мери Ашотовна Мхитарян

ОЦЕНКА ПРЕНАТАЛЬНЫХ, ПЕРИНАТАЛЬНЫХ И НЕКОТОРЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ
ФАКТОРОВ РИСКА РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.00.17 «Общественное здоровье и организация здравоохранения»

ЕРЕВАН 2025

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում:

Գիտական ղեկավար՝

կ.գ.դ., պրոֆ. Կ.Բ. Ենկոյան

**Պաշտոնական
ընդդիմախոսներ՝**

բ.գ.դ., պրոֆ. Ա.Է. Թադևոսյան
բ.գ.դ. Մ.Գ. Հովհաննիսյան

**Առաջատար
կազմակերպություն՝**

ՀՀ ԱՆ ակադ. Ս. Ավդալբեկյանի անվան
առողջապահության ազգային
ինստիտուտ

Պաշտպանությունը կայանալու է 2025թ. հոկտեմբերի 17-ին ժամը 15:00-ին Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարան 045 «Առողջապահության կազմակերպում» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, ք. Երևան, 0025, Կորյունի 2): Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գրադարանում:
Սեղմագիրն առաքվել է 2025թ. սեպտեմբերի 16-ին:

045 Մասնագիտական խորհրդի
գիտական քարտուղար՝

բ.գ.դ., պրոֆ. Ա.Կ. Հայրապետյան

Тема диссертации утверждена в Ереванском государственном медицинском университете имени Мхитара Гераци.

Научный руководитель:

д.б.н., проф. К.Б. Енкоян

Официальные оппоненты:

д.м.н., проф. А.Э. Тадевосян

д.м.н. М.Г. Оганесян

Ведущая организация:

Национальный институт
здравоохранения имени
академика С. Авдалбекяна МЗ РА

Защита диссертации состоится 17 октября 2025г. в 15:00 на заседании специализированного совета 045 «Организация здравоохранения» при Ереванском государственном медицинском университете имени М. Гераци (РА, г. Ереван, 0025, ул. Корюна 2). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного медицинского университета имени М. Гераци. Автореферат разослан 16-ого сентября 2025г.

Ученый секретарь

специализированного совета 045

д.м.н., проф. А.К. Айрапетян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԲՆՈՒԹԱԳԻՐԸ

Թեմայի արդիականությունը

Աուտիզմի սպեկտրի խանգարումը (ԱՍԽ) նյարդագարգացման խանգարում է, որն ըստ «Մտավոր Խանգարումների Ախտորոշման և Վիճակագրության Ձեռնարկի» (DSM-5) 5-րդ հրատարակության, բնութագրվում է վարքի, գործունեության և հետաքրքրությունների սահմանափակ և կրկնվող ձևերով, ինչպես նաև սոցիալական փոխազդեցության և հաղորդակցության խանգարումներով (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 2013):

2012-2021թթ. կատարված ուսումնասիրությունների համապարփակ վերլուծությունը ցույց է տվել, որ ԱՍԽ-ի համաշխարհային տարածվածությունը երեխաների շրջանում կազմում է 1% (Zeidan et al., 2022): Սակայն, ըստ ամենայնի, այս ցուցանիշը չի արտահայտում ԱՍԽ-ի իրական տարածվածությունը ցածր և միջին եկամուտ ունեցող երկրներում, որտեղ տվյալները հնարավոր է թերագնահատված լինեն: 2016 թվականին ԱՄՆ-ի Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնների (CDC) տվյալների համաձայն՝ ԱՄՆ-ում յուրաքանչյուր 54 երեխայից մեկի մոտ ախտորոշվել էր աուտիզմի սպեկտրի խանգարում (տղաների դեպքում՝ յուրաքանչյուր 34-ից մեկի, իսկ աղջիկների դեպքում՝ յուրաքանչյուր 144-ից մեկի մոտ), ինչը 10%-ով գերազանցում էր 2014 թվականի համապատասխան ցուցանիշը (CDC, 2024b): Նշանակալի է նաև, որ CDC-ի 2024 թվականին հրապարակված վերջին տվյալների համաձայն՝ 8 տարեկան երեխաների շրջանում ԱՍԽ տարածվածությունը կազմել է 2.8% (CDC, 2024a):

Հայաստանի Հանրապետությունում (<<) ԱՍԽ վերաբերյալ հատուկ ուշադրություն արվում է, ինչի հետևանքով տարածվածության վերաբերյալ պաշտոնական տվյալներ չեն արձանագրվել:

Թեև ԱՍԽ պատճառները դեռևս լիովին բացահայտված չեն, սակայն վերջին ուսումնասիրությունները վկայում են դրա ժառանգական բնույթի մասին՝ միևնույն ժամանակ ընդգծելով միջավայրային գործոնների ազդեցությունը (Bai et al., 2019; Jutla et al., 2019): Միջավայրային գործոնները բացահայտելը խիստ կարևոր է, քանի որ, ի տարբերություն գենետիկ գործոնների, դրանք առավելապես կանխարգելիչ են:

ԱՍԽ զարգացման հետ առնչվող ռիսկի գործոնների շարքում գիտական գրականության մեջ նշվում են ավելի քան 20 պրենատալ, պերինատալ և նեոնատալ գործոններ (Yenkoyan et al., 2024):

Պրենատալ գործոններից են՝ ծնողների տարիքը (Lyal et al., 2020), հղիությունների միջև միջակայքը (Zhang et al., 2024), մոր իմունային հիվանդությունները հղիության ընթացքում (Gardner et al., 2025), դեղորայքի օգտագործումը (հատկապես հակադեպրեսանտ, հակաապսեմատիկ և հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոցներ) (Wiggs et al., 2020; Love et al., 2024), մոր նյութափոխանակային խնդիրները (օրինակ՝ դիաբետ, զարկերակային գերճնշում) (Mei et al., 2025), ինչպես նաև սննդակարգային գործոնները (ֆոլաթթու, երկաթ, վիտամին D)

(Skalny et al., 2020; Zhong et al., 2020): Պերինատալ և նեոնատալ գործոններից են՝ վաղաժամ ծնունդը, պտղի փոքր կամ մեծ չափսերը, ծննդաբերության ընթացքում ծննդախթանիչ դեղորայքի կիրառումը (Qiu et al., 2020; Wang et al., 2023), ինչպես նաև կեսարյան հատման գործոնը (Nagano et al., 2021; Chen et al., 2024):

Ժառանգական գործոնները կարևոր նշանակություն ունեն աուտիզմի սպեկտրի խանգարման ձևավորման մեջ. տարբեր եվրոպական և ամերիկյան հետազոտությունների տվյալներով՝ դրանց ներդրումը գնահատվում է շուրջ 50%-ից մինչև 95% (Bai et al., 2019): Վերջին տարիների գենոմային և նեյրոգենետիկական հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվել է ավելի քան 200 գեն, որոնք ասոցացվում են ԱՄԽ էթիոլոգիայի և պաթոգենեզի հետ (Bala & Aran, 2024): Այս բազմազան գենետիկ համակցություններից առանձնանում են մի շարք գեներ, այդ թվում՝ CNTNAP2, CNTN4, SHANK3 և CHD2, որոնք ընդգրկված են նյարդաբանական զարգացումների, սինապտոգենեզի, ինչպես նաև նեյրոնային հաղորդակցման կարգավորման հիմնական գործընթացներում (Agarwala & Ramachandra, 2021): Դրանք տեղակայված են քրոմոսոմային որոշակի հատվածներում՝ 15q11–q13, 16p11 և 11q13, որոնք համարվում են ԱՄԽ-ի զարգացման գենետիկորեն զգայուն շրջաններ (Rylaarsdam & Guemez-Gamboa, 2019): Նշված գենետիկ հատվածներում գրանցված քանակական փոփոխությունները (օրինակ՝ դելեցիաներ, դուպլիկացիաներ) հաճախ ուղեկցվում են նյարդաբանական դիսֆունկցիաներով և վարքային շեղումներով, ինչն առավել ևս ընդգծում է դրանց դերը ԱՄԽ-ի մոլեկուլային հիմքերի բացահայտման գործում (Abedini et al., 2024; Gogate et al., 2024): Միևնույն ժամանակ, կենդանիների վրա իրականացված որոշ հետազոտություններ փաստում են գենետիկական և միջավայրային գործոնների փոխազդեցության կարևոր դերը ԱՄԽ զարգացման ռիսկի ձևավորման մեջ (Keil-Stietz & Lein, 2023; Ziętek et al., 2024):

Այնուամենայնիվ, այս ոլորտում առկա տվյալները դեռևս սահմանափակ են, և ներկայումս գոյություն ունեցող հետազոտությունները լիարժեք պատկերացում կազմելու համար բավարար հիմք չեն ապահովում: ԱՄԽ տարածվածությունը շարունակաբար աճում է՝ ազդելով ոչ միայն անհատների, այլև նրանց ընտանիքների և ամբողջ հասարակության վրա: Այս համատեքստում ԱՄԽ-ի զարգացման ռիսկի գործոնների ուսումնասիրությունը դառնում է կարևոր գիտական առաջնահերթություն, ինչը ևս մեկ անգամ ընդգծում է ներկայացված աշխատանքի նշանակությունը:

Հետազոտության նպատակը

Գնահատել աուտիզմի սպեկտրի խանգարման պրենատալ, պերինատալ և գենետիկ որոշ ռիսկի գործոնների դերը և ուսումնասիրել դրանց հնարավոր փոխազդեցությունը:

Նպատակի իրականացման համար առաջադրվել են հետևյալ խնդիրները.

1. Ուսումնասիրել ԱՄԽ-ի զարգացման հետ կապված սոցիալ-ժողովրդագրական գործոնները:

2. Ուսումնասիրել ԱՍԽ-ի զարգացման հետ կապված պրենատալ ռիսկի գործոնները:
3. Ուսումնասիրել ԱՍԽ-ի զարգացման հետ կապված պերինատալ ռիսկի գործոնները:
4. Ուսումնասիրել գենետիկ գործոններ 15q11-q13, 16p11 և 11q13 քրոմոսոմային շրջաններում, որոնք կապված են ԱՍԽ-ի բարձր ռիսկի հետ:
5. Ուսումնասիրել գենետիկ և պրենատալ, պերինատալ ռիսկի գործոնների հնարավոր փոխազդեցությունը:

Գիտական նորույթը

Պրենատալ, պերինատալ, և գենետիկ ռիսկի գործոնների, ինչպես նաև դրանց փոխազդեցությունների ուսումնասիրության գիտական նորույթը կայանում է դրա ամբողջական և ինտեգրացիոն մոտեցման մեջ: Այս հետազոտական աշխատանքը փորձում է բացահայտել խանգարման բարդ, բազմակողմանի ծագումը՝ հաշվի առնելով, թե ինչպես են գենետիկ նախատրամադրվածությունը և միջավայրային գործոնները փոխազդում զարգացման տարբեր կրիտիկական փուլերում: Այս հետազոտությունը ոչ միայն լրացնում է մեր գիտելիքները ԱՍԽ պատճառագիտության վերաբերյալ, այլև հիմք է ստեղծում դրա ավելի վաղ հայտնաբերման, միջամտության և կանխարգելման ռազմավարությունների մշակման համար:

Գիտագործնական նշանակությունը

Կատարված ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ արական սեռը, հղիության ընթացքում մոր ավելի ուշ քաշը, տարբեր եռամսյակներում արձանագրված սթրեսը, մագնեզիումի և B6-ի համադրությամբ պատրաստուկների (MgB6) կիրառումը, հղիության բարդություններն ու ծննդաբերությունը խթանող դեղամիջոցների օգտագործումը կարող են լինել ԱՍԽ ռիսկի զարգացման գործոններ: Միևնույն ժամանակ, հղիությունների միջև երկար միջակայքը, Դյուֆաստոնի (դիդրոգեստերոնի) կիրառումը, ինչպես նաև նորածնի բարձր հասակը ծննդյան պահին ասոցացվում են ԱՍԽ ռիսկի նվազման հետ: Հետազոտության շրջանակում գենետիկ մուտացիաներ են հայտնաբերվել 15q11-15q13 քրոմոսոմային հատվածի SNRPN-HB2-85, ATP10A, GABRB3, OCA2, APBA2, NDNL2, TJP1, KLF13 և CHRNA7 գեներում, 16p11 քրոմոսոմային հատվածի LAT, SPN, MAZ, SEZ6L2 և SHANK3 գեներում, 11q13 քրոմոսոմային շրջանում գտնվող SHANK2 գենի որոշ հատվածներում: Այսպիսով, ներկայացված աշխատանքում վերհանված պրենատալ և պերինատալ ռիսկի գործոնների, ինչպես նաև նշված քրոմոսոմային շրջաններում հայտնաբերված գենետիկ մուտացիաների հնարավորություն է ստեղծում ուսումնասիրել ԱՍԽ-ի զարգացման կենսաբանական մեխանիզմների նոր ուղղություններ:

ԱՍԽ պրենատալ, պերինատալ և գենետիկ ռիսկի գործոնների, ինչպես նաև դրանց փոխազդեցության ուսումնասիրությունը կարող է ունենալ հետևյալ *գործնական նշանակությունը*.

ա. Ավելի վաղ ախտորոշում և հայտնաբերում.

ԱՍԽ-ի ռիսկի գործոնների ուսումնասիրությունը հնարավորություն է տալիս ախտանշանները հայտնաբերել դեռևս մինչև կլինիկական դրսևորումը: Սա կարող է հիմք հանդիսանալ գենետիկական և այլ ռիսկի գործոնների վրա հիմնված՝ ավելի ճշգրիտ ախտորոշման մեթոդների մշակման համար: Վաղ հայտնաբերումը, իր հերթին, հնարավորություն է ստեղծում սկսել միջամտությունը երեխայի զարգացման առավել վաղ փուլում:

բ. Մայրական և մանկական առողջության բարելավում.

Այս հետազոտությունները նպաստում են առողջապահական քաղաքականության զարգացմանը, որը միտված է մոր և մանկան առողջության բարելավմանը՝ հաշվի առնելով զարգացման ընթացքում ազդեցություն ունեցող ռիսկի գործոնները: Նման մոտեցումները կարևոր քայլ են աուտիզմի զարգացման հավանականության կրճատման ուղղությամբ՝ հնարավոր դարձնելով միջամտությունները կյանքի վաղ փուլերում:

գ. Սոցիալական աջակցության բարելավում.

Հիվանդության վաղ ախտորոշման և անհատականացված բուժման շնորհիվ ընտանիքները կարող են ավելի արագ ստանալ մասնագիտական և սոցիալական համապատասխան աջակցություն:

դ. Նոր կանխարգելիչ մոտեցումների մշակում.

Ռիսկի գործոնների և դրանց փոխազդեցությունների բացահայտումը հնարավորություն կտա մշակել նոր կանխարգելիչ ռազմավարություններ: Դրանք կարող են ներառել ռիսկի խմբերում ընդգրկված ծնողների համար կրթական ծրագրերի կազմակերպում և գենետիկ սկրինինգներ՝ աուտիզմի նախատրամադրվածություն ունեցող երեխաների վաղ հայտնաբերման նպատակով:

Ատենախոսության նախնական փորձաքննություն

Ատենախոսության հիմնական դրույթները և արդյունքները ներկայացվել և քննարկվել են 2023 թվականին Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ-ում կայացած «Նեյրոգիտության շաբաթ» գիտաժողովում, 2024 թվականին Կոտ Դ'Ալուրի համալսարանի Հանրային առողջության ամբիոնում (ք. Նիցցա, Ֆրանսիա), ԵՊԲՀ «ԲՈՐԲՅՆ» ուղեղի հիմնարար հետազոտությունների գիտակրթական կենտրոնի նեյրոգիտության լաբորատորիայի թիվ 6 նիստում (31.10.2024 թ.), ԵՊԲՀ-ի «Հանրային առողջություն և առողջապահություն» փորձագիտական հանձնաժողովի նիստում (09.04.2025 թ., արձանագրություն թիվ 1):

Հրապարակումներ

Իրականացված ուսումնասիրությունը հոդվածների տեսքով արտացոլված է հինգ գիտական հրատարակումներում՝ 1 տեղական և 4 միջազգային WoS ազդեցության գործակից ունեցող Q1 և Q2 պարբերականներում:

Ատենախոսության կառուցվածքը և ծավալը

Ատենախոսությունը ներկայացված է հայերենով՝ 131 էջ ծավալով և բաղկացած է հետևյալ հիմնական բաժիններից՝ ներածություն, գրականության տեսություն, հետազոտության նյութը և մեթոդները, հետազոտության արդյունքները և դրանց քննարկումը, ամփոփում, եզրակացություններ, առաջարկություններ, օգտագործված գրականության ցանկ, որը ներառում է 180 սկզբնաղբյուր և 10 էջ հավելված: Հետազոտության արդյունքները և վերլուծված տվյալները ներկայացված են 4 նկարով և 16 աղյուսակով:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Ուսումնասիրությանը ընդգրկվել է 497 մասնակից, որոնցից 168-ը ԱՄՆ ունեցող երեխաներ էին, իսկ 329-ը՝ հսկիչ խմբի ներկայացուցիչներ՝ առանց ԱՄՆ-ի: Արյան նմուշառում կատարվել է 149 ԱՄՆ խմբի և 148 հսկիչ խմբի երեխաներից: ԱՄՆ խմբի երեխաները 3-18 տարեկան էին՝ DSM-5 հաստատված ախտորոշմամբ, իսկ հսկիչներն՝ առանց նյարդագարգացման խանգարումների: Ուսումնասիրությունը կիրառել է դեպք-հսկիչ դիզայն՝ գենետիկ և միջավայրային ռիսկի գործոնների ուսումնասիրությամբ: Որպես հետազոտական գործիք կիրառվել է հետազոտողի կողմից մշակված և 60 հարցից բաղկացած կառուցվածքային հարցաթերթ, որը լրացվել է երեխայի ծնողի հետ անցկացված անհատական (ղեմ առ ղեմ) հարցազրույցի ձևաչափով: Հարցաթերթը ներառել է սոցիալ-ժողովրդագրական տվյալներ, պրենատալ, պերինատալ ռիսկի գործոններ, ինչպես նաև մայրական կենսակերպին վերաբերող հարցեր: Հարցաթերթի ձևավորումը հիմնված է եղել ԱՄՆ ռիսկի գործոնների վերաբերյալ գիտական գրականության համապարփակ վերլուծության վրա: Հիմնական տվյալների հավաքագրման փուլից առաջ իրականացվել է պիլոտային ուսումնասիրություն՝ թիրախային խմբի 30 ծնողների մասնակցությամբ: Պիլոտային փուլի արդյունքների հիման վրա իրականացվել են բովանդակային և ձևաբանական ճշգրտումներ՝ հարցաթերթի հստակությունն ու կիրառելիությունը բարձրացնելու նպատակով: Տվյալների մուտքագրումն իրականացվել է SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), տարբերակ 21 ծրագրային փաթեթի միջոցով: Երակային արյան նմուշները հավաքագրվել են ստանդարտ վենոպունկցիայի մեթոդով՝ օգտագործելով EDTA պարունակող փորձանոթներ՝ մակարդման կանխարգելման նպատակով: Նմուշները պիտակավորվել են մասնակիցների կողավորված տվյալներով և պահվել են սառը շղթայի պայմաններում (2-8°C) մինչև լաբորատորիա տեղափոխումը, որը կատարվել է առավելագույնը 24 ժամվա ընթացքում: Լաբորատորիայում իրականացվել է ԴՆԹ-ի անջատում՝ գենետիկ տատանումների հայտնաբերման նպատակով:

Վերլուծության համար կիրառվել է բազմակի զուգակցված պրոբների ամպլիֆիկացիայի մեթոդը (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA)՝ օգտագործելով SALSA MLPA Probemix P343 Autism-1 և P396 SHANK2 պանելները (MRC Holland): Աուտիզմի սպեկտրի խանգարման հետ ասոցացված դելեցիաների և դուպլիկացիաների գնահատումը իրականացվել է 15q11-q13, 16p11

և 11q13 քրոմոսոմային շրջաններում: Կիրառվել են հետազոտության դիզայնին և տվյալների բնույթին համապատասխան վիճակագրական մեթոդներ: Տվյալների մշակումն ու մոդելավորումն իրականացվել են Python ծրագրային միջավայրում (տարբերակ 3.11.6), օգտագործելով Statsmodels փաթեթը (տարբերակ 0.14.1): Նկարագրական վիճակագրությունը կիրառվել է փոփոխականների հիմնական բնութագրերը ներկայացնելու նպատակով: Շարունակական փոփոխականները ներկայացվել են միջինով և ստանդարտ շեղումով, իսկ կարգային և անվանական (կատեգորիկ) փոփոխականները՝ տոկոսային հարաբերակցությամբ: Թվային փոփոխականները ստանդարտացվել են z-միավորներով՝ հետագա մոդելավորման գործընթացում համեմատելիությունն ապահովելու համար:

Փոփոխականների միջև բարձր հարաբերակցության (multicollinearity) գնահատման համար հաշվարկվել է Փոփոխականության Ինդեքսի Ավելացումը (VIF): Այն փոփոխականները, որոնց VIF-ը գերազանցել է սահմանված շեմը, բացառվել են վերլուծությունից՝ մոդելի կայունությունն ապահովելու նպատակով:

Իրականացվել են երկու փոփոխականների վերլուծություններ (bivariate analyses)՝ օգտագործելով T-test շարունակական, և Chi-Square test՝ կատեգորիկ փոփոխականների համար: Կառուցվել է բազմակի լոգիստիկ ռեգրեսիոն մոդել՝ կանխատեսիչ փոփոխականների փուլային ավելացմամբ: Յուրաքանչյուր փուլից հետո կիրառվել է հավանականության հարաբերակցության թեստ (likelihood ratio test)՝ գնահատելու նոր բլոկների ներդրումը մոդելում: Ոչ նշանակալի p-արժեքի դեպքում ($p > 0.05$) նախապատվությունը տրվել է պարզ մոդելին: Մոդելի օպտիմալացումը շարունակվել է քայլ առ քայլ հանելու (stepwise elimination) մեթոդով՝ բացառելով ոչ նշանակալի փոփոխականները: Հավանականությունների հարաբերությունները (OR) հաշվարկվել են 95% վստահության միջակայքներով (CIs):

Գենետիկ մուտացիաների բաշխվածությունն ուսումնասիրվել է նկարագրական վիճակագրությամբ՝ դասակարգելով մուտացիաները որպես բացակա, հետերոզիգոտ կամ հոմոզիգոտ: Գենետիկ և միջավայրային գործոնների փոխազդեցությունը գնահատվել է OR-ներով՝ շերտավորված վերլուծության միջոցով՝ հիմնված կոնկրետ գենային մուտացիաների առկայության կամ բացակայության վրա: Այնուհետև գնահատվել է միջավայրային գործոններով կապված ռիսկը այն շերտերում, որտեղ հայտնաբերվել էին այս մուտացիաները, ինչը թույլ է տվել պարզել դրանց դերը որպես ազդեցության փոխակերպողների (effect modifiers):

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

Հետազոտության 497 մասնակիցների (168՝ ԱՄԽ ունեցող և 329՝ հսկիչ խմբի) ընդգրկմամբ իրականացված բազմակի լոգիստիկ ռեգրեսիոն վերլուծության արդյունքները վկայում են, որ միջավայրային մի շարք ռիսկի գործոններ՝ ներառյալ սոցիալ-ժողովրդագրական, պրենատալ և պերինատալ ցուցանիշները, վիճակագրորեն էական կապ ունեն աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների զարգացման հավանականության հետ: Վերլուծության արդյունքները ցույց են

տալիս, որ արական սեռի երեխաների շրջանում ԱՄԽ զարգացման հավանականությունն ավելի քան չորս անգամ բարձր է (OR=4.211, CI 2.33–7.63): ԱՄԽ-ի ռիսկի բարձրացման հետ զգալիորեն ասոցացվում են նաև մոր ավելորդ քաշը, մագնեզիում-B6-ի օգտագործումը, հղիության ընթացքում սթրեսի առկայությունը, ինչպես նաև բարդություններով ընթացող հղիությունը: Միևնույն ժամանակ, Դյուֆաստոնի օգտագործումը կապված է ԱՄԽ-ի զարգացման ռիսկի նվազման հետ (OR=0,239, CI 0,06-0,91) (Աղյուսակ 1):

Աղյուսակ 1. Բազմակի լոգիստիկ ռեգրեսիայի արդյունքներ:

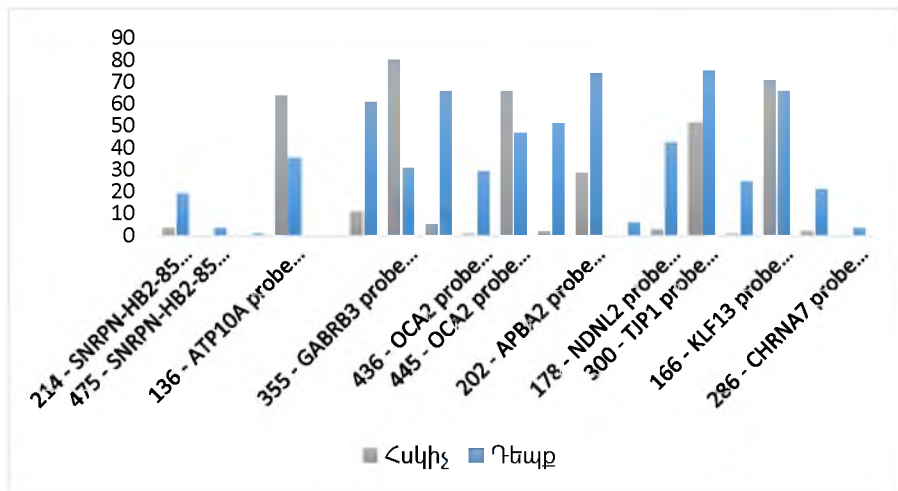
Փոփոխական	OR	p-արժեքը	2.5%	97.5%
Արական սեռ	4.211	0.000	2.325	7.626
Հղիությունների միջև միջակայքը	0.708	0.033	0.515	0.972
Մայրական քաշի ավելացում	1.203	0.171	0.924	1.566
MgB6	5.712	0.000	2.335	13.973
Դյուֆաստոն	0.239	0.036	0.063	0.910
Սթրես հղիության 1-ին եռամսյակում	10.615	0.001	2.765	40.757
Սթրես հղիության 2-րդ եռամսյակում	2.253	0.118	0.813	6.245
Սթրես հղիության 3-րդ եռամսյակում	6.710	0.003	1.908	23.601
Սթրես ամբողջ հղիության ընթացքում	9.818	0.000	2.941	32.772
Ծննդաբերություն խթանող դեղեր	2.295	0,005	1.294	4.071
Ծննդյան պահին նորածնի հասակ	0.788	0.094	0.596	1.041
Հղիության ընթացքը բարդություններով	5.485	0.000	2.753	10.926
p<0.05 համարվել է վիճակագրորեն նշանակալի այս հետազոտության համար				

Վերլուծության համաձայն՝ հղիությունների միջև երկար միջակայքը կապված է ԱՄԽ զարգացման հավանականության նվազման հետ (OR=0.708, CI 0.52–0.97): Պերինատալ գործոնների շրջանակում հայտնաբերվել է, որ ծննդաբերությունը խթանող դեղամիջոցների կիրառումը զգալիորեն բարձրացնում է աուտիզմի սպեկտրի խանգարման զարգացման ռիսկը (OR=2.295, CI 1.3–4.1), մինչդեռ նորածնի ծննդյան հասակը բացասական կապ է ցուցաբերում ԱՄԽ-ի հավանականության հետ՝ վկայելով ռիսկի նվազման միտում (OR=0.788, CI 0.6–1.0):

Ժառանգական գործոնների վերլուծության մեջ ընդգրկվել է 297 մասնակից, որոնցից 149-ը ԱՄԽ ախտորոշմամբ, իսկ 148-ը՝ առանց ԱՄԽ-ի: Նկարագրական վիճակագրական վերլուծության արդյունքները ցույց են տվել, որ ուսումնասիրված 70 գեներից 24-ում արձանագրված մուտացիաները ոչ միայն

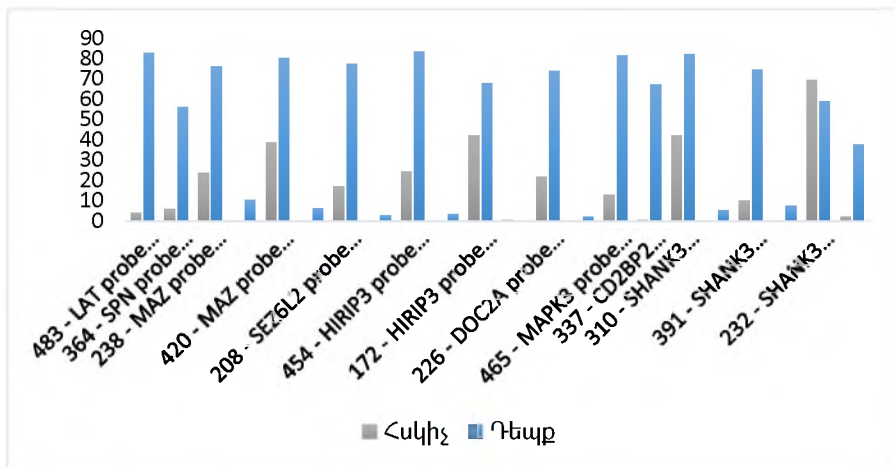
լայնորեն ներկայացված էին ընտրանքում, այլև վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն էին ցուցաբերում դեպք և հսկիչ խմբերի միջև:

15q11–15q13 քրոմոսոմային հատվածի գենետիկական վերլուծության արդյունքները ցույց են տվել, որ մի շարք գենետիկական մարկերների մուտացիաների հաճախականությունը զգալիորեն տարբերվում է ԱՄԽ ախտորոշմամբ անձանց և հսկիչ խմբի միջև: Մասնավորապես, SNRPN-HB2-85, ATP10A, GABRB3, OCA2, APBA2, NDNL2, TJP1, KLF13 և CHRNA7 գեներում հայտնաբերված մուտացիաները դրսևորել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ երկու խմբերի միջև: Այս մուտացիաները առավել հաճախ դիտարկվել են ԱՄԽ դեպքերում՝ հետերոզիգոտ և/կամ հոմոզիգոտ ձևով, ինչը թույլ է տալիս ենթադրել այս գեների հնարավոր դերակատարումը աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների զարգացման գործընթացում (նկար 1):



Նկար 1. Վիճակագրորեն նշանակալի նմուշների բաշխումը 15q11-15q13 քրոմոսոմային հատվածներում:

16p11 քրոմոսոմային հատվածի վերլուծությունը բացահայտել է մի շարք գենետիկ փոփոխություններ, որոնք ասոցացվում են ԱՄԽ-ի հետ: Մասնավորապես LAT, SPN, MAZ, SEZ6L2 և SHANK3 գենային նմուշները ցուցաբերել են վիճակագրորեն խիստ նշանակալի տարբերություններ ԱՄԽ ախտորոշմամբ և հսկիչ խմբերի միջև՝ ԱՄԽ խմբում արձանագրված մուտացիաների բարձր հաճախականությամբ: Այս արդյունքները վկայում են նշված գեներում առկա մուտացիաների և ԱՄԽ-ի զարգացման միջև հնարավոր սերտ կենսաբանական կապի մասին (նկար 2):



Նկար 2. Վիճակագրորեն նշանակալի նմուշների բաշխումը 16p11 քրոմոսոմային շրջանում:

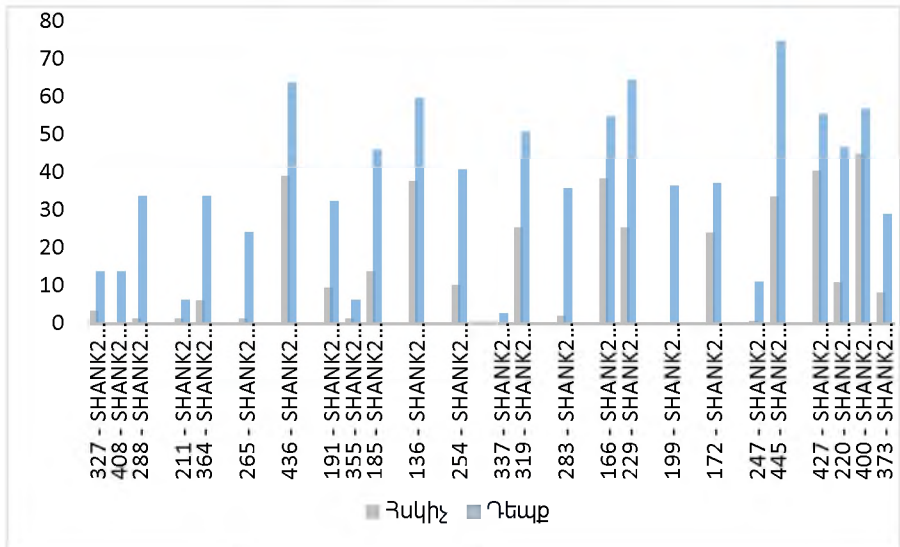
11q13 քրոմոսոմային հատվածի ուսումնասիրության արդյունքում, որը կենտրոնացած էր SHANK2 գենի և դրա հարակից գենետիկ մարկերների վրա, արձանագրվել են մուտացիաների հաճախականության զգալի տարբերություններ ԱՄԽ դեպքերի և հսկիչ խմբի միջև: Հատկապես ԱՄԽ խմբում արձանագրվել է հետերոզիգոտ, իսկ որոշ դեպքերում նաև հոմոզիգոտ մուտացիաների զգալի աճ՝ համեմատած հսկիչ խմբի հետ: Հետերոզիգոտ մուտացիաների արտահայտված աճով առանձնացած գենետիկ նմուշներն են՝ 327, 408, 211, 364, 265, 436, 191, 355, 254, 337, 319, 166, 172, 247, 427, 220 և 400, 373, ինչը մատնանշում է SHANK2-ի հետ առնչվող մուտացիաների հնարավոր ներգրավվածությունը ԱՄԽ զարգացման մեխանիզմներում: Նմուշների մի խումբ՝ 288, 185, 136, 229, 199, 445 և 283, ցուցաբերել են ինչպես հետերոզիգոտ, այնպես էլ հոմոզիգոտ մուտացիաների զգալի աճ՝ ԱՄԽ դեպքերում: Այս տվյալները աջակցում են այն եզրակացությանը, որ SHANK2 գենի տատանումները սերտորեն կապված են աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների հետ՝ ընդգծելով, որ ԱՄԽ խմբում գերակշռում են հետերոզիգոտ, իսկ որոշ դեպքերում նաև հոմոզիգոտ մուտացիաները (նկար 3):

Հետազոտության ընթացքում արձանագրվել է, որ որոշ գենետիկական նմուշներում մուտացիաները բացակայում էին հսկիչ խմբի մասնակիցների շրջանում: Մասնավորապես, այդ նմուշների թվում էին SNRPN-HB2-85 12720-L13795-ը, ինչպես նաև մի շարք UBE3A նմուշներ՝ 01317-L12925, 10886-L14677, 10883-L11553, 046068-L01-L և 046068-L01-L14: Բացի այդ, մուտացիաներ չեն հայտնաբերվել ATP10A 11165-L12883, մի քանի GABRB3 նմուշների (01315-L09339, 10875-L11545, 10872-L11542, 10868-L11538 և 1251-251 L296 60) և

SHANK2 նմուշների՝ 16545-L19036, 16568-L19059, 16553-L19044 և 16550-SP0375-L19761-ի մոտ: Այս տվյալները հավաստում են, որ նշված գենետիկական մարկերները հսկիչ խմբում մուտագիաների առկայություն չեն ունեցել:

Նկար 3. Վիճակագրորեն նշանակալի նմուշների բաշխումը

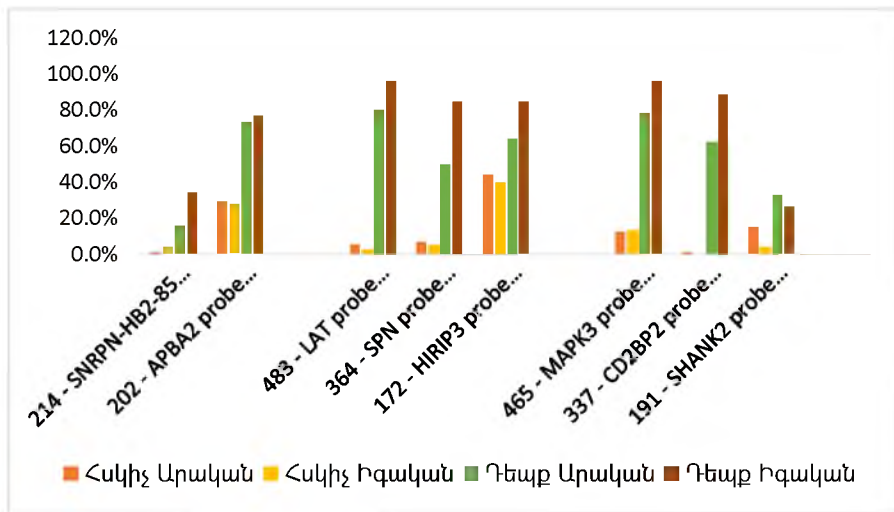
11q13 քրոմոսոմային շրջանում:



Գենետիկական մուտագիաների սեռային բաշխման վերլուծությունը (նկար 4) ցույց է տվել տարբերություններ՝ մուտագիաների առկայության մակարդակում: 214 SNRPN-HB2-85 նմուշի դեպքում տղամարդկանց 84.2%-ը մուտագիա չի ունեցել, իսկ 15.8%-ը՝ եղել է մուտագիաներով, մինչդեռ կանանց դեպքում՝ ցուցանիշները եղել են համապատասխանաբար 65.4% և 34.6%, ինչը վկայում է կանանց մոտ մուտագիաների բարձր հաճախականության մասին: 202 APBA2 նմուշում տղամարդկանց 22.5%-ը եղել է առանց մուտագիաների, 76.9%-ը՝ մեկ մուտագիայով և 4.2%-ը՝ երկու մուտագիաներով, իսկ կանանց դեպքում՝ 7.7%-ը առանց մուտագիաների և 15.4%-ը՝ երկու մուտագիաներով, ինչը ցույց է տալիս երկու մուտագիաների ավելի բարձր հաճախականությունը կանանց մոտ: LAT նմուշի դեպքում տղամարդկանց 20.0%-ը իսկ կանանց՝ 3.8%-ը չեն ունեցել մուտագիաներ: SPN նմուշում տղամարդիկ 50%-ով եղել են առանց մուտագիաների և 50%-ով՝ մեկ մուտագիայով, մինչդեռ կանայք համապատասխանաբար 15.4% և 84.6%:

HIRIP3 գենի դեպքում տղամարդկանց 35.8%-ի մոտ մուտագիաներ չեն հայտնաբերվել, իսկ 64.2%-ի մոտ արձանագրվել է մեկ մուտագիա: Կանանց խմբում համապատասխանաբար այդ ցուցանիշները կազմել են 15.4% և 84.6%: MAPK3 գենի նմուշում տղամարդկանց 21.7%-ի մոտ մուտագիաներ չեն հայտնաբերվել, մինչդեռ 78.3%-ի մոտ արձանագրվել է մեկ մուտագիա: Կանանց

շրջանում համապատասխան ցուցանիշներն են 3.8%՝ առանց մուտացիայի և 96.2%՝ մեկ մուտացիայով: CD2BP2 գենի նմուշի դեպքում տղամարդկանց 37.5%-ի մոտ մուտացիաներ չեն արձանագրվել, իսկ 62.5%-ի մոտ հայտնաբերվել է մեկ մուտացիա: Կանանց մոտ համապատասխանաբար այդ ցուցանիշներն կազմել են 11.5% և 88.5%:



Նկար 4. Վիճակագրորեն նշանակալի նմուշների բաշխումն ըստ սեռի:

Ընդհանուր առմամբ, վերլուծության արդյունքները ցույց են տալիս, որ կանանց շրջանում գենետիկ մուտացիաների հաճախականությունն ավելի բարձր է՝ համեմատած տղամարդկանց հետ: Դա կարող է պայմանավորված լինել այն հանգամանքով, որ կանայք կարող են ունենալ մի շարք բիոմոլեկուլյար մեխանիզմներ, որոնք նպաստում են նյարդաբանական խանգարումների հանդեպ բարձրացրած պաշտպանական շեմի ձևավորմանը՝ չնայած մուտացիոն բեռի բարձր մակարդակին (Walsh et al., 2021): Շերտավորված վերլուծությունը արձանագրեց գենետիկ մուտացիաների և պրենատալ գործոնների միջև զգալի փոխազդեցություններ: Այսպիսով, հղիության ընթացքում MgB6 պրեպարատի և ծննդաբերությունը խթանող դեղամիջոցների կիրառումը նպաստում է աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների զարգացման հավանականության բարձրացմանը՝ առանձնապես այն դեպքերում, երբ առկա են հատուկ գենետիկ մուտացիաներ: Նշված արդյունքները կարող են բացատրվել մի քանի մեխանիզմներով, ներառյալ նշված նյութերի ազդեցությունը նյարդազարգացման գործընթացների վրա, գենետիկ նախատրամադրվածության հետ փոխազդեցությունը, սինապսների ֆունկցիայի փոփոխությունները և մայրական հորմոնալ հավասարակշռության խախտումները (Karim et al., 2023): Բացի այդ, այդ գործոնները կարող են

նպաստել օքսիդատիվ սթրեսի զարգացմանը, որը վնասում է զարգացող նեյրոնները և, ի վերջո, բարձրացնում ԱՄԽ վտանգը:

Հետազոտության տվյալները վկայում են, որ մայրական սթրեսը հղիության առաջին, երրորդ եռամսյակներում, ինչպես նաև ամբողջ հղիության ընթացքում, զգալիորեն բարձրացնում է ԱՄԽ զարգացման ռիսկը, հատկապես որոշակի գենետիկ մուտացիաների առկայության պարագայում: Նախորդ հետազոտությունները հաստատել են այս կապը՝ ենթադրելով, որ սթրեսը կարող է ազդեցություն ունենալ նյարդազարգացման գործընթացների վրա՝ փոփոխելով գենային արտահայտությունը (Woo et al., 2023): Մայրական սթրեսի և ԱՄԽ-ի բարձր ռիսկի միջև այս ասոցացիան կարելի է բացատրել մի շարք մեխանիզմներով: Այսպես, օրինակ՝ մայրական սթրեսը կարող է ազդել զարգացող պտղի գենների արտահայտման վրա՝ ակտիվացնելով հիպոթալամու-հիպոֆիզ-մակերիկամային առանցքը, ինչը հանգեցնում է կորտիզոլի և այլ սթրեսային հորմոնների մակարդակի բարձրացման: Այս հորմոնալ փոփոխությունները կարող են ազդեցություն ունենալ նեյրոնների զարգացման և ֆունկցիայի վրա, ինչն իր հերթին մեծացնում է ԱՄԽ-ի զարգացման ռիսկը: Սթրեսի ազդեցությամբ բարձրացած հորմոնները կարող են անցնել ընկերքային պատնեշը և ազդել պտղի զարգացման վրա: Սթրեսից առաջացած փոփոխությունները, որոնք ընդգրկում են նյարդային զարգացման հետ կապված գենների արտահայտության դիֆերենցիալ կարգավորումը, սինապտիկ պլաստիկության փոփոխությունները և իմունային համակարգի արձագանքները, կարող են նպաստել ԱՄԽ ռիսկի բարձրացմանը (Gevezova et al., 2023): Բացի այդ, մայրական սթրեսը կարող է առաջացնել էպիգենետիկ մոդիֆիկացիաներ, ինչպիսիք են ԴՆԹ-ի մեթիլացումը և հիստոնների փոփոխությունները, որոնք կարգավորում են գենների արտահայտությունը առանց ԴՆԹ-ի հաջորդականության փոփոխության (Nowak et al., 2020): Այս էպիգենետիկ փոփոխությունները կարող են փոխանցվել սերունդներին և գործել որպես նյարդային զարգացման վրա ազդեցություն ունեցող գործոններ: Երրորդ, հղիության ընթացքում մոր սթրեսը կարող է առաջացնել նեյրոբորբոքային ռեակցիաներ, որոնք բացասաբար են անդրադառնում պտղի ուղեղի զարգացման վրա: Մայրական սթրեսի պատճառով բարձրացած բորբոքային ցիտոկինների մակարդակը կարող է խաթարել նեյրոգենեզը, նեյրոնների միգրացիան և սինապտիկ կառուցվածքի ձևավորումը: Նեյրոբորբոքումը հայտնի է որպես աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների հետ ասոցացված ֆենոմեն և կարող է փոխազդել գենետիկ նախատրամադրվածության հետ՝ մեծացնելով ռիսկը: Բացի այդ, սթրեսը կարող է առաջացնել օքսիդատիվ սթրես, որը բջջային վնասումների և նեյրոնների զարգացման խանգարման պատճառ է դառնում:

Օքսիդատիվ սթրեսի բարձր մակարդակը ազդում է ուղեղի զարգացման վրա՝ խաթարելով բջջային գործընթացներ, ինչպիսիք են ԴՆԹ-ի վերականգնումը, նեյրոնների տարբերակումը և ապոպտոզը: Օքսիդատիվ սթրեսի և գենետիկ խոցելիության փոխազդեցությունը կարող է նպաստել աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների զարգացման ռիսկի աճին (Dowell et al., 2019): Ավելին,

սթրեսը կարող է խախտել սինապսների ֆունկցիան՝ ազդելով պտղի սննդանյութերով և թթվածնով մատակարարող գործընթացների վրա, ինչը կարող է բացասաբար անդրադառնալ ուղեղի զարգացման վրա և փոխազդել գենետիկ գործոնների հետ՝ մեծացնելով ԱՄԽ հավանականությունը: Ի վերջո, մայրական սթրեսը կարող է ազդել նյարդային զարգացման հիմնական ուղիների վրա, ներառյալ ուղեղի աճի, նյարդային կապերի և ֆունկցիոնալության ձևավորման գործընթացները: Սթրեսը կարող է ազդել ուղեղի այն շրջանների զարգացման վրա, որոնք պատասխանատու են սոցիալական փոխազդեցության, հաղորդակցության և կրկնվող վարքագծի համար՝ ԱՄԽ հիմնական կլինիկական հատկանիշների ձևավորման գործում: Սթրեսի և գենետիկական գործոնների փոխազդեցությունը կարող է հանգեցնել նշված ուղիների ոչ նորմալ զարգացմանը, ինչն իր հերթին մեծացնում է ԱՄԽ-ի զարգացման ռիսկը (Beverdort et al., 2019):

Ստացված տվյալների հետազոտությունների վերլուծությունը բացահայտեց հղիության բարդությունների և ԱՄԽ զարգացման ռիսկի միջև կարևոր առնչություն, որը հատկապես առկա է որոշ գենետիկ մուտացիաների համատեղությամբ: Հղիության այս բարդությունները կարող են խախտել ընկերքի ֆունկցիան՝ բերելով պտղի սննդանյութերով և թթվածնով մատակարարման նվազման: Բացի այդ, դրանք կարող են մեծացնել մոր օրգանիզմում բորբոքային պրոցեսների հավանականությունը, ինչը կարող է ենթարկել պտղին նյարդային բորբոքային ռեակցիաների: Հղիության բարդություններից առաջացած օքսիդատիվ սթրեսի բարձրացումը կարող է վնասել զարգացող ուղեղի բջիջները, իսկ հորմոնալ անհավասարակշռությունը՝ խաթարել նյարդային համակարգի նորմալ զարգացումը: Բացի այդ, նման բարդությունները կարող են փոփոխել գեն-միջավայր փոխազդեցությունները՝ ուժեղացնելով գենետիկական խոցելիության ազդեցությունները և այդպիսով նպաստելով ԱՄԽ զարգացման ռիսկի մեծացմանը (Botelho et al., 2024): Շերտավորված վերլուծության արդյունքներն արձանագրել են, որ հղիությունների միջև ավելի կարճ միջակայքը, հատկապես LAT գենի մուտացիայի առկայության դեպքում, կարող է նպաստել ԱՄԽ ռիսկի բարձրացմանը: Կարճ ժամանակային ընդմիջումներով հաջորդող հղիությունները կարող են ունենալ կուտակային բացասական ազդեցություն պտղի նյարդաբանական զարգացման վրա (Francis et al., 2021): Մասնավորապես, նման հղիություններն ասոցացվում են մայրական օրգանիզմում սննդանյութերի (օրինակ՝ ֆոլաթթվի, երկաթի, վիտամին D-ի) պաշարների սպառմամբ, ֆիզիոլոգիական և հոգեբանական սթրեսի բարձրացմամբ, ինչպես նաև հորմոնալ և իմունաբանական հավասարակշռության խախտմամբ: Այս գործոններն իրենց փոխազդեցության արդյունքում կարող են խաթարել ընկերքի ֆունկցիան, նվազեցնել սննդանյութերի և թթվածնի մատակարարումը պտղին, ինչպես նաև բացասաբար ազդել նյարդային խողովակի, սինապտոգենեզի և ուղեղի կառուցվածքային կազմավորման վրա:

Բացի այդ, հղիությունների միջև կարճ միջակայքը կարող է խաթարել ընկերքի ֆունկցիոնալությունն ու արդյունավետությունը՝ սահմանափակելով

սննդանյութերի և թթվածնի բավարար մատակարարումը զարգացող պտղին: Հետազոտության մի հետաքրքիր և նշանակալի արդյունք հանդիսացավ այն դիտարկումը, որ Դյուֆաստոնի կիրառումը հղիության ընթացքում որոշակի գենետիկ մուտացիաների առկայության պայմաններում կապված էր ԱՄԽ դիսկի նվազման հետ: Այս տվյալները առաջ են քաշում Դյուֆաստոնի հնարավոր պաշտպանիչ և նեյրոէնդոկրին կարգավորիչ ազդեցության ենթադրյալ դերը նյարդաբանական զարգացման գործընթացներում: Դյուֆաստոնը, որպես պրոգեստերոնային հորմոնի անալոգ, կարող է միջամտել նյարդային զարգացման կասկադային ուղիներին՝ մոդուլացնելով նեյրոնների աճը, սինապտիկ կապերը և բջջային դիմադրողականությունը սթրեսի նկատմամբ, ինչը կարող է պայմանավորել դրա պաշտպանիչ ազդեցությունը: Դյուֆաստոնի ազդեցության այդ կապի վավերականությունը և դրա ներքին մոլեկուլյար ու բիոքիմիական մեխանիզմների մանրամասները ներկայումս բավարար չափով հստակեցված չեն: Ի հակադրություն նախորդ դիտարկումների, որոշ ուսումնասիրություններ հաղորդվում են, որ նախածննդյան պրոգեստինի ազդեցությունը կարող է կապված լինել ԱՄԽ զարգացման հետ (Li et al., 2018): Հետևաբար, տվյալ արդյունքների վավերականությունը հաստատելու և դրա ներքին կենսաբանական մեխանիզմները պարզաբանելու համար անհրաժեշտ են հավելյալ լայնածավալ և խորքային ուսումնասիրություններ:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ուսումնասիրության արդյունքները ցույց են տվել, որ արական սեռը, հղիության ընթացքում մոր ավելորդ քաշը, MgB6 պրեպարատի օգտագործումը, հղիության ընթացքում սթրեսը, հղիության բարդությունները և ծննդաբերությունը խթանող դեղամիջոցների կիրառումը կապված են ԱՄԽ դիսկի աճի հետ:
2. Արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ հղիության ընթացքում Դյուֆաստոնի կիրառումը, հղիությունների միջև երկար միջակայքը, ինչպես նաև նորածնի բարձր հասակը ծննդյան պահին ասոցացվում են ԱՄԽ դիսկի նվազման հետ: Դյուֆաստոնի օգտագործումը որոշակի գենետիկ մուտացիաների առկայության դեպքում կարող է ունենալ պոտենցիալ պաշտպանիչ ազդեցություն՝ նպաստելով ԱՄԽ հավանականության նվազեցմանը:
3. Գենետիկ մուտացիաներ են հայտնաբերվել 15q11–15q13 քրոմոսոմային շրջանի SNRPN-HB2-85, ATP10A, GABRB3, OCA2, APBA2, NDNL2, TJP1, KLF13 և CHRNA7 գեներում, 16p11 քրոմոսոմային շրջանի LAT, SPN, MAZ, SEZ6L2 և SHANK3 գեներում, 11q13 քրոմոսոմային շրջանում գտնվող SHANK2 գենի որոշ հատվածներում, ինչը վկայում է ԱՄԽ պաթոգենեզում այդ շրջանների նշանակալի դերակատարման մասին:
4. Ուսումնասիրության արդյունքները պարզել են սեռային որոշ օրինաչափություններ, որոնց համաձայն իգական սեռի ներկայացուցիչները կարող են կրել ավելի բարձր մուտացիոն բեռ կամ ունենալ մուտացիոն պրոֆիլի առանձնա-

հատկություններ՝ ի տարբերություն արական սեռի, ինչը ենթադրում է սեռով պայմանավորված տարբեր մեխանիզմների հնարավոր առկայությունը ԱՍԽ զարգացման մեջ:

5. Արդյունքների վերլուծությունը փաստում է, որ պրենատալ և պերինատալ գործոնները՝ հղիության ընթացքում MgB6-ի օգտագործումը, ծննդաբերությունը խթանող դեղամիջոցների կիրառումը, հղիությունների միջև ավելի կարճ ընդմիջումը, մայրական սթրեսը և բարդություններով ընթացող հղիությունները կարող են զգալիորեն բարձրացնել ԱՍԽ զարգացման ռիսկը՝ հատկապես որոշակի գենետիկ նախատրամադրվածությունների առկայության դեպքում:
6. Ստացված արդյունքների համալիր վերլուծությունը մի կողմից ապացուցում է միջավայրային և գենետիկ գործոնների փոխկապակցված դերակատարությունը ԱՍԽ-ի զարգացման պաթոգենեզում, մյուս կողմից՝ հնարավորություն տալիս նոր կանխարգելիչ ռազմավարություններ մշակել խանգարման վաղ ախտորոշման համար:

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Այս հետազոտության արդյունքները կարող են ունենալ կարևոր նշանակություն ուսումնասիրված թեմայի վերաբերյալ հանրային առողջության բարելավմանը միտված միջոցառումների մշակման և կազմակերպման առումով:

1. ՀՀ Առողջապահության նախարարությանն առաջարկվում է.

- Մշակել ԱՍԽ ռիսկի գործոնների նվազեցման վերաբերյալ ուղեցույց՝ ապահովելու հղիության ընթացքում սթրեսի կառավարման, հավելյալ քաշի կանխման, դեղամիջոցների օգտագործման մոնիթորինգ և հսկողություն:
- Գենետիկ սկրինինգի և խորհրդատվության ինտեգրման գործընթացում հանրային առողջության ծրագրերում ներառել ռիսկային ընտանիքների վաղ հայտնաբերմանը և նրանց ժամանակին միջամտության ու աջակցության ապահովմանը ուղղված միջոցառումների պլան:
- Ապահովել ԱՍԽ տարածվածության, ռիսկի գործոնների և արդյունքների վերաբերյալ տվյալների համակարգված ազգային ռեգիստրի և հսկողության համակարգերի ստեղծումը:

2. ՀՀ Կրթության, Գիտության, Մշակույթի և Սպորտի նախարարության առաջարկվում է.

- Բժշկական բարձրագույն և շարունական կրթական ծրագրերում ներառել ԱՍԽ ռիսկի գործոնների վերաբերյալ նյութեր:
- Համապատասխան գերատեսչությունների հետ համատեղ աջակցել ԱՍԽ գենետիկ և միջավայրային գործոններին նվիրված լայնամասշտաբային հետազոտությունների իրականացմանը:

3. Հանրային առողջապահական գործունեությամբ զբաղվող հասարակական կազմակերպությունների ու բժշկական մասնագիտական ասոցիացիաներին առաջարկվում է.

- Կազմակերպել իրազեկման ակցիաներ, մասնագիտական քննարկումներ և սեմինարներ՝ ուղղված հանրության իրազեկվածության բարձրացմանը աուտիզմի սպեկտրի խանգարման և ռիսկի գործոնների վերաբերյալ:

ՀՐԱՏԱՐԱԿՎԱԾ ԱՇԽԱՏԱՆՔՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

1. Mkhitarian, M. (2023). Genetic risk factors of autism spectrum disorder. MEDICINE, SCIENCE AND EDUCATION, N 35, 22-27.
<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.35-22>
2. Yenkovyan, K., Mkhitarian, M., & Bjørklund, G. (2024). Environmental Risk Factors in Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review. Current medicinal chemistry, 31(17), 2345–2360.
<https://doi.org/10.2174/0109298673252471231121045529>
3. Bjørklund, G., Mkhitarian, M., Sahakyan, E., Fereshetyan, K., Meguid, N. A., Hemimi, M., Nashaat, N.H., & Yenkovyan, K. (2024). Linking Environmental Chemicals to Neuroinflammation and Autism Spectrum Disorder: Mechanisms and Implications for Prevention. Molecular neurobiology, 61(9), 6328–6340.
<https://doi.org/10.1007/s12035-024-03941-y>
4. Mkhitarian, M., Avetisyan, T., Mkhoyan, A., Avetisyan, L., & Yenkovyan, K. (2024). A case-control study on pre-, peri-, and neonatal risk factors associated with autism spectrum disorder among Armenian children. Scientific reports, 14(1), 12308. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63240-3>
5. Mkhitarian, M., Avetisyan, T., Yeritsyan, H., Harutyunyan, H., & Yenkovyan, K. (2025). Unraveling the Genetic and Environmental Risk Factors of Autism Spectrum Disorder Through a Case-Control Study in Armenia. Health science reports, 8(5), e70801. <https://doi.org/10.1002/hsr2.70801>

РЕЗЮМЕ

Изучение факторов развития и риска расстройства аутистического спектра (РАС) имеет решающее значение, особенно с учетом растущей распространенности этого состояния. Эта тенденция оказывает влияние не только на самих людей с РАС, но и представляет значительные трудности для их семей и общества в целом. Увеличение числа диагнозов отражает необходимость более глубокого понимания сложного взаимодействия биологических, экологических и социальных факторов, способствующих развитию РАС. Более тщательное изучение взаимодействия между генетической предрасположенностью и воздействием факторов окружающей среды может привести к более индивидуализированным стратегиям профилактики, выявлению групп высокого риска и более эффективной политике в области общественного здравоохранения.

Целью данного исследования было изучение различных ролей, которые играют генетические, пренатальные и перинатальные факторы риска в развитии РАС. Кроме того, исследование было направлено на то, чтобы выявить возможные взаимодействия между этими факторами, которые могут влиять на начало и течение данного состояния. В исследовании приняли участие 497 человек: 168 детей с РАС и 329 нейротипичных участников. Образцы крови были собраны у 149 детей с РАС и у 148 детей из контрольной группы. Множественный логистический регрессионный анализ всей выборки показал, что экологические факторы риска — включая социодемографические, пренатальные и перинатальные — связаны с вероятностью развития РАС. В работе применялись строгие статистические методы с контролем потенциальных смешивающих факторов, что обеспечило надёжность полученных результатов.

Установлено, что у мальчиков вероятность развития РАС в четыре раза выше, чем у девочек ($OR=4.211$, ДИ 2.33–7.63). Несколько материнских факторов, включая избыточную массу тела, прием магния и витамина B6, психологический стресс и осложнения во время беременности, были связаны с повышенным риском развития РАС. В то же время применение препарата Дюфастон во время беременности было связано со снижением риска РАС ($OR=0.239$, ДИ 0.06–0.91), что, возможно, связано с его ролью в поддержании гормонального баланса и функции плаценты. Более длительный интервал между беременностями также ассоциировался со снижением риска развития РАС ($OR=0.708$, ДИ 0.52–0.97), что может указывать на важность восстановления и

оптимизации здоровья матери между беременностями. Среди перинатальных факторов использование родостимулирующих препаратов было связано с повышенным риском РАС ($OR=2.295$, ДИ 1.3–4.1), возможно, из-за их влияния на уровень стресса у плода и развитие нервной системы. Напротив, больший рост новорожденного при рождении ассоциировался со снижением вероятности развития РАС ($OR=0.788$, ДИ 0.6–1.0). Генетические мутации были выявлены в хромосомных регионах 15q11–15q13, 16p11 и 11q13, что указывает на важную роль генов SHANK2 и SHANK3. Эти гены участвуют в синаптической передаче и нейронной коммуникации, которые являются критически важными процессами в развитии мозга. Кроме того, наблюдаются половые различия: предполагается, что женщины могут нести большую мутационную нагрузку или иметь иные мутационные профили по сравнению с мужчинами, возможно, благодаря защитным механизмам, таким как гормональные различия или повышенная устойчивость женской нервной системы к повреждениям. Пренатальные и перинатальные факторы могут значительно модифицировать риск развития РАС при наличии специфической генетической предрасположенности.

Наблюдаемые значимые ассоциации подчеркивают необходимость учета как генетических, так и экологических факторов при исследовании РАС. Полученные данные не только углубляют наше понимание расстройства, но и открывают перспективы для будущих исследований, направленных на изучение сложных механизмов взаимодействия между факторами риска. Многоаспектный подход, включающий генетический скрининг, мониторинг состояния здоровья матери и оценку воздействия внешней среды на ранних этапах жизни, обещает повысить эффективность ранней диагностики и персонализированных вмешательств. В конечном итоге такие исследования способствуют накоплению доказательств в пользу более комплексной и интегративной модели развития РАС — модели, которая может служить основой не только для научных изысканий, но и для клинической практики и политики общественного здравоохранения.

ASSESSMENT OF PRENATAL, PERINATAL AND SOME GENETIC RISK FACTORS FOR AUTISM SPECTRUM DISORDER

Summary

Researching the development and risk factors of autism spectrum disorder (ASD) is crucial, especially given the rising prevalence of the condition. This growing trend not only impacts on individuals living with ASD but also places significant challenges on their families and society. The increasing rates of diagnosis reflect a broader need to understand the complex biological, environmental, and social contributors to the disorder. Understanding these factors is key to improving early diagnosis, intervention, and support systems for those affected. A deeper insight into the interplay between genetic vulnerabilities and environmental triggers may lead to more tailored preventive strategies, the identification of highrisk groups, and more effective public health policies.

The purpose of the study was to explore the various roles that genetic, prenatal, and perinatal risk factors play in the development of ASD. Additionally, it aimed to examine how these factors might interact with one another, potentially influencing the onset and progression of this condition.

A total of 497 participants were examined: 168 children with ASD and 329 neurotypical participants. Blood samples were collected from 149 children with ASD and 148 controls. Multiple logistic regression analysis of the total sample showed that environmental risk factors including sociodemographic, prenatal, and perinatal factors were associated with the likelihood of developing ASD. The study utilized rigorous statistical methods to control potential confounders and ensure robust findings. These results support the view that ASD is not solely determined by genetic predisposition but is likely influenced by a range of environmental exposures occurring throughout critical developmental windows, particularly during gestation and the perinatal period.

Male children were found to be four times more likely to develop ASD compared to females (OR=4.211, CI 2.33–7.63). Several maternal factors, including overweight status, magnesium and vitamin B6 supplementation, psychological stress, and complications during pregnancy, were associated with an increased risk of ASD. On the other hand, the use of Duphaston during pregnancy was linked to a reduced risk of ASD (OR=0.239, CI 0.06–0.91), potentially reflecting its role in supporting hormonal balance and placental function. A longer interval between pregnancies was

found to be associated with a lower risk of developing ASD (OR=0.708, CI 0.52–0.97), which may indicate the importance of maternal recovery and health optimization between gestations. Regarding perinatal factors, the use of labor-inducing drugs was linked to an increased risk of ASD (OR=2.295, CI 1.3–4.1), possibly due to their influence on fetal stress and neurodevelopment. In contrast, greater birth height was associated with a reduced likelihood of developing ASD (OR=0.788, CI 0.6–1.0), highlighting the relevance of birth outcomes as early indicators of developmental trajectories.

Genetic mutations have been identified in chromosomal regions 15q1115q13, 16p11, and 11q13 associated with ASD, highlighting the important role of the SHANK2 and SHANK3 genes. These genes are involved in synaptic function and neuronal communication, which are critical processes in brain development. Mutations in these regions may disrupt neural connectivity and contribute to the core symptoms of ASD, such as impaired social interaction and repetitive behaviors. Furthermore, gender-specific patterns suggest that women may carry a higher mutational load or exhibit distinct mutational profiles compared to men, possibly due to protective mechanisms such as hormonal differences or increased resilience in female neurodevelopment.

Prenatal and perinatal factors can significantly modify the risk of ASD when combined with specific genetic predisposition. Understanding these interactions is essential for developing targeted prevention and intervention strategies, especially for at-risk populations.

The significant associations observed emphasize the need to consider both genetic and environmental factors in ASD research. These findings not only deepen our understanding of the disorder but also open up avenues for future studies that could further explore these complex interactions. A multifaceted approach that includes genetic screening, maternal health monitoring, and early-life environmental assessments holds promise for advancing early diagnosis and personalized intervention. Ultimately, studies like this contribute to a growing body of evidence that supports a more nuanced, integrative model of ASD development, one that can inform not just scientific inquiry, but also clinical practice and public health policy.

