

ՀՀ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ, ԳԻՏՈՒԹՅԱՆ, ՄՇԱԿՈՒՅԹԻ ԵՎ ՄՊՈՐՏԻ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՅՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԵԿԱՏԵՐԻՆԱ ՄԻՔԱՅԵԼԻ ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ

ԿՈԳՆԻՏԻՎ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՈՐՈՇ ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ SARS-CoV-2
ՎԱՐԱԿԻՑ ՀԵՏՈ ԵՐԻՏԱՍԱՐԴ ԵՎ ՄԻՋԻՆ ՏԱՐԻՔԻ ԱՆՁԱՆՑ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

ԺԴ.00.07 «Նյարդաբանություն, հոգեբուժություն և թմրաբանություն» մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսության

ՍԵՂԱԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2026

РЕСПУБЛИКА АРМЕНИЯ
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ, НАУКИ, КУЛЬТУРЫ И СПОРТА
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
МХИТАРА ГЕРАЦИ

ОГАННИСЯН ЕКАТЕРИНА МИКАЕЛОВНА

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО И
СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.00.07 «Неврология, психиатрия и наркология»

ЕРЕВАН 2026

Առենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում

Գիտական ղեկավար՝ Կ.գ.դ., պրոֆեսոր Կոնստանտին Բորիսի Ենկոյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ Բ.գ.դ., պրոֆեսոր Գուրգեն Անդրանիկի Հովհաննիսյան
Բ.գ.թ. Սամսոն Գաբրիելի Խաչատրյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ «Արաբկիր» բժշկական համալիր - երեխաների և դեռահասների առողջության ինստիտուտ

Առենախոսության պաշտպանությունը տեղի կունենա 2026թ մարտի 12-ին՝ ժամը 15⁰⁰-ին, Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում գործող ՀՀ ԿԳՄՍՆ ԲԿԳԿ Թերապիա 028 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0025, Երևան, Կորյուն փ. 2, ԵՊԲՀ):

Առենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2026թ. փետրվարի 10-ին:

028 մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար, Բ.գ.դ., պրոֆեսոր՝



Լ.Գ. Թունյան

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

Научный руководитель: д.б.н., профессор Константин Борисович Енкоян

Официальные оппоненты: д.м.н., профессор Гурген Андраникович Ованесян
к.м.н. Самсон Габриелович Хачатрян

Ведущая организация: Медицинский комплекс «Арабкир» - Институт здоровья детей и подростков

Защита диссертации состоится 12-ого марта 2026 года в 15⁰⁰ часов на заседании специализированного совета 028 по терапии КВОН МОНКС РА при Ереванском государственном медицинском университете имени Мхитара Гераци (0025, Ереван, ул. Корюна 2, ЕГМУ).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного медицинского университета имени Мхитара Гераци.

Автореферат разослан 10-ого февраля 2026г.

Ученый секретарь специализированного совета 028
д.м.н., профессор



Լ.Գ. Թունյան

Թեմայի արդիականությունը

Երկրագնդի բնակչության թվաքանակի ավելացմանը զուգընթաց աճում է նաև կոգնիտիվ խանգարումների տարածվածությունը: Ըստ Ալցհեյմերի հիվանդության (ԱՀ) միջազգային կազմակերպության 2015թ. տվյալների՝ աշխարհում դեմենցիայով ապրում է շուրջ 46,8 միլիոն մարդ: Համաձայն կանխատեսումների՝ այդ թիվը 2030թ. կհասնի 74,5 միլիոնի, իսկ 2050թ.՝ 131,5 միլիոնի: ԱՀ-ն դեմենցիաների շարքում ամենահաճախադեպ պաթոլոգիան է և կազմում է դեպքերի 50–70%-ը (Prince et al., 2015):

Ուշագրավ են հետքովիդային կոգնիտիվ խանգարումները, որոնց տարածվածությունը տարբեր ուսումնասիրություններում տատանվում է 7,2–59,2%-ի սահմաններում (Quan et al., 2023): Նախորդ կորոնավիրուսային վարակների (SARS-CoV, MERS-CoV) տվյալները վկայում են, որ վերապրածների մոտ հաճախ են արձանագրվել հիշողության և կատարողական ֆունկցիայի խանգարումներ, իսկ COVID-19-ից ապաքինված յուրաքանչյուր երրորդ հիվանդի մոտ դիտվել է կատարողական դիսֆունկցիա (Rogers et al., 2020): Հիվանդության սուր փուլում COVID-19-ով վարակվածների կեսից ավելիի մոտ արձանագրվել են կոգնիտիվ խանգարումներ (Jacot de Alcántara et al., 2023):

Հետքովիդային շրջանում հիվանդները հաճախ գանգատվում են «ուղեղի մշուշ»-ից (brain fog), հիշողության և ուշադրության խանգարումներից, որոնք էականորեն ազդում են առօրյա գործառույթների վրա (Premraj et al., 2022): Բացի այդ, COVID-19 վերապրածների շրջանում զգալիորեն աճել է դեպրեսիվ խանգարումների տարածվածությունը (30–40%), որոնք ևս բացասաբար են անդրադառնում կոգնիտիվ ֆունկցիայի վրա (Renaud-Charest et al., 2021; Mazza et al., 2022):

Հայտնի է, որ ուշ սկզբով ԱՀ զարգացման համար ռիսկի գործոն են հանդիսանում APOE4 գենի մուտացիաները, մինչդեռ վաղ սկզբով ԱՀ-ն (ՎՍԱՀ) պայմանավորված է երեք հիմնական գեների՝ ամիլոիդ պրեկուրսոր սպիտակուցի (APP), պրեսենիլին 1-ի (PSEN1) և պրեսենիլին 2-ի (PSEN2) մուտացիաներով (Rovelet-Lecrux et al., 2006; Sherrington et al., 1995): Համաձայն Բժշկական գենետիկայի և գենոմիկայի ամերիկյան քոլեջի և Մոլեկուլային պաթոլոգիայի ասոցիացիայի (ACMG-AMP, American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology) ուղեցույցների՝ ԱՀ ամենատարածված գենետիկ պատճառը PSEN1 գենի մուտացիաներն են (89,16%), որոնց հաջորդում են APP գենի մուտացիաները (46,97%):

Վաղ սկզբով դեմենցիաների մեկ այլ պատճառ է ֆրոնտոտեմպորալ լոբար դեգեներացիան (ՖՏԼԴ), որը հաճախ դրսևորվում է ընտանեկան ձևերի հետ (Greaves and Rohrer 2019b; Grossman et al., 2023), ունի աուտոսոմային դոմինանտ ժառանգականություն (Sellami et al. 2020), բնութագրվում է տարբեր կլինիկական ձևերով (Ljubenkova and Miller 2016) և հիմնականում ասոցացվում է GRN և MAPT գեների մուտացիաների հետ (Greaves and Rohrer 2019a; Grossman et al., 2023): Օրինակ, բելգիական պոպուլյացիայում ընտանեկան ՖՏԼԴ հիվանդների շրջանում PGRN մուտացիաները հայտնաբերվել են 3,5 անգամ ավելի հաճախ, քան MAPT մուտացիաները, որն ընդգծում է GRN/PGRN-ի նշանակալի դերը ՖՏԼԴ-ի պաթոգենեզում (Cruts and Van Broeckhoven 2018), մինչդեռ ռուսական պոպուլյացիայում GRN և MAPT գեների մուտացիաները համեմատաբար հազվադեպ են հանդիպում (Shpilyukova et al., 2023): MAPT գենը կոդավորում է տաու սպիտակուցը, որը մասնակցում է օքսիդատիվ սթրեսի պայմաններում նեյրոնային ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի ամբողջականության

պահպանմանը (Violet et al., 2014), մինչդեռ դրա կառուցվածքային փոփոխությունները կարող են նպաստել նեյրոնների վնասմանը, այդ թվում՝ վիրուսային վարակների ժամանակ, ինչպես օրինակ, SARS-CoV-2 վարակի դեպքում (Wieczfinska et al., 2022): Գենային սպեկտրի ընտրության շրջանակում մեր հետազոտության մեջ ընդգրկվել է նաև կորտիկոտրոպին-ռեզիզինգ հորմոնի ընկալիչ-1 (CRHR1) գենը, որը կարևոր դեր է խաղում սթրես-միջնորդված կոգնիտիվ խանգարումների զարգացման գործընթացում: Այսպիսով, թեև կոգնիտիվ խանգարումների հետ ասոցացված գեների վերաբերյալ իրականացված հետազոտությունների մեծ մասը կենտրոնացած է փոքր նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմների (SNPs, single-nucleotide polymorphisms) վրա, վերջիններս հաճախ ունեն սահմանափակ ֆունկցիոնալ ազդեցություն: Ի տարբերություն դրանց՝ էքզոնային պատճենների թվի տատանումները (CNVs, copy number variations) կարող են հանգեցնել գենային դոզայի փոփոխության, արտահայտման մակարդակի խանգարման և սպլայսինգային կարգավորման շեղումների, ինչը հատկապես կարևոր է նեյրոնային հյուսվածքում (Pös et al., 2021): Այնուամենայնիվ, կոգնիտիվ խանգարումների զարգացման համատեքստում թեկնածու գեների CNV-ների դերը մինչ օրս մնում է թերի ուսումնասիրված:

Հետազոտությունների տվյալները վկայում են, որ պոտենցիալ կառավարելի ռիսկի գործոնները էական դեր են խաղում դեմենցիայի զարգացման գործընթացում (Livingston et al., 2017; Kane et al., 2017): «Լանցետ» ամսագրի հանձնաժողովի գնահատմամբ՝ դեմենցիայի դեպքերի մոտ 35%-ը պայմանավորված է մի շարք փոփոխվող ռիսկի գործոնների համակցությամբ, որոնց թվում են կրթական ցածր մակարդակը, սրտանոթային ռիսկերը, նյութափոխանակային խանգարումները, սոցիալական մեկուսացումը և դեպրեսիան (Livingston et al., 2017): Դեպրեսիան համարվում է ճանաչողական խանգարումների կարևոր ռիսկի գործոն, սակայն դրանց միջև հստակ պատճառահետևանքային կապը, այդ թվում՝ հետքովիդային համատեքստում, դեռևս ամբողջապես պարզված չէ (Chakrabarty et al., 2016; Mazza et al., 2021, 2022; Renaud-Charest et al., 2021):

Կոգնիտիվ խանգարումների զարգացման մեջ քննարկվում է նաև վիտամինային անբավարարությունների դերը: Վիտամին B12-ի ազդեցության վերաբերյալ տվյալները հակասական են. որոշ ուսումնասիրություններում այն դիտարկվում է որպես կոգնիտիվ խանգարումների և դեմենցիայի առաջացման կամ արագացման գործոն, մինչդեռ այլ հետազոտություններում այն գնահատվում է որպես միայն նպաստող գործոն (Cherdak et al., 2022; Soh et al., 2020): Միաժամանակ, վիտամին D-ի պակասը լայն տարածում ունի համաշխարհային մակարդակով և բազմիցս ասոցացվել է ճանաչողական ֆունկցիայի խանգարման հետ, թեև ներգործության մեխանիզմները դեռևս լիարժեք բացահայտված չեն (Chakkera et al., 2022): Մետաանալիզների տվյալները վկայում են նաև ֆոլաթթվի (վիտամին B9) կարևոր դերի մասին. ԱՀ պացիենտների շրջանում հաճախ արձանագրվում է B9-ի ցածր մակարդակ, և դրա ընդունումը կարող է դանդաղեցնել կոգնիտիվ խանգարումների և գլխուղեղի ատրոֆիայի առաջընթացը (Zhang et al., 2021):

Վիրուսային վարակները ևս դիտարկվում են որպես կոգնիտիվ դիսֆունկցիաների հնարավոր ռիսկի գործոններ: Մետավերլուծությունների տվյալները ցույց են տալիս, որ տարբեր վիրուսների ազդեցությունը կարող է նպաստել ճանաչողական խանգարումների զարգացմանը (Warren-Gash et al., 2019): Մասնավորապես, հերպեսվիրուսները կապվում են ուշ սկզբով ԱՀ զարգացման հետ, իսկ հեպատիտների, ՄԻԱՎ-ի, ցիտոմեգալովիրուսի և Էպշտեյն-Բարի վիրուսի դեպքում նկարագրվում են տարբեր աստիճանի կոգնիտիվ խան-

գարումներ, թեև դրանց դերը դեմենցիայի պաթոգենեզում շարունակում է մնալ վիճարկելի (Torniainen-Holm et al., 2018; Letendre 2011; Mazzaro et al., 2021):

Ելնելով վերոնշյալից՝ հետքովիդային շրջանում երիտասարդ և միջին տարիքային խմբում հաճախադեպ դարձած հիշողության, ուշադրության, կենտրոնացման խանգարման գանգատները, դեպրեսիան, ինչպես նաև դրանց զարգացմանը նպաստող որոշ գենետիկ և միջավայրային գործոններ թիրախավորվել են նաև մեր հետազոտության շրջանակում:

Հետազոտության նպատակը և խնդիրները

Աշխատանքում նպատակ է դրվել գնահատել կոգնիտիվ խանգարումներ առաջացնող որոշ միջավայրային և գենետիկ գործոնների առանձնահատկությունները SARS-CoV-2 վարակից հետո երիտասարդ և միջին տարիքի անձանց շրջանում:

Հետազոտության նպատակին հասնելու համար առաջադրվել են **հետևյալ խնդիրները**.

1. Հայտնաբերել և հավաքագրել կոգնիտիվ խանգարումներով և առանց խանգարումների COVID-19 վերապրած պացիենտների

2. Գնահատել կոգնիտիվ խանգարման գանգատ ունեցող և չունեցող COVID-19 վերապրած պացիենտների կլինիկական և նյարդահոգեբանական առանձնահատկությունները

3. Համեմատել օբյեկտիվ և սուբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարում ունեցող և չունեցող COVID-19 վերապրած մարդկանց շրջանում՝

- վաղ դեմենցիայի որոշ գեների (APP, PSEN1, PSEN2, MAPT, GRN) պատճենների թվի տատանումների առկայությունը և ասոցիացիան կոգնիտիվ խանգարման հետ
- սթրես-միջնորդված CRHR1 գենի պատճենների թվի տատանումների առկայությունը և ասոցիացիան կոգնիտիվ խանգարման և դեպրեսիայի հետ
- նեյրոտրոպ հատկությամբ վիտամինների՝ B12, B9, D ասոցիացիան կոգնիտիվ խանգարման հետ
- կրած նեյրոտրոպ ինֆեկցիաների՝ HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, HIV, AHAV-2, HBSAGII, A-HCVII ասոցիացիան կոգնիտիվ խանգարման հետ:

Գիտական նորույթը

Աշխատանքի արդյունքում ցույց է տրվել, որ կոգնիտիվ խանգարումներին նպաստող APP, PSEN1, PSEN2, MAPT, GRN, CRHR1 գեների պատճենների թվի տատանումները առկա են տարբեր հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ վարիացիաներով: Պարզվել է, որ երիտասարդ և միջին տարիքի անձանց շրջանում SARS-CoV-2 վարակից հետո օբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարումների հետ նշանակալի ասոցացվում են PSEN1 (էքզոններ 1, 9, 12), GRN (էքզոններ 1, 6, 12), MAPT (էքզոններ 2, 8) և CRHR1 (էքզոններ 1 (210) և 11) գեների պատճենների թվի տատանումները, հերպես-1, հերպես-2 վիրուսների նկատմամբ առաջացած Igg հակամարմինները, հեպատիտ Ա վիրուսի նկատմամբ սինթեզված տոտալ հակամարմինները, ինչպես նաև ֆոլաթթվի հիպովիտամինոզը: Իր հերթին, սուբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարումն ասոցացվում է միայն դեպրեսիվ տրամադրության հետ:

Գիտագործնական նշանակությունը

Ստացած արդյունքները նախապայման են ստեղծում հետագա ավելի խորը տրանսլյացիոն հետազոտությունների համար. հետազոտված յուրաքանչյուր ռիսկի գործոն, որը դրսևորել է ասոցիացիա կոգնիտիվ խանգարման հետ, ենթակա է պոտենցիալ թիրախավորման: Գենետիկ նախատրամադրվածության հիմնավորումը, հատկապես սթրես-միջնորդված կոգնիտիվ խանգարումների հարցում, կարող է հիմք հանդիսանալ ոչ միայն դեղորայքային բուժման, այլև CRHR1 գենի պատճենների թվի տատանումները կրող էքզոնների մոդիֆիկացիայի վրա հիմնված կանխարգելիչ գենոթերապևտիկ մեթոդ մշակելու ուղղությամբ: Հաշվի առնելով, որ հետքովիդային կոգնիտիվ խանգարման սուբյեկտիվ գանգատը ասոցացվում է միայն դեպրեսիվ տրամադրության հետ՝ ադեկվատ բուժման պարագայում այն կարող է լինել դարձելի, հատկապես որոշ գենետիկ պոլիմորֆիզմների պարագայում:

Հետազոտության արդյունքում ստացված գիտելիքները կարող են կիրառվել նյարդաբանության, հոգեբուժության, ախտաբանական ֆիզիոլոգիայի, գենետիկայի, ինֆեկցիոն հիվանդությունների դասընթացներում:

Ատենախոսության նախնական փորձաքննությունը

Ատենախոսության հիմնական դրույթները և արդյունքները ներկայացվել և քննարկվել են ԵՊԲՀ «ԲՈՐԲԵՅՆ» ուղեղի հիմնարար հետազոտությունների գիտակրթական կենտրոնի Նեյրոգիտության լաբորատորիայի ընդլայնված նիստում (Երևան, 2024), ԵՊԲՀ «Ներքին հիվանդություններ» փորձագիտական հանձնաժողովի նիստում (Երևան, 2025), «Նեյրոգիտության շաբաթ 2025» միջազգային գիտաժողովում (Երևան, 2025), 14-րդ Հայկական բժշկական համաշխարհային կոնգրեսում (Մադրիդ, 2025):

Հրապարակումներ

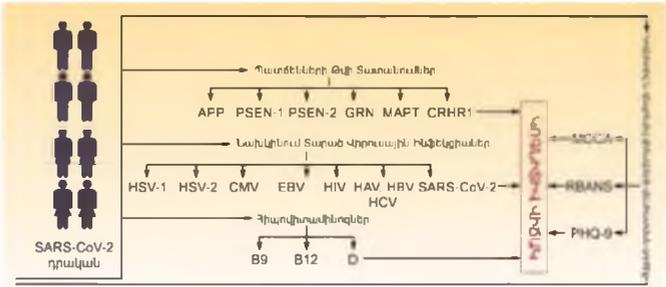
Ատենախոսության հիմնական դրույթներն արտացոլված են 5 գիտական հրապարակներում, այդ թվում՝ 3 հոդված Web of Science շտեմարանում ինդեքսավորված բարձր ազդեցության գործոնով պարբերականներում, 1 հոդված տեղական պարբերականում և 1 թեզիս միջազգային գիտաժողովում:

Ատենախոսության կառուցվածքը և ծավալը

Ատենախոսությունը շարադրված է 110 էջերում և բաղկացած է ներածությունից, գրականության ակնարկից, հետազոտության նյութի և մեթոդների նկարագրությունից, արդյունքներից, քննարկումից, եզրակացություններից, գործնական առաջարկություններից, օգտագործված գրականության ցանկից, ինչպես նաև 20 աղյուսակից և 15 նկարից: Գրականության ցանկը բաղկացած է 230 սկզբնաղբյուրներից:

ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Հետազոտության նպատակին հասնելու համար ընտրվել է հետազոտության դեպք-ստուգիչ (Case-Control) մոդելը (Նկար 1): Մասնակիցները 2020թ. ապրիլից մինչև 2022թ. օգոստոսն ընկած ժամանակահատվածում SARS-CoV-2 վարակով «Հերացի» թիվ 1 հիվանդանոցային համայիր (Երևան, Հայաստան) հոսպիտալիզացված կամ ամբուլատոր կարգով դիմած պացիենտներ են՝ ազգությամբ հայ, որոնք նախապես ստորագրել են հետազոտության մասնակցության համաձայնագիր: Հետազոտման մեջ ներառվել են կանայք (106 հոգի, [65%]) և տղամարդիկ (56 հոգի [35%]), որոնք ունեցել են դրական SARS-CoV-2 ՊՇՈՒ կամ արագ-անտիգենային թեստ, եղել են 18 տարեկանից բարձր, ըստ անամնեզի չեն ունեցել գիտակցության խանգարում, չեն եղել արհեստական շնչառության պայմաններում, չեն ունեցել պոլիորզան վնասում:



Նկար 1. Հերացոտության սխեմայիկ դիզայն

Ուսումնասիրությունն իրականացվել է Հելսինկիի հոշակագրի սկզբունքներին համապատասխան: Հետազոտական նկարագիրը ստացել է ԵՊԲՀ էթիկայի կոմիտեի դրական եզրակացությունը մինչև հետազոտության մեկնարկը (8-3/20, 02.07.2020, N 9-1/21, 20.05.2021):

COVID-19 վարակված 19-65 տարեկան 162 պացիենտները դիտարկվել են հետազոտական 2 մոդելներում: Առաջին մոդելում պացիենտները բաժանվել են ըստ օբյեկտիվ, իսկ երկրորդ մոդելում՝ ըստ սուբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարման: Կոգնիտիվ խանգարման (գործառնական, տեսատարածական, հիշողություն, ուշադրություն, խոսք, կողմնորոշում, կենտրոնացում, արստրակտ մտածողություն) օբյեկտիվիզացումն իրականացվել է բարձր սենսիտիվություն և սպեցիֆիկություն ունեցող նեյրոհոգեբանական թեստավորման (MoCA, RBANS) արդյունքների հիման վրա, իսկ սուբյեկտիվ խանգարումը գնահատվել է կոգնիտիվ խանգարումների գանգատներին վերաբերող 15 հարցերից բաղկացած հարցաշարի (պարզ պատասխաններով՝ այո/ոչ) միջոցով: Հետազոտության համար ընտրված 2 մոդելներում դեպքերի խմբերը ներառել են կոգնիտիվ խանգարում (օբյեկտիվ կամ սուբյեկտիվ) ունեցող, իսկ ստուգիչ խմբերը առանց կոգնիտիվ խանգարման պացիենտներ:

Երկու խմբերում համեմատվել են երիտասարդ տարիքում կոգնիտիվ խանգարում առաջացնող՝ APP, PSEN1, PSEN2, GRN, MAPT, CRHR1 գենների պատճենների թվի տատանումների առկայությունը, այլ ռիսկի գործոններ (տարիք, սեռ, ճարպակալում, դեպրեսիա, հիպովիտամինոզ B9, B12, D, կրած որոշ նեյրոտրոպ ինֆեկցիաներ՝ HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, HIV, AHAV-2, HBSAGII, A-HCVII), կլինիկական դրսևորումներ:

Իրականացվել է դասական նյարդաբանական զննում, նեյրոկոգնիտիվ գնահատում՝ MoCA և RBANS թեստերի կիրառմամբ, ընկճախտի ինքնագնահատում՝ PHQ-9 թեստի

օգնությամբ, արյան լաբորատոր հետազոտություններ՝ գենի պատճենների թվի տատանումների առկայությունը, ինչպես նաև որոշ վիտամինների կոնցենտրացիան և ինֆեկցիաների նկատմամբ առաջացած հակամարմինների մակարդակը որոշելու նպատակով: Այսպիսով, ուսումնասիրվող գեների CNV-ների հայտնաբերումն իրականացվել է SALSA Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) տեխնիկայով. *PSEN1 (Exon 1-12)*, *PSEN2 (Exon 1-13)*, *APP (Upstream, Intron 1, Exon 1-18)* probemix P471-A1 (MRC-Holland, 2019, Նիդերլանդներ) հավաքածուով, իսկ *MAPT (Exon 1-14)*, *GRN (Exon 1, 3, 6, 10, 12)*, *CRHR1 (Exon 1 /210/ և /229/), 8, 11, 14* probemix P275-C3 (MRC-Holland, 2017, Նիդերլանդներ) հավաքածուով: Հատվածների վերլուծությունը կատարվել է SeqStudio գենետիկական վերլուծիչի օգնությամբ (Thermo Fisher Scientific, ԱՄՆ), իսկ տվյալները վերլուծվել են GeneMapper Software 5-ի միջոցով (Thermo Fisher Scientific, ԱՄՆ): CNV-ները նույնականացվել են որպես հոմոզիգոտ կամ հետերոզիգոտ դելեցիաներ կամ դուպլիկացիաներ վերլուծված գենում, ինչը ներկայացվել է ամբողջ թվով. 0՝ հոմոզիգոտ մուտացիաների համար, 1՝ հետերոզիգոտ մուտացիաների համար և 2՝ մուտացիաների բացակայության համար:

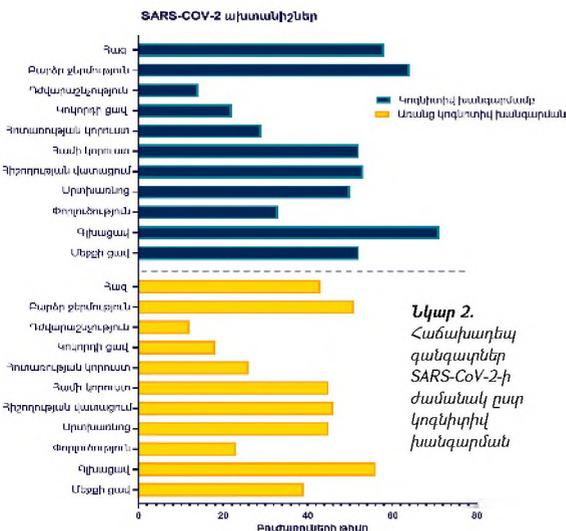
Էլեկտրաբիոլյումինէսցենտային իմունավերլուծության "ECLIA" Competition principle մեթոդով որոշվել են վիտամիններ D, B12, B9 (Roche Diagnostics, Switzerland), Sandwich principle մեթոդով և համապատասխան հավաքածուներով՝ հակա-SARS-CoV-2 (ACOV2 IgG), հակա-Հերպես-1 (HSV-1 IgG), հակա-Հերպես-2 (HSV-2 IgG), հակա-Ցիտոմեգալովիրուս (CMV IgG), ՄԻԱՎ-վարակ (HIVCOMP), հակա-Էպշտեյն-Բարի վիրուս (EBN IgG), հակա-Հեպատիտ Յ (A-HCVII) հակամարմիններ, Հեպատիտ Բ-ի մակերեսային անտիգեն (HBSAGII) (Roche Diagnostics, Switzerland), իսկ չափումներն իրականացվել են ավտոմատացված COBAS E411 սարքով (Roche Diagnostics, Switzerland):

Վիճակագրական վերլուծությունները կատարվել են R ծրագրային փաթեթի 4.3.2 տարբերակով (R Core Team, 2023)՝ RStudio միջավայրում (2023.09.1+494 տարբերակ): Բոլոր թեստերի համար կիրառվել է նշանակալիության մակարդակ $p < 0.05$, եթե այլ կերպ նշված չէ: Շարունակական փոփոխականների միջև կապերի գնահատման համար կիրառվել է Spearman-ի կարգային կորելյացիոն գործակիցը՝ որպես ոչ պարամետրիկ մեթոդ: Անկախ խմբերի միջև տարբերությունները գնահատվել են Mann-Whitney U թեստով կամ Kruskal-Wallis թեստով՝ կախված խմբերի քանակից: Արական սեռը և ցածր AHAV մակարդակը օգտագործվել են որպես հղման մակարդակ Mann-Whitney թեստի իրականացման ժամանակ: Կատեգորիկ փոփոխականների միջև ասոցիացիաները վերլուծվել են անկախության χ^2 թեստով: Գեների և ճանաչողական գործառույթի գնահատականների (ներառյալ՝ MoCA, RBANS և ինքնագնահատված կոգնիտիվ խանգարման միավորները) միջև կապերը գնահատվել են մոդել-ենթամոդելային թեստերի միջոցով: Այս մոդելներում ճանաչողական գնահատականները դիտարկվել են որպես կախյալ փոփոխականներ, իսկ առանձին էքզոնները (մուտացիայի առկայություն/բացակայություն)՝ որպես անկախ կատեգորիկ կանխատեսիչներ: Մոդել-ենթամոդելային մոտեցմամբ յուրաքանչյուր փորձարկման ժամանակ համեմատվել է ամբողջական մոդելը՝ բոլոր համապատասխան էքզոններով և պարզ մոդելը՝ միայն խաչման կետով (intercept): Յուրաքանչյուր հատկանիշային խմբի (անտրոպոմետրիկ չափումներ, դեպրեսիայի գնահատականներ, գենետիկական փոփոխականներ, վիտամիններ և

վիրուսներ) բազմակի հիպոթեզների փորձարկման դեպքում կիրառվել է Benjamini-Hochberg (BH) ուղղումը՝ կեղծ բացահայտումների մակարդակը (False Discovery Rate, FDR) վերահսկելու նպատակով: Սկզբնական վերլուծությունների արդյունքում նշանակալի համարված գեները հետագայում վավերացվել են բազմակի ռեգրեսիոն մոդելների միջոցով: Այս մոդելներում բոլոր համապատասխան էքզոնները ներառվել են որպես անկախ կատեգորիկ փոփոխականներ, մինչդեռ ճանաչողական գործառույթի գնահատականները դիտարկվել են որպես կախյալ փոփոխականներ: Յուրաքանչյուր էքզոնի համար իրականացվել է մոդել-ենթամոդելային համեմատական թեստ, որի արդյունքում ստացվել է մեկ p-արժեք՝ ապահովելով վիճակագրական առավելագույն հզորություն: Բացի այդ, գնահատվել են կատեգորիաների 1-ի և 2-ի տարբերությունները՝ կատեգորիա 0-ի (հղման մակարդակ) համեմատ: Այս մոդելից ստացվել են էֆեկտի չափերը, որոնք համապատասխանում են տարբեր հետերոզիգոտ և հոմոզիգոտ մուտացիոն վիճակներին:

ՀԵՏԱԳՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

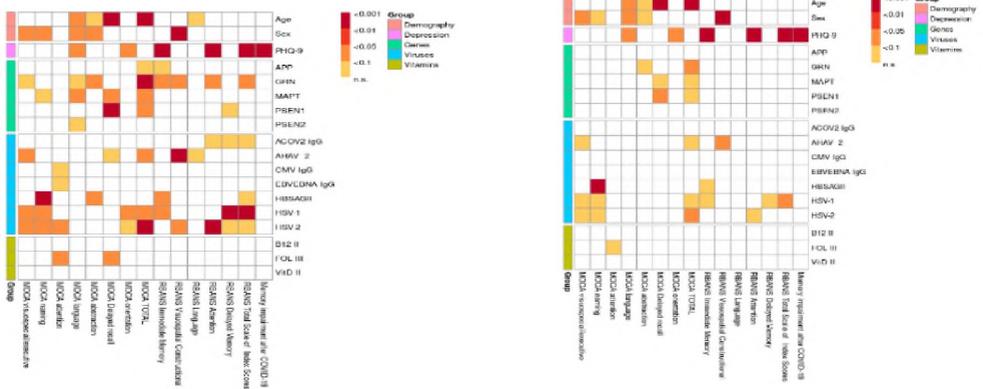
Հետազոտությունում ընդգրկվել է COVID-19 հիվանդությունից ապաքինված 19-65 տարեկան 162 պացիենտ, որոնցից 56-ը (35%) տղամարդ և 106-ը (65%) կին: Տեխնիկապես ոչ բոլոր մասնակիցների լաբորատոր հետազոտություններն են ստացվել իրականացվել է APP, PSEN1, PSEN2, GRN, MAPT և CRHR1 գեների պատճենների թվի 151-ական որոշում, HSV-1՝ 131, HSV-2՝ 129, CMV՝ 125, EBV՝ 134, HIV՝ 149, AHAV-2՝ 129, HBSAGII՝ 148, A-HCVII՝ 142, վիտամին B12՝ 144, վիտամին B9՝ 144, վիտամին D՝ 147 հետազոտություն: Հետազոտված պացիենտների մեծ մասը (83%) նշել են տարբեր կոգնիտիվ խանգարումներ կորոնավիրուսից հետո, իսկ 28 անձ (17%) նկարագրել է հիշողության վատացում նույնիսկ մինչև COVID-19-ը: 22 (14%) անձ նշել է կոգնիտիվ խանգարումների ժառանգականություն, որոնցից միայն 30%-ի մոտ է հետազոտման պահին եղել կոգնիտիվ խանգարում (ըստ MoCA, RBANS): Նյարդաբանական գնման արդյունքում հետազոտված 162 պացիենտներից որևէ մեկի մոտ ակնհայտ պաթոլոգիկ փոփոխություններ չեն արձանագրվել:



Նկար 2. Հաճախադեպ գանգարներ SARS-CoV-2-ի ժամանակ ըստ կոգնիտիվ խանգարման

Հաճախադեպ գանգարները կորոնավիրուսային վարակի ժամանակ էական տարբերություն չեն դրսևորել կոգնիտիվ խանգարում ունեցող և չունեցող խմբերում (Նկար 2): Իրականացվել է ներառված ռիսկի գործոնների (տարիք, սեռ, ճարպակալում, գենետիկ մուտացիաներ, կրած վիրուսներ, հիպովիտամինոզ) ներդրումը կոգնիտիվ թեստերի (MoCA, RBANS) գումարային ցուցանիշների և կոգնիտիվ խանգարումների առանձին դոմենների վերլուծություն:

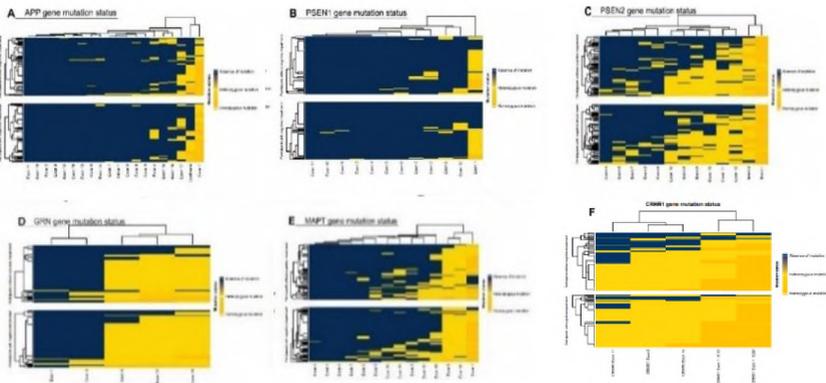
Ստացված արդյունքների բազմակի համեմատականների ճշգրտում իրականացնելուց հետո նկատվել է որոշակի փոփոխություն, որն ակնհայտ ներկայացված է ք-արժեքի փոփոխագրայով (Նկար 3): Իր հերթին, արդյունքների վիճակագրական նշանակալիությունը բացահայտելու նպատակով իրականացվել է խմբային համեմատությունների ընթացքում որոշակի՝ թույլից ուժեղ, ստատիստիկ ասոցիացիա դրսևորած տվյալների (ըստ էքզոնների) մանրամասն վերլուծություն:



Նկար 3. Կոդնիկով խանգարումների ոիսկի գործոնների վիճակագրական նկարագիրը բազմակի համեմատականների ճշգրտումից առաջ (ձախ) և հետո (աջ)

Կոդնիտիվ խանգարում և գեների պատճենների թվի տատանումներ

Մեր կողմից ուսումնասիրվել են APP, PSEN1, PSEN2, GRN, MAPT և CRHR1 գեների հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ CNV մուտացիաները, որոնք հետազոտված պոպուլյացիայում հայտնաբերվել են միայն դելեցիաների տարբերակով և ունեն որոշակի բաշխվածություն (Նկար 4):



Նկար 4. (A) Amyloid Precursor Protein (APP), (B) Presenilin 1 (PSEN1), (C) Presenilin 2 (PSEN2), (D) Progranulin (GRN), and (E) Microtubule-Associated Protein tau (MAPT), (F) Corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) գեների՝ բաշխվածություն (կապույտ՝ առանց մուտացիա, բաց դեղին՝ հեդերոզիգոտ, մութ դեղին՝ հոմոզիգոտ մուտացիաներ)

Այսպիսով, գենային հոմոզիգոտ CNV-ներ առկա են՝ MAPT exon 1 (62%), exon 2 (2.6%), exon 6 (4.6%), exon 8 (1.3%), exon 12 (0.7%), exon 13 (0.7%), exon 14 (0.7%), GRN exon 6 (4.6%), exon 10 (7.9%), exon 12 (7.9%), APP exon 1 (64%), PSEN1 exon 1 (11%), exon 6 (1.3%), exon 12 (1.3%), PSEN2 exon 1 (84%), exon 2 (26%), exon 9 (0.7%), exon 11 (1.3%), CRHR1 exon 1 /210/ (42%), exon 1 /229/ (79%), exon 14 (6%):

Հետերոզիգոտ CNV-ները ստուգված գեներում բաշխվել են հետևյալ կերպ՝ MAPT exon 1 (26%), exon 3 (0.7%), exon 4 (0.7%), exon 5 (1.3%), exon 6 (89%), exon 7 (2.6%), exon 8 (15%), exon 9 (11%), exon 10 (42%), exon 11 (25%), exon 12 (95%), exon 13 (12%), exon 14 (20%); GRN exon 3 (11%), exon 6 (72%), exon 10 (85%), exon 12 (79%), APP exon 1 (32%), exon 3 (2.6%), exon 4 (21%), exon 5 (1.3%), exon 6 (2.0%), exon 7 (2.0%), exon 8 (4.6%), exon 12 (0.7%), exon 13 (1.3%), exon 14(3.3%), exon 15 (12%), exon 16 (8.6%), exon 17 (43%), exon 18 (0.7%), PSEN1 exon 1 (51%), exon 2 (8.6%), exon 3 (0.7%), exon 5 (0.7%), exon 6 (6.6%), exon 7 (4.0%), exon 8 (2.0%), exon 9 (0.7%), exon 10 (0.7%), exon 12 (11%), PSEN2 exon 1 (16%), exon 2 (63%), exon 3 (11%), exon 4 (5.3%), exon 5 (13%), exon 6 (50%), exon 7 (16%), exon 8 (15%), exon 9 (56%), exon 10 (40%), exon 11 (68%), exon 12 (67%), exon 13 (60%), CRHR1 exon 1 /210/ (52%), exon 1 /229/ (17%), exon 8 (83%), exon 11 (64%), exon 14 (77%):

Հարկ է նշել, որ գենային CNV-ներ ընդհանրապես չեն հայտնաբերվել APP գենի էքզոններ 2, 9, 10, 11-ում, PSEN1 գենի էքզոններ 4, 11-ում: Ընդ որում, գեների (APP, GRN, MAPT, PSEN1, PSEN2) CNV-ների և կոգնիտիվ խանգարումների տարբեր դոմենների միջև հայտնաբերված խմբային ասոցիացիաները ճշգրտումից հետո ստատիստիկ որոշակի նշանակալիությանը պահպանվում են GRN ($p<0.05$), MAPT ($p<0.1$) և PSEN1 ($p<0.1$) գեներում, մասնավորապես՝ GRN գենի CNV-ների և արստրակտ մտածողության ($p<0.1$), MAPT ($p<0.1$) և PSEN1 ($p<0.05$) գեների CNV-ների և հիշողության միջև (Նկար 3): Վիճակագրորեն թույլ ասոցիացիաները կարող են պայմանավորված լինել մասնակիցների փոքր ընտրանքով և նեյրոկոգնիտիվ գնահատման թեստերի ցածր զգայունությամբ: Կարելի է ենթադրել, որ MoCA-ն, ի համեմատ RBANS-ի, մեր հետազոտական պոպուլյացիայի համար համարվում է ավելի զգայուն թեստ կոգնիտիվ խանգարումների գնահատման համար:

Այնուհետև, հետազոտված APP, PSEN1, PSEN2, MAPT, GRN, CRHR1 գեներից միայն PSEN1, MAPT, GRN գեների CNV-ների առանձին էքզոնների մանրամասն ստատիստիկ քննություն է իրականացվել կոգնիտիվ խանգարումների տարբեր դոմենների առնչությամբ՝ հիմնվելով վիճակագրական տվյալների նշանակալիության վրա, իսկ APP և PSEN2 CNV-ների էքզոնները առանձին չեն վերլուծվել՝ ճշգրտման արդյունքում ասոցիացիաների բացակայության պատճառով:

PSEN1 (presenilin-1) գեն

Հայտնաբերվել են PSEN1 գենի հետևյալ CNV-ները. հոմոզիգոտ՝ PSEN1 exon 1 (11%), exon 6 (1.3%), exon 12 (1.3%), PSEN2 exon 1 (84%), exon 2 (26%), exon 9 (0.7%), exon 11 (1.3%) և հետերոզիգոտ՝ PSEN1 exon 1 (51%), exon 2 (8.6%), exon 3 (0.7%), exon 5 (0.7%), exon 6 (6.6%), exon 7 (4.0%), exon 8 (2.0%), exon 9 (0.7%), exon 10 (0.7%), exon 12 (11%), PSEN2 exon 1 (16%), exon 2 (63%), exon 3 (11%), exon 4 (5.3%), exon 5 (13%), exon 6 (50%), exon 7 (16%), exon 8 (15%), exon 9 (56%), exon 10 (40%), exon 11 (68%), exon 12 (67%), exon 13 (60%):

Մոդել-ենթամոդել թեստը հայտնաբերել է նշանակալի ասոցիացիա MoCA հետաձգված կրկնման և էքզոն 1-ի ($p=0.007$) միջև՝ համատեղելի 95% (CI [-2.4, -0.48]) արդյունավետության գործակցով, իսկ MoCA-ի գումարային ցուցանիշը ասոցացվել է էքզոն 9 և էքզոն 12 (համապատասխանաբար $p=0.026$ և $p=0.027$) CNV-ների հետ: Ընդ որում, PSEN1 exon 9

CNV-ները 95%-ով եղել են հոմոզիգոտ տիպի (CI [0.98, 15.00]), իսկ էքզոն 12-ը չի գրանցել բավարար նշանակալի կապ (CI [-9.90, 0.12]): Այս անհամապատասխանությունը կարող է արտացոլել սահմանափակ վիճակագրական նշանակալիությունը կամ իրական ազդեցության բացակայություն: Հետևաբար, վերջնական եզրակացությունները պետք է կատարվեն ավելի մեծ խմբերում՝ գումարային MoCA արդյունքի վավերացմամբ:

MAPT (Microtubule-associated protein tau) գեն

Մեր հետազոտության պոպուլյացիայում հայտնաբերվել են MAPT գենի հետևյալ հոմոզիգոտ՝ MAPT exon 1 (62%), exon 2 (2.6%), exon 6 (4.6%), exon 8 (1.3%), exon 12 (0.7%), exon 13 (0.7%), exon 14 (0.7%) և հետերոզիգոտ՝ MAPT exon 1 (26%), exon 3 (0.7%), exon 4 (0.7%), exon 5 (1.3%), exon 6 (89%), exon 7 (2.6%), exon 8 (15%), exon 9 (11%), exon 10 (42%), exon 11 (25%), exon 12 (95%), exon 13 (12%), exon 14 (20%) CNV-ներ:

Ըստ MoCA գումարային արդյունքի՝ MAPT գենի տարբեր էքզոնների CNV-ներից միայն էքզոն 8-ի CNV-ներն են դրսևորել վիճակագրորեն նշանակալի կապ կոգնիտիվ խանգարման հետ ($p=0.033$), իսկ դոմեններից միայն հիշողության խանգարումը՝ էքզոն 2-ի CNV-ների հետ ($p=0.014$): Հնարավոր է հիշողության խանգարման գործընթացում դերակատարում ունենան նաև էքզոն 8-ը ($p=0.06$) և էքզոն 9-ը ($p=0.08$), քանի որ ստատիստիկ նշանակալի ցուցանիշի բացակայությունը կարող է լինել հետազոտության մասնակիցների փոքր քանակի հետևանք:

GRN (Granulin Precursor) գեն

Հայտնաբերվել են GRN գենի հետևյալ CNV-ներ. հոմոզիգոտ՝ GRN exon 6 (4.6%), exon 10 (7.9%), exon 12 (7.9%) և հետերոզիգոտ՝ GRN exon 3 (11%), exon 6 (72%), exon 10 (85%), exon 12 (79%):

Ըստ մոդել-ենթամոդել թեստի՝ GRN գենի էքզոն 1 ($p=0.027$) և էքզոն 6 ($p=0.003$) CNV-ները կարող են ասոցիացիա ունենալ արևմտակա մտածողության հետ (ըստ MoCA-ի): Այնուամենայնիվ, հակադրությունների վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ պոտենցիալ ազդեցության չափը բավականին համեստ է (95% վստահության միջակայքը կազմում է [0.045, 0.73] էքզոն 1-ի և [0.160, 0.810] էքզոն 2-ի համար): MoCA ընդհանուր միավորի համար մոդել-ենթամոդել թեստը ընդգծում է հնարավոր կապ կոգնիտիվ խանգարման և էքզոն 6-ի ($p=0.0002$) ու էքզոն 12-ի ($p=0.0013$) միջև: Հակադրությունների թեստը ցույց է տալիս, որ էքզոն 6-ի CNV-ն կապված է MoCA ընդհանուր միավորի 0.95-ից մինչև 6.90 փոփոխության հետ, մինչդեռ էքզոն 12-ի CNV-ն՝ -6.20 ից մինչև -0.97 փոփոխության հետ:

CRHR1 (Corticotropin-releasing hormone receptor 1) գեն

CRHR1 գենի CNV-ները մեր հետազոտական խմբում հաճախաբար են ինչպես հոմոզիգոտ՝ CRHR1 exon 1 /210/ (42%), exon 1 /229/ (79%), exon 14 (6%), այնպես էլ հետերոզիգոտ՝ CRHR1 exon 1 /210/ (52%), exon 1 /229/ (17%), exon 8 (83%), exon 11 (64%), exon 14 (77%) (Սկար 4):

CRHR1 գենի CNV-ների առկայությունը և ստատիստիկ ասոցիացիան ստուգվել է ինչպես օբյեկտիվ, այնպես էլ սուբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարում ունեցող ենթախմբերում, հետազոտվել է դրանց կապը դեպրեսիայի և վերոնշյալ մյուս ռիսկի գործոնների հետ:

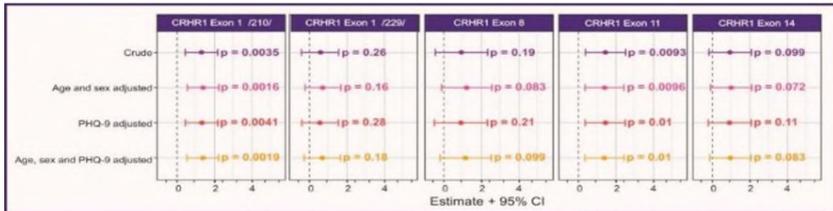
Հետազոտվող խմբում CRHR1 գենի էքզոն 1-ի /210/ CNV-ները հայտնաբերվել են 52%-ի մոտ հետերոզիգոտ, 42%-ի մոտ հոմոզիգոտ տարբերակներով, իսկ 6% դեպքերում բացակայել են, և նշանակալի ստատիստիկ ասոցիացիա է դրսևորվել օբյեկտիվ կոգնիտիվ

խանգարման հետ ($p \leq 0.0041$): CRHR1 գենի էքզոն 1-ի /229/ և էքզոն 8-ի CNV-ները, որոնք գերակշռում են հետերոզիգոտ տարբերակով (հետազոտվածների համապատասխանաբար 79% և 83% մոտ), կոգնիտիվ խանգարման հետ չեն ասոցացվում ($p > 0.16$; $p > 0.1$):

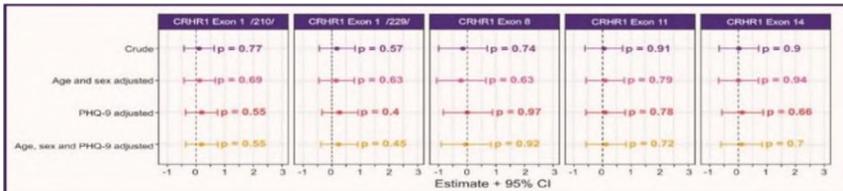
Երկու նեյրոկոգնիտիվ (MoCA, RBANS) գնահատման թեստերի արդյունքներով CRHR1 էքզոն 11 CNV-ները (64% հետերոզիգոտ, 36% առանց մուտացիաների) դրսևորում են նշանակալի կապ կոգնիտիվ խանգարման հետ ($p = 0.009$) (Նկար 5), ինչը պահպանվում է նաև սեռի, տարիքի և դեպրեսիայի հետ ճշգրտումից հետո: CRHR1 գենի էքզոն 14 CNV-ները, որոնք առկա են հետերոզիգոտ (77%) և հոմոզիգոտ (6%) ձևերով, կոգնիտիվ խանգարման հետ չեն ասոցացվում (քննարկվող մոդելներում p -արժեքները տատանվում են 0.072-ից 0.11):

Միևնույն ժամանակ, վերլուծելով CRHR1 գենի CNV-ների և սուբյեկտիվ գանգատի ասոցիացիան՝ պարզվել է, որ առկա չէ վիճակագրական ասոցիացիա վերջիններիս միջև՝ Exon 1 /210/ ($p = 0.77$), Exon 1 /229/ ($p = 0.57$), Exon 8 ($p = 0.74$), Exon 11 ($p = 0.91$), Exon 14 ($p = 0.9$) (Նկար 6): Այսպիսով, պացիենտների նկարագրած հիշողության, ուշադրության, կենտրոնացման վատացման գանգատները չունեն գենետիկ նախատրամադրվածություն նաև CRHR1 գենի որևէ CNV-ի պարագայում:

Շեռազոտված պոպուլացիայում CRHR1 գենի տարբեր էքզոնների (Exon 1 /210/ ($p = 0.008$), Exon 1 /229/ ($p = 0.025$), Exon 8 ($p = 0.003$), Exon 11 ($p = 0.002$), Exon 14 ($p = 0.022$)) CNV-ների լայն տարածվածություն է հայտնաբերվում, որոնց մի մասը դրսևորում է ուժգին ասոցիացիա օբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարումների հետ և չունի կապ այլ ստուգված ռիսկի գործոնների հետ, բացի տարիքից: Վիճակագրական մշակումից հետո պարզվել է, որ սուբյեկտիվ գանգատը ստուգված ռիսկի գործոններից ասոցացվում է միայն դեպրեսիվ տրամադրության հետ:



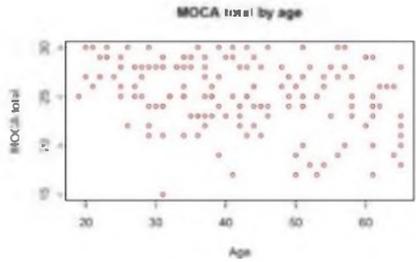
Նկար 5. CRHR1 գենի CNV-ների միակողմանի և ըստ տարիքի, սեռի, դեպրեսիայի ճշգրտման վերլուծություն օբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարում ունեցողների խմբում



Նկար 6. CRHR1 գենի CNV-ների միակողմանի և ըստ տարիքի, սեռի, դեպրեսիայի ճշգրտման վերլուծություն սուբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարում ունեցողների խմբում

Կոգնիտիվ խանգարում և ռիսկի այլ գործոններ Տարիք և կոգնիտիվ խանգարում.

Ըստ ընդհանուր ստատիստիկ համեմատականի՝ նկատվել է ուժեղ ասոցիացիա տարիքի և MoCA-ի գումարային ցուցանիշի (Նկար 7), ինչպես նաև տարիքի և կարճատև հիշողության միջև ($p < 0.001$), ինչը պահպանվում է նաև ճշգրտումից հետո ($p < 0.001$): MoCA-ի և RBANS-ի արդյունքների ճշգրտումից հետո ևս տարիքը ասոցացվում է նաև խոսքի խանգարման հետ ($p < 0.01$) (Նկար 3):



Նկար 7. Կոգնիտիվ խանգարում ըստ տարիքի (MoCA)

Ըստ MoCA-ի՝ արստրակտ մտածողության և տարիքի միջև առկա է թույլ ստատիստիկ կապ ($p < 0.1$) նույնիսկ ճշգրտումից հետո, ինչն ամենայն հավանականությամբ չի հասել բարձր նշանակալիության փոքր խմբաքանակի պատճառով:

Սեռ և կոգնիտիվ խանգարում. Ըստ MoCA-ի ($p < 0.05$) և RBANS-ի ($p < 0.001$) արդյունքների՝ տղամարդիկ ավելի հակված են կատարողական դիսֆունկցիայի, քան կանայք: Բազմակի համեմատականների ճշգրտումից հետո տղամարդկանց մոտ նշանակալի ասոցիացիա է նկատվել խոսքի ($p < 0.05$) և թույլ կապ ($p < 0.1$) արստրակտ մտածողության ու անվանման դոմենների միջև:

Ճարպակալում և կոգնիտիվ խանգարումներ. Ճարպակալումը արդիական խնդիր է նաև մեր ազգաբնակչության համար: Հետազոտված 19-65 տարեկան պացիենտների 53,8%-ն ունի ճարպակալում, որը ստատիստիկորեն ապացուցված ասոցիացիա է դրսևորել երիտասարդ և միջին տարիքում կոգնիտիվ դիսֆունկցիայի հետ ($p < 0.05$):

Աղյուսակ 1. Կոգնիտիվ խանգարում և ճարպակալում

Ճարպակալման ասոցիացիան կոգնիտիվ խանգարումների հետ ըստ RBANS-ի

		ՄՉԻ/BMI		Ընդհանուր
		Ստանց ճարպակալման	Ճարպակալում	
RBANS	Կոգնիտիվ խանգարում	31	51	82
	RBANS%	37.8	62.2	100
	Նորմա	43	36	79
	% RBANS	54.4	45.6	100
Ընդհանուր	Քանակ	74	87	161
	% RBANS	46.0	54.0	100
		X ² =4.5 P=0.034		

Ճարպակալման ասոցիացիան կոգնիտիվ խանգարումների հետ ըստ MoCA-ի

		ՄՉԻ/BMI		Ընդհանուր
		Ստանց ճարպակալման	Ճարպակալում	
MoCA	Կոգնիտիվ խանգարում	27	47	74
	MoCA%	36.5	63.5	100
	Նորմա	47	39	86
	26-30 MoCA%	54.7	45.3	100
Ընդհանուր	Քանակ	74	86	160
	MoCA%	46.3	53.8	100
		X ² =5.3 P=0.022		

Վիրուսներ և կոզնիտիվ խանգարում. Հետազոտվողների շրջանում կրած նեյրոտոպ ինֆեկցիաների հանդեպ դրական IgG հայտնաբերվել է հետևյալ բաշխվածությամբ՝ CMV (97%), HIV (0.7%) , HSV-1 (67%), HSV-2 (7%), A-HCV (0.7%), EBV (90%), HBSAG (3.4%), AHAV-2 (83%), SARS-CoV-2 (96%):

Ինչ վերաբերում է օբյեկտիվ կոզնիտիվ դիաֆունկցիայի (MoCA, RBANS) վրա վիրուսների ազդեցությանը, ապա ասոցիացիա հայտնաբերվել է HSV-1 ($p < 0.05$), HSV-2 ($p < 0.05$), AHAV-2 ($p < 0.01$) միջև՝ ընդգծելով վերջիններիս հնարավոր դերակատարումը, մասնավորապես՝ COVID-19 վերապարծների շրջանում: Ընդ որում, HBSAg-ի տիտրը նշանակալի ասոցացվում է անվանման ($p < 0.001$) և հիշողության ($p < 0.1$), AHAV-2 IgG-ն՝ կատարողական ($p < 0.05$), HSV-1 IgG՝ կատարողական, անվանման և հիշողության ($p < 0.1$), HSV-2 IgG՝ կատարողական, անվանման և ուշադրության ($p < 0.1$) դոմենների վնասման հետ: Մյուս ստուգված ինֆեկցիաների հակամարմինները, ինչպիսիք են SARS-CoV-2 ($p = 0.1$), CMV ($p > 0.6$), HIV ($p > 0.9$), EBV ($p > 0.3$), Hepatitis B ($p > 0.2$), Hepatitis C ($p = 0.5$), չեն դրսևորել վիճակագորեն հավաստի ասոցիացիա օբյեկտիվ կոզնիտիվ խանգարումների հետ: Հաշվի առնելով, որ բոլոր հետազոտվածները տարբեր ժամանակահատվածներում (2020թ. ապրիլից 2022թ. օգոստոս) SARS-CoV-2 վարակված պացիենտներ էին, վերլուծության է ենթարկվել վարակվածության վաղեմության և կոզնիտիվ խանգարումների միջև կապը: Արդյունքում պարզվել է, որ ոչ մի թեստի (MoCA, RBANS) արդյունքներով այդ պահին առկա օբյեկտիվ կոզնիտիվ խանգարումը չունի ասոցիացիա կրած COVID-19-ի վաղեմության հետ (Աղյուսակ 2):

Աղյուսակ 2. Կոզնիտիվ խանգարում և տարած COVID-19-ի վաղեմություն

	0-365 օր		366 և ավել օր		X ²	P value	
	Պացիենտների քանակ	N %	Պացիենտների քանակ	N %			
RBANS	Կես	33	54.1%	36	43.9%	1.456	>0.05
	Առանց կես	28	45.9%	46	56.1%		
MoCA	Կես	28	45.9%	45	54.9%	1.128	>0.05
	Առանց կես	33	54.1%	37	45.1%		

Հիպովիտամինոզ և կոզնիտիվ խանգարում. Հետազոտական խմբերում հիպովիտամինոզները հանդիպել են հետևյալ համամասնությամբ. վիտամին B12՝ 14%, վիտամին B9՝ 25%, վիտամին D՝ 48%: Հիպովիտամինոզներ B12-ը և D-ն, ըստ մեր արդյունքների, հետազոտված պոպուլյացիայում կոզնիտիվ դիաֆունկցիայի վրա ազդեցություն չեն ունեցել: Ստատիստիկորեն թույլ կապ հայտնաբերվել է միայն վիտամին B9-ի պակասի և ուշադրության խանգարման միջև ($p < 0.1$):

Դեպրեսիա և կոզնիտիվ խանգարում. Ըստ մեր հետազոտության տվյալների՝ հետքովիդային շրջանում ուժեղ ասոցիացիա է հայտնաբերվել երիտասարդ և միջին տարիքային խմբերում դեպրեսիայի և կոզնիտիվ խանգարման միջև, որը առավել ակնհայտ է ըստ RBANS-ի արդյունքների ($p < 0.001$): Մասնավորապես, դեպրեսիվ ֆոնին տուժում են հիշողությունը ($p < 0.001$) և ուշադրությունը ($p < 0.001$) (Նկար 3): Հատկանշական է, որ COVID-19-ից հետո ներկայացված կոզնիտիվ խանգարման սուբյեկտիվ գանգատները՝ հիշողության, կենտրոնացման և ուշադրության վատացում, ևս ասոցացվում են դեպրեսիվ

տրամադրության հետ ($p=0.0008$) և չունեն օբյեկտիվ հիմք կամ գենետիկ նախատրամադրվածություն (Աղյուսակ 3):

Աղյուսակ 3. Դեպրեսիայի ազդեցությունը սուբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարման վրա

Տեսակ	Պարամետր	estimate	std. error	statistic	p. value	conf. low	conf. high
Դեպրեսիա	PHQ-9	0.1220	0.0364	3.360	0.000781	0.0545	0.1980
Տարիք/սեռ ճշգրտում	PHQ-9	0.1190	0.0370	3.230	0.001240	0.0505	0.1960
	Տարիք	0.0117	0.0136	0.858	0.391000	-0.0149	0.0387
	Արական սեռ	-0.2120	0.3610	-0.588	0.557000	-0.9190	0.5000

Հետաքրքրական է, որ ֆիզիոլոգիական (տարիք, սեռ) և միջավայրային (հիպովիտամինոզներ՝ B12, B9, D, կրած վիրուսային ինֆեկցիաներ) գործոնները ևս չունեն ազդեցություն սուբյեկտիվ զանգատի վրա: Միայն կարող ենք պնդել, որ կանայք ավելի հակված են դեպրեսիվ խանգարումների ($p<0.008$), քան տղամարդիկ, իսկ դեպրեսիվ ֆունին տուժում են հիշողությունը ($p<0.001$) և ուշադրությունը ($p<0.001$):

Չնայած ձևավորված կարծրատիպերին, որ կոգնիտիվ խանգարումները տարիք ասոցացված վիճակներ են՝ գիտականորեն կարելի է փաստել՝ «ծերացումը դեռևս չի նշանակում թուլամտություն»՝ անկախ այն հանգամանքից, որ տարիքի հետ մեծանում է թուլամտության զարգացմանը ռիսկը: Դեմենցիան մարդու բարձրագույն մտավոր ունակությունների դիսֆունկցիան է, որը ոչ միայն կարող է հանդիպել ցանկացած տարիքում, այլև կարող է կախված լինել բազմատեսակ ռիսկի գործոններից: Այսպես, օրինակ, ԱՀ-ն ամենատարածված դեմենցիայի տեսակն է (Sonnen et al., 2007), որը կարող է լինել աուտոսոմ-դոմինանտ ժառանգությամբ (բնորոշ է երիտասարդ տարիքին) և սպորադիկ (բնորոշ է տարեցներիին): Կլինիկական դրսևորումները երկու դեպքում էլ նույնն են. հարաճուն կոգնիտիվ խանգարում՝ արտահայտված հիշողության, վարքագծի, տրամադրության վատթարացմամբ և այլն (Elahi and Miller 2017): ԱՀ-ն բնութագրվում է ամիլոիդ-β-ի (Aβ) վահանիկների առաջացմամբ և տաու սպիտակուցի հիպերֆոսֆորիլացմամբ (Hardy and Higgins 1992; Jagust 2018): Aβ-ի կուտակումը սկսվում է դեմենցիայի զարգացումից դեռևս երկու տասնամյակ առաջ (Villeneuve et al. 2015; Zhang et al., 2023): Ինչպես նշել էինք, ՎՍԱՀ պայմանավորված է երեք հիմնական գեների մուտացիաներով՝ APP, PSEN1 և PSEN2 (Rovelet-Lecrux et al., 2006; Sherrington et al., 1995), որոնցից PSEN1 մուտացիաները ՎՍԱՀ ամենատարածված պատճառներից են (89,16%), իսկ դրանց հաջորդում են APP մուտացիաները (46,97%): APP գենը գտնվում է 21-րդ քրոմոսոմում, պարունակում է 18 էքզոն և կոդավորում է սինապտիկ գործունեության, տրանսկրիպցիոն կարգավորման, պլաստիկության և նեյրոպրոտեկցիայի մեջ դերակատարում ունեցող APP սպիտակուցը (Shariati and De Strooper 2013; Zheng and Koo 2011): APP-ի գենետիկական փոփոխությունները բարձրացնում են սպիտակուցի մակարդակը, ինչն էլ հանգեցնում է ՎՍԱՀ: APP-ի էքզոններ 7, 8 և 15-ը իրականացնում են այլընտրանքային սիլայսինգ (Rockenstein et al., 1995), և APP գենի կոկնտրոնները կամ եռապատկումները կարող են հանգեցնել ընտանեկան ԱՀ (Grangeon et al., 2021; Rovelet-Lecrux et al., 2006): APP-ի պաթոգեն մուտացիաներն առավել տարածված են 14, 16 և 17 էքզոններում, իսկ 1, 2, 3, 4, 8, 10, 15 և 18 էքզոններում մուտացիաներ չեն

հայտնաբերվել (Xiao et al., 2021): Էքզոն 16-ի մուտացիաներն ազդում են Կ-սեկրետազի տրոհման շրջանների վրա՝ հանգեցնելով Aβ42 և Aβ40 հարաբերակցության խանգարման և ամիլոիդային վահանիկների ձևավորման (Mullan et al., 1992): Քանի որ Կ-սեկրետազային կոմպլեքսի կատալիտիկ բաղադրիչը կողավորված է PSEN1-ով և PSEN2-ով, այդ գեների մուտացիաները խախտում են APP-ի բնականոն գործընթացը՝ առաջացնելով Aβ-ի կուտակում (Szaruga et al., 2017): Հետաքրքիր է նաև, որ ոչ նորմալ արտոդենդրիտային պրոլիֆերացիա նկատվում է այն նեյրոններում, որոնք ունեն PSEN1 մուտացիաներ, ինչն էլ բացատրվում է ցիտոպլազմային APP C-տերմինալ ֆրագմենտների բարձր մակարդակով (Deyts et al., 2016): APP գենի CNV-ներից աուտոսոմ-դոմինանտ ԱՀ ժառանգման համար պաթոգեն են համարվում հիմնականում դուալիկացիաները, որոնք առավելապես տեղակայված են էքզոններ 16-ում և 17-ում (*APP[gene] duplication - ClinVar - NCBI*): Մեր հետազոտական խմբում առկա են միայն տարբեր վարիացիաներով հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ դելեցիաներ, որոնք չեն դիտարկվում որպես պաթոգեն և չեն դրսևորել ասոցիացիա կոգնիտիվ խանգարումների հետ:

Չնայած այն հանգամանքին, որ մեր հետազոտության շրջանակներում հայտնաբերվել են PSEN1 տարբեր հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ դելեցիաներ՝ միևնույն է, կոգնիտիվ խանգարումների ասոցիացիա նկարագրվում է միայն PSEN1 գենի էքզոններ 1, 9 և 12 CNV-ների հետ: Հիմնվելով Xiao et al-ի աշխատանքի արդյունքների (Xiao et al., 2021) և գենետիկական տվյալների բազաների (Neuner et al., 2020; “HGMD® Gene Result”; “*PSEN1[Gene] Deletion - ClinVar - NCBI*”) վրա, որտեղ նկարագրվում են այլ պոպուլյացիաներում PSEN1 պաթոգեն մուտացիաների տարածվածություն 3-12 էքզոններում, կարող ենք ենթադրել, որ մեր արդյունքներում կոգնիտիվ խանգարումների հետ ասոցիացիա դրսևորած PSEN1 էքզոններ 9-ի և 12-ի CNV-ները հայերի շրջանում կարող են պոտենցիալ պաթոգեն լինել: Ըստ բազմաթիվ աղբյուրների (ClinGen, ClinVar, HGMD, ACMG-AMP, DECIPHER)՝ PSEN1 գենի էքզոն 1 CNV-ները չեն դրսևորել պաթոգենություն, սակայն մեր հետազոտության շրջանակում վիճակագրորեն նշանակալի ասոցիացիա է հայտնաբերվել վերջինիս դելեցիայի և կարճատև հիշողության խանգարման միջև: Նույն հեղինակները նշել են, որ PSEN2 գենի կամ էքզոնների ցանկացած CNV դելեցիա կարող է համարվել հնարավոր պաթոգեն, սակայն հիմնական պաթոգեն մուտացիաների մեծ մասը հայտնաբերվել է էքզոն 4, 5, 7-ում, և չի հայտնաբերվել էքզոն 1, 2 և 3-ում (Xiao et al., 2021; “HGMD® Gene Result”; “*PSEN2[Gene] Deletion - ClinVar - NCBI*”): Ըստ մեր արդյունքների՝ նկարագրված հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ դելեցիաները չեն դրսևորել ասոցիացիա կոգնիտիվ խանգարման հետ, ինչը կարող է պայմանավորված լինել հետազոտվողների փոքր քանակով: Մեր արդյունքներով, APP գենի 2, 9, 10 կամ 11 էքզոններում, ինչպես նաև PSEN1 գենի 4 և 11 էքզոններում CNV-ների բացակայությունը համահունչ է այլ պոպուլյացիաներում իրականացված նախորդ հետազոտությունների նկարագրերին (Hazumi M. et al., 2022):

Ամփոփելով վերոնշյալը՝ կարելի է եզրակացնել, որ վաղ սկզբով ԱՀ նպաստող որոշ գենային (PSEN1, PSEN2, APP) CNV-ներ, որոնք մեր հետազոտական խմբում առկա են միայն դելեցիաների տարբերակով, կարող են պոտենցիալ դերակատարում ունենալ երիտասարդ և միջին տարիքում դեմենցիայի զարգացման համար, հատկապես՝ PSEN1 գենի էքզոն 9 և 12 CNV-ները:

Վաղ սկզբով դեմենցիաների տեսակ հանդիսացող ՖՏԼԴ-ն, որը հիմնականում ունի աուտոսոմային դոմինանտ ժառանգականություն (Sellami et al., 2020), դրսևորվում է

տարբեր կլինիկական ճևերով՝ վարքային տարբերակ FTD (bvFTD), սեմանտիկ տարբերակ (svPPA) և առաջնային պրոգրեսիվ աֆազիայի ոչ սահուն տարբերակ (nfvPPA) (Ljubenkov and Miller 2016): ՖՏԼԴ-ի հիմնական պատասխանատուներն են GRN և MAPT գեները (Greaves and Rohrer 2019a; Grossman et al., 2023):

MAPT գենը կոդավորում է տաու սպիտակուցը, որը կարևոր դեր ունի աքսոնային տրանսպորտի, սինապտիկ գործունեության, բջջակմախքային դինամիկայի և բջջային ազդանշանների կարգավորման գործում (Sinsky et al., 2021): Մարդու տաու սպիտակուցը ենթարկվում է այլընտրանքային սպլայսինգի՝ հստակ գործառոյթներ ունեցող վեց իզոֆորմներ ձևավորելու համար (Andreadis 2005): MAPT գենի 1, 4, 5, 7, 9, 11 և 13 էքզոնները կառուցվածքային էքզոններ են, ինչը նշանակում է, որ դրանք առկա են տաու սպիտակուցի բոլոր վեց իզոֆորմներում: Էքզոն 1-ը կոդավորում է տաուի N-տերմինալ շրջանի մի մասը, որը կարևոր դեր է խաղում աքսոնային տրանսպորտում և հեշտացնում է տաուի փոխազդեցությունը ցիտոպլազմային մեմբրանի և ազդանշանային սպիտակուցների հետ (Ruiz-Gabarre et al., 2022): Էքզոններ 4, 5, 7 և էքզոն 9-ի մի մասը կոդավորում են N-տերմինալ ներդիրների և միկրոխողովակով կապող առաջին կրկնության միջև ընկած հատվածը: Այս շրջանը պարունակում է պրոլինով հարուստ հատվածներ, որոնք հիմնականում կոդավորված են էքզոններ 7-ով և 9-ով: Տուբուլին-կապող երեք բաղկացուցիչ կրկնությունները կոդավորված են էքզոններ 9-ով, 11-ով և 12-ով, մինչդեռ էքզոն 13-ը կոդավորում է տաուի C-տերմինալ շրջանը (Bachmann et al., 2021; Goedert 2018): Ի հակադրություն դրա, 2, 3, 4, 6, 8 և 10 էքզոնները ենթարկվում են այլընտրանքային սփլայսինգի: Արդյունքում, մարդու կենտրոնական նյարդային համակարգում հայտնաբերվել են տաուի վեց հիմնական իզոֆորմներ՝ 2, 3 և 10 էքզոնների տարբեր միաձուլման համակցությունների պատճառով (Goedert 2018): Հատկանշական է, որ էքզոն 8-ը տրանսկրիպցիայի չի ենթարկվում մարդու հասուն MAPT ՌԼԹ-ում (Caillet-Boudin et al., 2015; Ruiz-Gabarre et al., 2022)՝ հանդիսանալով լուռ սփլայսինգի օրինակ, ինչպես նկարագրվում են էքզոնների թակարդման փորձերում (Andreadis et al., 1993): MAPT գենի պաթոգեն CNV մուտացիաները կարող են դրսևորվել դելեցիաների ու դուպլիկացիաների տեսքով և հիմնականում տեղակայված լինել էքզոններ 9-13-ում: Փաստացի, նույնիսկ լուռ և ինտրոնիկ մուտացիաները կարող են նպաստել տաուոպաթիաների զարգացմանը (Park et al., 2016): Բջջի գործունեության մեջ ազդանշանային ուղիները կարևոր դեր են խաղում՝ ներգրավված լինելով բջիջների աճի, պրոլիֆերացիայի, նյութափոխանակության, միջբջջային փոխազդեցության, ռեգեներացիայի, ապոպտոզի և սթրեսի պատասխանելու գործընթացում: Սթրեսային իրավիճակներում այս ուղիների ակտիվացումը, տաու սպիտակուցի տարբեր իզոնների էքսպրեսիայի փոփոխությունը կամ մոդիֆիկացումն առաջացնում է ադապտացիա կամ ապոպտոզ՝ հանգեցնելով նեյրոպրոտեկցիայի կամ նեյրոդեգեներացիայի (Sinsky et al., 2021): Այս համատեքստում, Ruiz-Gabarre et al. բացահայտել են, որ փոխազդեցությունների առաջնային կապող օղակը տաու սպիտակուցների N-տերմինալ շրջաններն են: Վերջինս մասնակի կոդավորված է MAPT գենի էքզոն 1-ով (ոչ այլընտրանքային սփլայսինգով զուգակցված), ուստի ենթադրվում է, որ էքզոն 1-ի մուտացիաները սթրեսային իրավիճակներում կարող են խթանել նեյրոդեգեներացիան: Նման սթրեսի օրինակներից մեկը SARS-CoV-2-ի ազդեցությունն է: Տաուն պաշտպանիչ դեր է խաղում օքսիդատիվ սթրեսի ժամանակ նեյրոնային ԴԼԹ-ի և ՌԼԹ-ի ամբողջականության պահպանման գործում (Violet et al., 2014), իսկ դրա քանակական կամ ֆունկցիոնալ փոփոխությունները կարող են հանգեցնել նեյրոնների վնասմանը սթրեսի պայմաններում, ինչը կարող է վճռորոշ գործոն լինել SARS-CoV-2

վարակի պաթոգենեզում, ինչպես նկարագրվում է Wiczfinska-ի և այլոց կողմից (Wiczfinska et al., 2022): Ի հավելումս, նշենք, որ որոշ հետազոտություններ ընդգծում են տաուի պաշտպանիչ դերը նեյրոնի բորբոքման ժամանակ (Didonna et al., 2019): Այս բացահայտումները կարող են օգնել ժամանակի հետ հասկանալու, թե արդյո՞ք MAPT գենի մուտացիաներով անհատները ավելի հակված են նեյրոդեգեներացիայի և կոգնիտիվ խանգարումների զարգացմանը SARS-CoV-2-ի ազդեցության պայմաններում, թե՞ ոչ: MAPT մուտացիաների վերաբերյալ իրականացված հետազոտությունները հիմնականում թիրախավորել են փոքր նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմներին, որոնք հանգեցնում են տաուոպաթիաների և սինուկլեինոպաթիաների (Leveille et al., 2021; Strang et al., 2019): Ներկայումս բացակայում են գենային կարգավորման գործընթացում էքզոնային CNV-ների դերի վերաբերյալ համապարփակ տվյալներ (Caillet-Boudin et al., 2015):

Մեր ուսումնասիրության ընթացքում հետազոտված պոպուլյացիայում հայտնաբերվել են MAPT գենի ինչպես հոմոզիգոտ, այնպես էլ հետերոզիգոտ CNV դելեցիաներ, որոնք ըստ հայտնի գենետիկ տվյալների բազաների՝ կարող են պոտենցիալ պաթոգեն լինել (Cruts and Van Broeckhoven 2018; “MAPT[Gene] - ClinVar - NCBI”): Չնայած այն հանգամանքին, որ էքզոն 8-ը որևէ հետազոտությամբ չի հայտնաբերվել մարդու կեղևային տաուի մեջ (Sellami et al., 2020), իսկ էքզոն 8 պարունակող տրանսկրիպտները ներառում են բոլոր այլընտրանքային էքզոնները, բացառությամբ էքզոն 1-ի (Caillet-Boudin et al., 2015), մեր ուսումնասիրությունը նկարագրում է վիճակագրական ուժեղ ասոցիացիա MAPT գենի էքզոն 8-ի CNV-ների և կոգնիտիվ դիսֆունկցիայի միջև, որը կարող է միջնորդված լինել այլ էքզոնի մուտացիայով: Ընդ որում, մեր արդյունքներով հիշողության խանգարումը կորելացվում է էքզոն 2-ի CNV-ների հետ, իսկ էքզոն 8-ի և 9-ի թույլ կապը դրա հետ, ինչպես նաև էքզոն 7-ի CNV-ների թույլ ասոցիացիան կոգնիտիվ խանգարման հետ, կարող են վերագրվել հետազոտության ընտրանքի փոքր քանակին կամ օգտագործված նեյրոկոգնիտիվ գնահատման թեստերի սահմանափակ զգայունությանը: Այնուհանդերձ, այս գեների CNV-ները տարբեր կոմբինացիաներում կարող են յուրահատուկ դեր ունենալ մեր պոպուլյացիայում կոգնիտիվ խանգարումների զարգացման գործում: Չնայած որ MAPT գենի էքզոն 1-ի CNV-ները չեն դրսևորել վիճակագրական ասոցիացիա հետազոտական խմբում կոգնիտիվ խանգարումների հետ՝ միևնույնն է, կան փաստեր, որ սթրեսային իրավիճակներում այդ մուտացիաները կարող են խթանել նեյրոդեգեներացիան (Sinsky et al., 2021): Հաշվի առնելով MAPT գենի էքզոն 1-ի հոմոզիգոտ (62%) և հետերոզիգոտ (26%) CNV-ների տարածվածությունը մեր հետազոտական խմբում՝ անհրաժեշտություն է առաջանում իրականացնելու հետագա հետազոտություններ՝ պարզաբանելու դրանց դերը մեր պոպուլյացիայում:

GRN-ը ևս մեկ առանցքային գեն է, որը ներգրավված է ՖՏԼԴ-ում (Cruts et al., 2006): GRN ասոցացված ՖՏԼԴ-ն ժառանգվում է աուտոսոմ-դոմինանտ ձևով. անհատների գրեթե 95%-ն ունի հիվանդ ծնող (Hsiung and Feldman 1993): Հետերոզիգոտ մուտացիաները հայտնաբերվում են ընտանեկան ՖՏԼԴ-ի մոտավորապես 5-25% և սպորադիկ դեպքերի 5% դեպքերում (Grossman et al., 2023): GRN գենը տեղակայված է 17-րդ քրոմոսոմում, մուտացիան հիմնականում կապված է ՖՏԼԴ վարքային տարբերակի, առաջնային պրոգրեսիվող աֆազիայի, ատիպիկ պարկինսոնիզմի և կորտիկոբազալ սինդրոմի հետ (Hsiung and Feldman 1993): Հայտնաբերված 179 GRN մուտացիաներից 79-ը համարվում են պաթոգեն (Cruts and Van Broeckhoven 2018): Մեր հետազոտությունում մենք ուսումնասիրել ենք GRN գենի 5 էքզոններ՝ 1, 3, 6, 10, 12: GRN գենի CNV դելեցիաները էքզոններ 6-ում և 12-ում ցույց են տվել ամենաուժեղ կապը կոգնիտիվ խանգարումների հետ, որոնք ևս

դասվում են պոտենցիալ պաթոգեն մուտացիաների շարքին (*GRN[*gene*] deletion - ClinVar - NCBI*): Ինչ վերաբերում է կատարողական դիսֆունկցիային, մասնավորապես՝ արսուրակտ մտածողությանը, մենք նկատել ենք CNV դելեցիաների հետ նշանակալի կապ էքզոններ 1-ում, 6-ում և 12-ում:

Գենային սպեկտրը ընտրելիս մեր հետազոտությամբ թիրախավորվել է սպեցիֆիկ գեն՝ CRHR1, որը պատասխանատու է սթրես-միջնորդված կոգնիտիվ խանգարումների համար: Վերջինիս ընտրությունը պայմանավորված էր հետազոտության ժամանակահատվածում մեր ազգի ծանր հոգեբանական վիճակով (հետքովիդային և պատերազմական): Հարցադրումն այն էր, թե արդյո՞ք այս գենը առկա է մեր պոպուլյացիայում, թե՞ ոչ, և կարո՞ղ է ասոցացվել օբյեկտիվ կամ սուբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարման հետ: CRHR1-ը կարևոր դեր է խաղում ադրենո-հիպոթալամո-հիպոֆիզար առանցքում և պատասխանատու է սթրեսային իրավիճակներում վարքի համար: Դրա վնասումը հանգեցնում է սթրես-հարուցված կոգնիտիվ և հոգեկան խանգարումների: Կոգնիտիվ դիսֆունկցիայի գործընթացում CRHR1 գենի դերակատարման վերաբերյալ հետազոտությունները հիմնականում արվել են SNPs-ի մուտացիոն մակարդակով (Zhao et al., 2020), սակայն, ըստ արդեն առկա գենետիկ տվյալների բազաների, պաթոգեն են համարվում ամբողջ գենի կամ առանձին էքզոնների դելեցիաները, իսկ դուալիկացիաների պաթոգենության մասին հավաստի տվյալներ չկան (*“CRHR1[Gene] Deletion - ClinVar - NCBI”*): Մեր հետազոտությունը պարզել է, որ CRHR1 գենի CNV-ները լայնորեն առկա են նաև մեր հետազոտական պոպուլյացիայում՝ տարբեր հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ դելեցիաներով: Չնայած մեր հետազոտությունը չի կարող գնահատել այս մու(տացիաների) պաթոգենությունը կամ հաստատել կոգնիտիվ խանգարումների կապը COVID-19-ից հետո՝ միևնույնն է, առկա է նշանակալի վիճակագրական կապ CRHR1 գենի էքզոն 1-ի /210/, էքզոն 11-ի CNV դելեցիաների և օբյեկտիվ ճանաչողական խանգարումների միջև: CRHR1 գենի էքզոն 1 /210/ և էքզոն 8 CNV մուտացիաները (դրանք առկա են նաև մեր հետազոտական խմբում), ներգրավված են ընկալիչի կոդավորման մեջ, որը կարևոր դեր է խաղում սթրես պատասխանի գործում: Այս էքզոնների մուտացիաները կամ վարիացիաները կարող են ազդել սթրեսային ռեակտիվության վրա, ինչը կարող է հանգեցնել հոգեբուժական կամ նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների առաջացման՝ նեյրոբոբոբային մեխանիզմների միջոցով (Holsboer 2000; Kovach et al., 2011): Սա առաջացնում է ևս մեկ հետազոտական հարց. «Արդյոք կարո՞ղ է SARS-CoV-2-ը որպես սթրեսային գործոն հանգեցնել կոգնիտիվ խանգարումների CRHR1 մուտացիաների առկայության պարագայում»: Անդրադառնալով հայտնաբերված օբյեկտիվ կոգնիտիվ դիսֆունկցիայի և առկա CRHR1 գենի CNV-ների դելեցիաների ուժեղ ասոցիացիային՝ կարող ենք փաստել, որ վերջինս կարիք ունի ավելի խորքային և մանրամասն հետազոտությունների՝ մեր ազգաբնակչության շրջանում կոգնիտիվ խանգարումների մեջ նրա դերակատարումը պարզաբանելու համար: Մեր հետազոտական խմբում ուսումնասիրված CNV-ների հանդիպման հաճախականությունը կարող է պայմանավորված լինել հայկական պոպուլյացիայում վերջիններիս տարածվածությամբ, իսկ ազգի քրոնիկ սթրեսային իրականությունը կարող է հանդիսանալ այն էպիգենետիկ կատալիզատորը, որը, օրինակ, CRHR1 գենի CNV-ների դելեցիաների պարագայում կարող է առաջացնել համատարած կոգնիտիվ դիսֆունկցիա:

Թիսկի գործոններից մեկը, որն էականորեն ազդում է ճանաչողական գործընթացների վրա, դեպրեսիան է (Chakrabarty et al., 2016): Կան մի շարք հետազոտություններ, որոնք ասոցացնում են դեպրեսիան և ճանաչողական խանգարումները, սակայն դրանց միջև հստակ պատճառահետևանքային կապը դեռևս պարզաբանված չէ, ինչը վերաբերում է նաև

COVID-19-ին: Մեր ուսումնասիրությունը ցույց է տալիս, որ հետքովիդային շրջանում դեպրեսիվ վիճակը հանգեցնում է կոգնիտիվ ֆունկցիաների սուբյեկտիվ խանգարման, մասնավորապես՝ ազդելով հիշողության և կենտրոնացման վրա, ինչն արտացոլվել է նաև նախորդող բազմաթիվ հետազոտություններում՝ նկարագրվելով որպես «գլխուղեղի մշուշում» (Mazza et al., 2021; 2022; Renaud-Charest et al., 2021): Ի տարբերություն օբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարման, որը չի կորելացվում դեպրեսիայի հետ, ինքնուրույն ներկայացված սուբյեկտիվ գանգատները խիստ կապված են անձանց հուզական վիճակի հետ: Սա ընդգծում է հետքովիդային պացիենտների սուբյեկտիվ գանգատների և օբյեկտիվ ճանաչողական խանգարումների տարբերակման անհրաժեշտությունը բժիշկների կողմից՝ ճիշտ բուժական տակտիկա ընտրելու համար: SARS-CoV-2-ի հետ ասոցացվող կոգնիտիվ դիսֆունկցիայի պարագայում դեպրեսիվ տրամադրության բուժումը կարող է արդյունավետ լինել սերոտոնինի հետզավթման ընտրողական ինհիբիտորների (SSRIs) կիրառմամբ, քանի որ դրանք դրսևորել են արդյունավետություն CRHR1 պոլիմորֆիզմի համատեքստում (Licinio et al., 2004; Liu et al., 2007): Չնայած այն հանգամանքին, որ հետազոտությունը իրականացվել է կորոնավիրուսային պանդեմիայի ժամանակահատվածում, և բոլոր պացիենտները եղել են SARS-CoV-2 վարակակիր՝ միևնույն է, օբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարումը որևէ կապ չի դրսևորել կրած վարակի վաղեմության հետ: Վերջինս կարող է վկայել այն մասին, որ հետազոտվածների շրջանակում օբյեկտիվ կոգնիտիվ դիսֆունկցիան հավանաբար պայմանավորված չէ SARS-CoV-2 վարակով, ուստի հայտնաբերված ուժեղ ասոցիատիվ կապերը ավելի խորը հետազոտությունների կարիք ունեն:

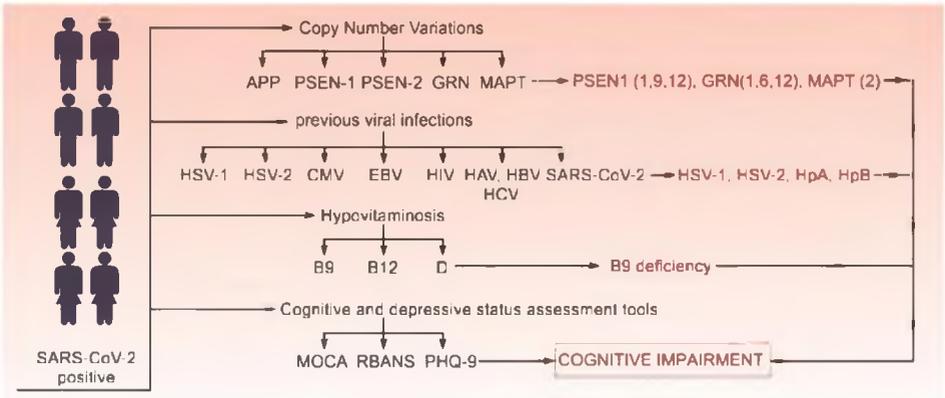
Թեև վիրուսների դերը դեմենցիայի զարգացման հարցում դեռևս վիճարկելի է, մետավերլուծությունը ցույց է տվել, որ վիրուսային ազդեցությունը կարող է առաջացնել կոգնիտիվ դիսֆունկցիաներ (Warren-Gash et al., 2019): Օրինակ՝ Հերպես-վիրուսը կարող է նպաստել ուշ սկզբով ԱՀ զարգացմանը (Itzhaki 2018; Readhead et al., 2018), այնպիսի մեխանիզմների միջոցով ինչպիսին է β -ամիլոիդոզը (Cairns et al., 2020): Հերպես ինֆեկցիան հատկապես կապված է կատարողական ֆունկցիաների հետ՝ ազդելով այնպիսի շրջանների վրա, ինչպիսիք են օրբիտոֆրոնտալ և առաջային գոտկային գալարների կեղևը (Yong et al., 2021), ինչը և համապատասխանում է մեր հետազոտության արձանագրած տվյալներին HSV-1 և HSV-2-ի վերաբերյալ: Նույն կերպ, վիրուսային հեպատիտով անձանց 50%-ից ավելիի մոտ դիտվում է կոգնիտիվ խանգարում (Mazzaro et al., 2021), նույնիսկ առանց լյարդային ցիրոզի (Ibáñez-Samaniego et al., 2022) կամ լյարդային էնցեֆալոպաթիայի առկայության (Vaghi et al., 2020): Որոշ հետազոտություններ ցույց են տվել, որ լյարդի ախտահարումները կարող են խոչընդոտել արյան շրջանառությունից β -ամիլոիդի դուրս բերմանը (Liu et al., 2015)՝ հանգեցնելով դրա կուտակմանը գլխուղեղում, ինչը կարող է նպաստել ԱՀ զարգացմանը (Bassendine et al., 2020): Քրոնիկ Հեպատիտ Բ-ով և Ց-ով անձանց մոտ մեծանում է կոգնիտիվ (ուսուցման կարողությունների, կոմպլեքս ուշադրության, հիշողության, շարժողական հմտությունների, սոցիալական ճանաչողության) խանգարման ռիսկը (Solinas et al., 2015): Մեր հետազոտությունը ցույց է տալիս նշանակալի կապ հեպատիտ Բ-ի և լեզվական ունակությունների, հատկապես՝ առարկաներն անվանելու միջև: Բացի այդ, սերոդրական հեպատիտ Ա-ն ասոցացվում է հոգեշարժական արագության նվազման հետ (Hsieh et al., 2009), և մեր հետազոտությունները ցույց են տալիս նմանատիպ կապ կատարողական դիսֆունկցիայի հետ, մասնավորապես՝ տարածատեսողական ունակությունների հարցում:

Չնայած նրան, որ մեր հետազոտությամբ թույլ ասոցիատիվ կապ է հայտնաբերվել ֆուլթթվի պակասի և կոգնիտիվ խանգարումների միջև՝ միևնույն է, անհրաժեշտ են

հետագա ուսումնասիրություններ դրա պատճառահետևանքային կապը բացահայտելու համար:

Գենային CNV-ների առկայության պարագայում մոդիֆիկացվող ռիսկի գործոնների դերը պարզելու համար անհրաժեշտ են նոր հետազոտություններ: Եթե արդյունքները հաստատեն կապը, հաջորդ քայլը կլինի գենային թերապիայի զարգացումը՝ որպես բուժման միջոց, իսկ ազգային սքրինինգի և գենային թերապիայի ծախսարդյունավետության վերաբերյալ ուսումնասիրությունները, կօգնեն որոշել նման բուժումների իրագործելիությունն ու մատչելիությունը:

Կարևոր է ընդգծել, որ մեր հետազոտությունը հիմնաքարային է հետագա ավելի խորը ուսումնասիրությունների համար, քանի որ առկա բազմաթիվ ասոցիացիաներից յուրաքանչյուրը (հատկապես՝ գենայինը) կոգնիտիվ դիսֆունկցիայի բացահայտման հարցում առանձին հետազոտական նյութ են հանդիսանում:



Նկար 8. Հետազոտության արդյունքների սխեմատիկ վիզուալիզացիա

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. SARS-CoV-2 վարակից հետո հետազոտված երիտասարդ և միջին տարիքի մասնակիցների մեծ մասը հանդիսանում է վաղ սկզբով Ալցհեյմերի հիվանդության (APP, PSEN1, PSEN2), ֆրոնտոտեմպորալ դեմենցիայի (MAPT, GRN) և սթրես-միջնորդված կոգնիտիվ խանգարումների (CRHR1) հետ ասոցացված գեների կրող տարբեր հոմոզիգոտ և հետերոզիգոտ վարիացիաներով:
2. Վաղ սկզբով Ալցհեյմերի հիվանդության հետ ասոցացված PSEN1 գենի պատճենների թվի տատանումները (էքզոններ 1, 9, 12), ինչպես նաև ֆրոնտոտեմպորալ դեմենցիայի հետ ասոցացված GRN (էքզոններ 1, 6, 12) և MAPT (էքզոններ 2, 8) գեների պատճենների թվի տատանումները դրսևորել են վիճակագրորեն նշանակալի ասոցիացիա կոգնիտիվ դիսֆունկցիայի հետ:
3. Սթրես-միջնորդված CRHR1 գենի պատճենների թվի տատանումները էքզոններ 1 (210)-ում և 11-ում դրսևորել են նշանակալի կապ ճանաչողական դիսֆունկցիայի հետ:

4. HSV-1, HSV-2 և AHAV-2 IgG սերոպոզիտիվությունը, ճարպակալումը, հիպովիտամինոզ B9-ը և տարիքը դրսևորել են վիճակագրորեն նշանակալի ասոցիացիա օբյեկտիվ կոգնիտիվ խանգարումների հետ:
5. Հետքովիդային շրջանում պացիենտների հիշողության, ուշադրության և կենտրոնացման խանգարման սուբյեկտիվ գանգատներն ասոցացվում են դեպրեսիվ տրամադրության հետ:
6. Հետազոտական խմբում օբյեկտիվ կոգնիտիվ դիսֆունկցիան չի դրսևորել վիճակագրորեն նշանակալի կորելյացիա SARS-CoV-2 վարակի վաղեմության հետ:
7. Ստացված արդյունքները վկայում են հետքովիդային շրջանում կոգնիտիվ խանգարումների ուսումնասիրության համատեքստում գենետիկական, նյութափոխանակային և կլինիկական գործոնների համակցված գնահատման անհրաժեշտության մասին:

ԳՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ստացված արդյունքները հիմք են հանդիսանում հետագա խորը տրանսլացիոն հետազոտությունների համար, որոնց շրջանակում կոգնիտիվ խանգարումների հետ ասոցացված յուրաքանչյուր ռիսկի գործոն կարող է դիտարկվել որպես հետագա ուսումնասիրության օբյեկտ:
2. Գենետիկական նախատրամադրվածության հիմնավորումը, մասնավորապես՝ սթրես-միջնորդված կոգնիտիվ խանգարումների դեպքում, կարող է ծառայել որպես հիմք ոչ միայն դեղորայքային բուժման, այլև CRHR1 գենի պատճենների թվի տատանումներ կրող էքզոմների մոդիֆիկացիայի վրա հիմնված կանխարգելիչ գենոթերապևտիկ մոտեցումների մշակման համար:
3. Հետքովիդային կոգնիտիվ խանգարման սուբյեկտիվ գանգատների պարագայում անհրաժեշտ է դեպրեսիայի գնահատում և անհրաժեշտության դեպքում աղելվատ բուժում, քանի որ այն կարող է լինել դարձելի, մասնավորապես՝ որոշ գենետիկական պոլիմորֆիզմների առկայության պայմաններում:
4. Սկսել ազգային գենետիկական ռեգիստրի ձևավորումը՝ ներառելով հետազոտված 162 պացիենտների CNV-ների տվյալները և ապահովելով նրանց շարունակական կլինիկական հսկողությունը:

1. Hovhannisyán, Y.; Yeritsyan, H.; Harutyunyan, H.; Azizian, A.; Yenkyoyan, K. CRHR1 Gene Copy Number Variations, Chronic Viral Infections, and Age as Correlates of Cognitive Impairment in Adults After SARS-CoV-2 Infection. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2026, 48, 69. <https://doi.org/10.3390/cimb48010069>. (IF=3.0).
2. Hovhannisyán, Y.; Yeritsyan, H.; Hakobjanyan, G.; Petrosyan, G.; Harutyunyan, H.; Muradyan, A.; Azizian, A.; Yenkyoyan, K. Genetic Correlates of Presenile Dementia and Cognitive Decline in the Armenian Population Following COVID-19: A Case-Control Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 6965. <https://doi.org/10.3390/ijms26146965>. (IF=4.9).
3. Melkumyan K, Simonyan S, Shingala D, Torossian H, Mkrtumyan K, Tulbenjyan M, Hovhannisyán Y, Yenkyoyan K. Three-year assessment of cognitive and olfactory disturbances among COVID-19 convalescent patients grouped by olfactory hallucination status in Armenia: A qualitative and quantitative study. *Clin Med (Lond)*. 2025, 25(5):100489. <https://doi.org/10.1016/j.clinme.2025.100489>. (IF=3.9).
4. Hovhannisyán Y.M. Post-Covid cognitive impairment: A narrative review. *Medicine, Science and Education*. 2023, pp. 53-61. <https://doi.org/10.56936/18291775-2023.36-53>
5. Presenile dementia and cognitive deficits in the post-covid armenian population. KB Yenkyoyan, YM Hovhannisyán, HE Yeritsyan, GM Hakobjanyan, GS Petrosyan, HA Harutyunyan, *Neuroscience week-2025, Abstract book*, page 18., Yerevan Armenia. https://pureportal.spbu.ru/files/135123749/SBS_Final_Program_and_Abstracts_2025.pdf

YEKATERINA M. HOVHANNISYAN

SOME FEATURES OF COGNITIVE IMPAIRMENT AFTER SARS-CoV-2 INFECTION IN YOUNG AND MIDDLE-AGED PEOPLE

Keywords: Dementia; COVID-19; Depression; Genes; Environment

Abstract

In the post-COVID era, cognitive impairment has emerged as one of the most common complaints. The presence of cognitive lapses in the post-COVID-19 period, particularly among younger individuals, suggests a potential role of both modified and unmodified predisposition factors. This case-control study aimed to assess the association between neurodegeneration-associated genes and cognitive decline in the post-COVID-19 Armenian population under the age of 65. In addition, we examined other contributing environmental and physiological risk factors including age, sex, obesity, depressive symptoms, hypovitaminosis D, B12 and B9, and certain viral infections as potential confounders or effect modifiers.

A total of 162 participants (ages 19–65, Median = 43), who were exposed to SARS-CoV-2 in Armenia between 2020 and 2022, participated in this study. Standardized assessments, including the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), were used to evaluate cognitive functions and mental status, while the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) was utilized to assess depressive symptoms. Clinical interview data, comprising yes/no self-reports regarding the presence of cognitive problems and depressive symptoms, were also included. Genetic analysis identified copy number variations (CNVs) in the APP, PSEN1, PSEN2, MAPT, GRN, and CRHR1 genes. Viral infections (HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, HIV, AHAV-2, HBSAGII, A-HCVII, SARS-CoV-2) as well as vitamin D, B12, and B9 deficiencies were assessed.

In our sample, most participants were carriers of gene variants, both homozygous and heterozygous, associated with the development of early-onset Alzheimer's disease (APP, PSEN1,

PSEN2), frontotemporal dementia (MAPT, GRN), and stress-mediated cognitive impairment (CRHR1). CNVs in PSEN1 (exons 1, 9, and 12), GRN (exons 1, 6, and 12), MAPT (exons 2 and 8), and CRHR1 (exons 1 [210] and 11) demonstrated a statistically strong association with cognitive dysfunction and are considered potentially pathogenic according to international genetic databases. HSV-1, HSV-2, anti-HAV IgG, obesity, and hypovitaminosis B9 showed statistically significant associations with objectively measured cognitive impairment. Subjective complaints of memory, attention, and concentration impairment in patients during the post-COVID period were associated with depressive mood. Objective cognitive dysfunction in the study group did not demonstrate any correlation with the duration of SARS-CoV-2 infection. These findings indicate that cognitive problems are multifactorial and are associated with genetic mutations, viral infections, age, sex, obesity, and folic acid deficiency.

The results obtained create a prerequisite for further in-depth translational research, as each investigated risk factor that showed an association with cognitive impairment represents a potential therapeutic or preventive target. The identification of genetic predisposition, particularly in the case of stress-mediated cognitive impairment, may serve as a basis not only for pharmacological treatment, but also for the development of preventive gene therapy approaches based on the modification of exons carrying CNVs in the CRHR1 gene. Given that subjective complaints of cognitive impairment after COVID-19 were associated solely with depressive mood, these symptoms may be reversible with appropriate treatment (SSRIs), especially in individuals with specific genetic polymorphisms. We recommend initiating the development of a national genetic registry that includes CNV data from the 162 patients examined in this study.

ЕКАТЕРИНА МИКАЕЛОВНА ОГАННИСЯН

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

Ключевые слова: деменция; COVID-19; депрессия; гены; окружающая среда

Аннотация

В постковидную эпоху когнитивные нарушения стали одной из наиболее распространённых жалоб. Наличие когнитивных дисфункций в пост-COVID-19 периоде, особенно среди лиц молодого возраста, указывает на возможную роль как модифицируемых, так и немодифицируемых факторов предрасположенности.

Наше исследование по типу «случай-контроль» было направлено на оценку ассоциации между генами, связанными с нейродегенерацией, и когнитивными нарушениями в пост-COVID-19 периоде у пациентов в возрасте до 65 лет. Кроме того, были проанализированы другие сопутствующие факторы риска окружающей среды и физиологического характера, включая возраст, пол, ожирение, депрессивные симптомы, гиповитаминоз витаминов D, B12 и B9, а также некоторые вирусные инфекции, в качестве потенциальных конфаундеров или модификаторов эффекта.

В исследовании приняли участие 162 человека (возраст 19–65 лет, медиана = 43), перенёвшие инфекцию SARS-CoV-2 в Армении в период с 2020 по 2022 год. Для оценки когнитивных функций и психического статуса использовались стандартизированные

методики, включая Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) и Montreal Cognitive Assessment (MoCA), тогда как для оценки депрессивных симптомов применялся опросник Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Также были включены данные клинического интервью, содержащие самоотчёты по типу «да/нет» о наличии когнитивных нарушений и депрессивных симптомов. Генетический анализ выявил вариации числа копий (CNV) в генах APP, PSEN1, PSEN2, MAPT, GRN и CRHR1. Были оценены вирусные инфекции (HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, HIV, ANAV-2, HBSAGII, A-HCVII, SARS-CoV-2), а также дефицит витаминов D, B12 и B9.

В нашей выборке большинство участников являлись носителями генетических вариантов, как гомозиготных, так и гетерозиготных, ассоциированных с развитием раннего начала болезни Альцгеймера (APP, PSEN1, PSEN2), лобно-височной деменции (MAPT, GRN) и стресс-опосредованных когнитивных нарушений (CRHR1).

CNV в генах PSEN1 (экзоны 1, 9 и 12), GRN (экзоны 1, 6 и 12), MAPT (экзоны 2 и 8) и CRHR1 (экзоны 1 [210] и 11) продемонстрировали статистически сильную ассоциацию с когнитивной дисфункцией и рассматриваются как потенциально патогенные в соответствии с международными генетическими базами данных. HSV-1, HSV-2, anti-HAV IgG, ожирение и гиповитаминоз B9 показали статистически значимую связь с объективно измеряемыми когнитивными нарушениями. Субъективные жалобы на нарушения памяти, внимания и концентрации у пациентов в постковидный период были ассоциированы с депрессивным настроением. Объективная когнитивная дисфункция в исследуемой группе не продемонстрировала корреляции с продолжительностью инфекции SARS-CoV-2. Полученные данные свидетельствуют о том, что когнитивные нарушения имеют мультифакторную природу и связаны с генетическими мутациями, вирусными инфекциями, возрастом, полом, ожирением и дефицитом фолиевой кислоты.

Результаты исследования создают предпосылки для дальнейших углублённых трансляционных исследований, поскольку каждый изученный фактор риска, продемонстрировавший ассоциацию с когнитивными нарушениями, может рассматриваться как потенциальная терапевтическая или профилактическая мишень. Обоснование генетической предрасположенности, особенно в случае стресс-опосредованных когнитивных нарушений, может служить основой не только для медикаментозного лечения, но и для разработки профилактических методов генной терапии, основанных на модификации экзонов, несущих CNV в гене CRHR1. Учитывая, что субъективные жалобы на когнитивные нарушения после COVID-19 были связаны исключительно с депрессивным настроением, данные симптомы могут быть обратимыми при адекватном лечении (СИОЗ), особенно у лиц с определёнными генетическими полиморфизмами. Мы рекомендуем инициировать создание национального генетического регистра, включающего данные о CNV у 162 пациентов, обследованных в рамках данного исследования.

