

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.38-13>

ՀՏԴ՝ 616.896

ՆԱԽԱԾՆԱԴՅԱՆ ԻՄՈՒՆ-ԿԱԽՅԱԼ ԿԵՆՍԱԳՈՒՑԻՉՆԵՐԻ ՀՆԱՐԱՎՈՐ ԱԽՏԱԾԻՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՌԻՏԻՉՄԻ ՍՊԵԿՏՐԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԻ ՉԱՐԳԱՑՄԱՆ ԿՐԱ

Սկրտյան Չ.Ս.

ԵՊԲՀ, «Զորքելն» ուղեղի հիմնարար հետազոտությունների գիտակրթական կենտրոն

Ստացված է՝ 26.09.2024թ., գրախոսված է՝ 14.10.2024թ., ընդունված է՝ 31.10.2024թ.:

Բանալի բառեր՝ աուտիկ սպեկտրի խանգարումներ, մայրական աուտոիմունիտետ, նախաձևնյան կենսացուցիչներ, մայրական աուտոհակամարմին միջնորդված (MAR-ASD), մայրական իմուն ակտիվություն (MIA-model):

Աուտիզմի սպեկտրի խանգարումները (ԱՍԽ) տարասեռ բնույթի, բարդ խանգարումներ են, որոնք առաջանում են գենետիկ նախատրամադրվածության և շրջակա միջավայրի գործոնների առանձին կամ համադրված ազդեցության պատճառով [31]: Այն բնութագրվում է սոցիալական փոխազդեցության և հաղորդակցության խանգարումով, ինչպես նաև կրկնվող և կարծրատիպային վարքագծի առկայությամբ: Ներկայումս անհայտ են մնում հիվանդության հիմնական, հնարավոր և ռիսկային պատճառային գործոնները և դրանցով պայմանավորված՝ ախտաբանակ մեխանիզմները: ԱՍԽ-ն ախտորոշվում է՝ հիմնվելով ախտանիշների, նշանների և թեստերի արդյունքների վրա՝ համաձայն DSM-V-ի (Հոգեկան խանգարումների ախտորոշիչ և վիճակագրական ձեռնարկ, հինգերորդ հրատարակություն) [20, 40]: Աուտիզմի և զարգացման խանգարումների վերահսկման համակարգի 2018 թվականի տվյալների համաձայն՝ ԱՄՆ-ում աուտիզմի հիվանդացության հաճախությունը կազմում է 1:36, իսկ 2020 թվականին 8 տարեկան 36 երեխայից մեկը (տղաների մոտ 4%-ը, աղջիկների՝ 1%-ը) ունեցել է ԱՍԽ: Այս գնահատականները ավելի բարձր են, քան 2000–2018 թվականների ADDM (Աուտիզմի և զարգացման խանգարումների մոնիտորինգի ցանց) նախորդ գնահատումները [29]: Միացյալ Նահանգներում տնտեսական բեռը գնահատող ուսումնասիրությամբ ցույց

է տրվել, որ աուտիզմի սպեկտրի խանգարում ունեցող մարդկանց առողջության ուղղակի և անուղղակի միջամտություններ տրամադրելու համար պետական ծախսերը 2015 թվականին կազմել են մոտավորապես 268 միլիարդ դոլար (162–367 միլիարդ դոլար): Ըստ նույն ուսումնասիրության կանխատեսումների՝ 2025 թվականին ծախսը կազմելու է մոտավորապես 276–1011 միլիարդ ԱՄՆ դոլար՝ գերազանցելով կաթվածի և հիպերտոնիկ հիվանդության ծախսերը [28]: Չնայած իրականացված լայնածավալ և շարունակական հետազոտություններին՝ ԱՍԽ-ի պատճառային գործոնների և ախտամեխանիզմների մասին տեղեկությունը ամբողջությամբ չի լուծվել, սակայն մյուս կողմից ցանկացած նմանատիպ հետազոտություն նոր դուռ է բացում՝ հայտնաբերելու հնարավոր ուղղակի և անուղղակի ազդող գործոնները, գնահատելու դրանց դերը ախտաբանության զարգացման մեջ և այլն:

Աուտիզմի ուսումնասիրման վերջին տարիների աշխատանքները հիմնականում ուղղված են հավանական կանխատեսող և ռիսկային գործոնների՝ որպես կենսացուցիչների ուսումնասիրություններին՝ գենետիկ թեստավորումները ներառյալ (սպիտակուցների, պեպտիդների և մետաբոլիտների վերլուծություն), իմուն-բորբոքային և ժառանգական հիվանդությունները, ընտանիքի սոցիալական պայմանները, որոնք կարող են ախտաբանորեն ազդել պտղի նյարդազարգացման վրա և այլն [38]:

Կենսացուցիչները ախտաբանական կամ ֆիզիոլոգիական վիճակի օբյեկտիվ գնահատական տվող փոփոխականներ են, որոնցով հնարավոր է կանխատեսել հիվանդության զարգացումը, տալ ճշգրիտ ախտորոշում, գնահատել ծանրության աստիճանը, բուժման դրական կամ բացասական ընթացքը, դեղերի թերապևտիկ կամ կողմնակի ազդեցությունները և այլն [3]:

Աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների կենսացուցիչները ուսումնասիրելու համար ավելի մատչելի է դրանք բաժանել հետևյալ խմբերի՝ (1) նախաձևնյան, (2) հետձևնյան նախասիմպտոմատիկ,

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Չ.Ս. Սկրտյան

ԵՊԲՀ, «Զորքելն» ուղեղի հիմնարար հետազոտությունների գիտակրթական կենտրոն

Հասցե՝ 77, Երևան, 0025, Կոթրուկի 2

Էլ. փոստ՝ mkrtychyanzaven1992@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 99 67 25 27

(3) ախտորոշիչ, (4) ըստ հիվանդությունների դասակարգման և (5) ըստ բուժման արդյունավետության, այս կամ այն միջամտության, այդ թվում՝ դեղերի կիրառման [17]: Նախածննդյան շրջանը բեղմնավորումից մինչև ծննդաբերություն եղած ժամանակահատվածն է, որում կենսացուցիչների դերը՝ որպես հիվանդության զարգացման ռիսկային գործոններ, ամենաբարձրն է: Նախածննդյան շրջանում հիմնական ուսումնասիրությունները տարածվում են գենետիկ, էպիգենետիկ, միկրոբիոց-ադիբ-ուլտրաբիոլոգիային, իմունային խանգարումների, վնասակար սովորությունների, տոքսինների, հղիության ընթացքի և ախտաբանությունների, դեղերի (օր՝ վալպրոյաթթվի ածանցյալներ), սննդակարգի և այլ տիրույթներում [17, 18, 23]:

Չնայած աուտիզմի ախտորոշումը դեռևս հիմնվում է վարքային դրսևորումների գնահատման վրա, այնուամենայնիվ վերջին մի քանի տասնամյակների ընթացքում գենետիկ, շրջակա միջավայրի և իմունային համակարգի հետազոտությունների արդյունքում գրանցվել են ձեռքբերումներ:

Ուշագրավ են աուտիզմի զարգացմանը հանգեցնող պոտենցիալ էպիգենետիկ գործոններից իմունային համակարգի խանգարումները, որոնք հաճախ նկարագրվել են ինչպես աուտիկ մարդկանց, այնպես էլ նրանց ընտանիքի անդամների դեպքում: Վերջին տարիների իմուն-կախյալ հետազոտական ձեռքբերումներից է MAR-ASD (maternal autoantibody related - autism spectrum disorders / մայրական աուտոհակամարմին միջնորդված-աուտիկ սպեկտրի խանգարումներ) ենթատեսակը [7], որում որպես հիմնական ախտաբանական գործոն դիտարկվում են մայրական օրգանիզմից պտղին փոխանցված հակամարմինները, որոնք ենթադրաբար ներթափանցում են սաղմնային ուղեղ՝ խաթարելով նյարդազարգացումը: Մեկ այլ ենթատեսակ է մայրական իմունային համակարգի ակտիվացումը (MIA / maternal immune activation) հղիության միջին շրջանում, երբ վարակային գործոնների ազդեցությամբ մայրական օրգանիզմում արտադրվող մի շարք ցիտոկիններ հնարավոր ախտածին ազդեցությամբ են հանդես գալիս նոր ձևավորվող պտղի նյարդային համակարգ վրա [41]:

Աշխատանքի նպատակը

Այս վերլուծության նպատակն է ներկայացնել նախածննդյան ընթացքում մայրական օրգանիզմում իմունային ախտաբանությունների հնարավոր դերը՝ որպես կենսացուցիչներ, սերունդներում աուտիկ սպեկտրի և նյարդազարգացման խանգարումներում:

Մայրական աուտոհակամարմին միջնորդված-աուտիկ սպեկտրի խանգարումներ (MAR-ASD / maternal autoantibody related-autism spectrum disorders)

Ըստ հիմնարար իմունաբանության սկզբունքների՝ մայրական իմունային համակարգը հղիության ընթացքում «ծրագրավորված» կերպով պտղին է փոխանցում կյանքի ընթացքում ձեռք բերված IgG հակամարմիններ, որոնց կոնցենտրացիան պտղի ներարգանդային զարգացման 13-22 շաբաթականում հավասարվում է մայրականի 10-20%-ի, իսկ 28-32 շաբաթականում մոտ 50% մայրական հակամարմինների կոնցենտրացիային [33]: Մորից փոխանցված հակամարմինները, հետծննդյան շրջանում պահպանվում են մոտավորապես 6 ամիս՝ պտղին պահպանելով վարակային գործոնների ախտածին ազդեցությունից [1]: Ըստ եռյան մայրական IgG-ները տեղափոխվում են պտղի միջավայր՝ անկախ նրանից՝ դրանք պաթոլոգիական են, թե՛ պաշտպանիչ: Այսպիսով, տեսականորեն հնարավոր է, որ աուտոիմունային հիվանդություններ ունեցող մայրերը, բացի իմունոպրոտեկտիվ հակամարմիններից, կարող են նաև պտղի սպիտակուցները օտար ճանաչող IgG աուտոհակամարմիններ փոխանցել: Հակամարմինների տրանսպլացենտար փոխանցումը պայմանավորված է FcRn-միջնորդված (հակամարմինների Fc հատվածի նեոնատալ ընկալիչ) մեխանիզմով, որը փոխազդում է IgG-ի Fc հատվածի հետ: Այնուամենայնիվ, այս հակամարմինների տրանսպլացենտար փոխադրումը աուտոիմունային հիվանդությունների դեպքում, կարող է փոխել զարգացող պտղի միջավայրը՝ առաջացնելով նյարդային զարգացման խանգարումներ: Այս վարկածի ուսումնասիրություններով բացահայտվեց, որ մարդու ուղեղում առկա են ներբջջային սպիտակուցներ, որոնք հանդես են գալիս որպես թիրախային հակածիններ, և վերջիններիս նկատմամբ մայրական աուտոհակամարմինների ազդեցությունը հանգեցնում է սերնդում ԱՍԽ-նման ֆենոտիպերի զարգացմանը [7, 13, 45]: 2007-ին կատարված դեպք-ստուգիչ հետազոտության արդյունքում արձանագրվեց, որ ԱՍԽ երեխաների մայրերի շիճուկը պարունակում է 37/39 կԴ և 73 կԴ մոլեկուլային զանգվածով ներբջջային սպիտակուցների նկատմամբ ռեակտիվ աուտոհակամարմիններ [7]: Հետազոտության մեջ ընդգրկված էին ախտորոշված ԱՍԽ երեխաների 61 մայրեր և որպես ստուգիչ խումբ 102 մայրեր (62 բնորոշ զարգացմամբ (Բ2) երեխաների մայրեր և 40 զարգացման ուշացումով, բայց ոչ աուտիկ (ՉՈՒ) երեխաների մայրեր): Մոտավորապես 37 կԴա մոլեկուլային զանգվածով սպիտակուցի նկատմամբ ռեակտիվություն նկատվեց ԱՍԽ երե-

խաների մայրերի 16/61-ի պլազմայում (26,2%)՝ 1/40 ՉՈՒ երեխաների մայրերի (2,5%; $p=0,0023$) և 5/62 Բ2 երեխաների մայրերի համեմատ (8,1%; $p=0,0086$): Ուշագրավ է, որ ռեակտիվությունը, և՛ 37 կԴա, և՛ 73 կԴա սպիտակուցների նկատմամբ նկատվել է միայն ԱՍԽ երեխաների մայրերի դեպքում, որը ԱՍԽ երեխաների մայրերի և Բ2 երեխաների մայրերի միջև հանգեցրել է ախտորոշիչ զգալի տարբերությունների (7/61 ընդդեմ 0/62; $p=0,0061$) [7]: Հետագայում այլ հետազոտությունների շնորհիվ վերահաստատվեց, որ այդ մոլեկուլային զանգվածով ներքջային սպիտակուցների նկատմամբ ԱՍԽ երեխաների մայրերի արյան պլազմայում առկա է ավելի բարձր կոնցենտրացիայի ուղեղի նկատմամբ ռեակտիվ հակամարմիններ, քան ստուգիչ խմբում, ընդ որում՝ որոշ դեպքերում մեկ սպիտակուցի նկատմամբ հայտնաբերվում էին մեկից ավելի հակամարմիններ [9, 10, 39]: Առտիզմի սպեկտրի խանգարումների այս պատճառային գործոնների հետագա դիտարկումների արդյունքում հնարավոր դարձավ իդենտիֆիկացնել վերջիններս: 2013-ին թեզը առաջ մղող հեղինակների կողմից իրականացված մասս-սպեկտրոմետրիայի և սպիտակուցների սեկվենավորման միջոցով որոշվեց 37, 39, 40, 70 և 73 կԴԱ զանգված ունեցող ներքջային սպիտակուցների ինքնությունը, որոնց նկատմամբ մայրական արյան պլազմայում հայտնաբերվել էին ռեակտիվ աուտոհակամարմիններ: Մայրական իմունոգլոբուլին G-ն ուղղված էր հիմնականում պտղի յոթ սպիտակուցներին, որոնք ներգրավված են նաև նյարդային համակարգի զարգացման մեջ՝ ներառյալ լակտատդեհիդրոգենազ A-ն և B-ն (LDHA, LDHB), սթրես-միջնորդված ֆոսֆոպրոտեին 1-ը (STIP1), կոլապսինի ռեակցիայի սպիտակուց-միջնորդանյութեր 1-ը և 2-ը (CRMP1, CRMP2), ցիպին (cypin) և Y-box կապող սպիտակուցը (YBX1) [8]: Ուսումնասիրության ժամանակ ԱՍԽ երեխաների 246 մայրերի 23%-ը այս յոթ հակածիներից առնվազն երկուսի նկատմամբ ցուցաբերել է հակամարմնային ռեակտիվություն, մինչդեռ Բ2 երեխաների 149 մայրերից միայն 1%-ի դեպքում են հայտնաբերվել նման ցուցանիշներ: Այս հակամարմիններով մայրերից ծնված երեխաներն ունեն լեզվական և ճանաչողական ավելի թույլ ունակություններ, առավելագույն դյուրագրգռություն, խանգարված քուն-արթուն ցիկլ և գլխի մեծ շրջագիծ [8]: Մեկ այլ դիտարկմամբ CRMP1-ի դեմ ուղղված հակամարմինների առկայությունը զգալիորեն մեծացրել է երեխաների շրջանում աուտիզմի գնահատման հավանականությունը՝ ըստ աուտիզմի ախտորոշիչ դիտարկման սանդղակի (ADOS-Autism Diagnostic

Observation Schedule) [34]: Ռաբիբսի և համահեղինակների կողմից իրականացված հետազոտությամբ պարզվել է, որ GDA+CRMP1-ի դեմ աուտոհակամարմիններն ամենատարածվածն են եղել, որոնց հնարավոր ախտածնության պատճառով կարող են խանգարվել նեյրիտի և աքսոնի զարգացման երկու անկախ ուղիները, որը կարող է լուրջ վնաս հասցնել նյարդագարգացման պրոցեսներին [34]:

Մայրական աուտոհակամարմիններն ուսումնասիրելու հաջորդ քայլը եղավ հակամարմինների համար թիրախային դարձած 37/73 կԴԱ զանգվածով հակածիների իմունոդոմինանտային էպիտոպների նույնականացումը համադրվող պեպտիդային միկրոչիպերի և մայրական պլազմայի նմուշների ինկուբացիայի մեթոդով [15]: Ընդհանուր 3347 պեպտիդներից բարձր ֆլուորեսցենտային աֆինության և ազդանշանային ադուկի դրսևորմամբ առանձնացվեցին 63 պեպտիդային էպիտոպներ: Այս 63 հայտնաբերված պեպտիդային էպիտոպներից 7 պեպտիդները հատուկ էին LDH-A-ի, 13 պեպտիդները՝ LDH-B-ի, 4 պեպտիդները՝ GDA-ի, 8 պեպտիդները՝ YBX1-ի, 5 պեպտիդները՝ STIP1-ի, 9 պեպտիդները՝ CRMP1-ի և 17 պեպտիդները՝ CRMP2-ի համար: Հետազոտության վերջնարդյունքում բացահայտվեց թվով 28 իմունոդոմինանտ էպիտոպներ, որոնց նկատմամբ ռեակտիվ աուտոհակամարմինները դրսևորել են բարձր աֆինություն. դրանք են՝ LDHA – 2, LDHB – 2, STIP1 – 4, GDA – 1, YBX1 – 3, CRMP1 – 3, CRMP2 – 13, ընդ որում՝ էպիտոպների հոմոլոգիան մարդկանց և մկների միջև հասնում է բավականին բարձր ցուցանիշների՝ մոտ 95,7% [15]:

Հակածին հանդիսացող ներքջային սպիտակուցների նույնականացման գործընթացները և առհասարակ MAR-ASD ենթատեսակի գրեթե բոլոր ստացված գիտական արդյունքները, հիմնվել են կենդանական մոդելների ուսումնասիրությունների վրա, այդ թվում՝ ԱՍԽ երեխա ունեցող մայրերի պլազմայում հայտնաբերված ուղեղ-ռեակտիվ IgG հակամարմինների ներարկումներ մկներին, ռեզուս մակակա կապիկներին (պասիվ իմունիզացիա) [5, 30], անգամ ստեղծվեց էնդոգեն մոդել՝ հակածիների ներարկում էզ մկներին (ակտիվ իմունիզացիա), որով դիտարկվեց այդ հակածիների հանդեպ աուտոհակամարմինների սինթեզը և սերունդների վրա դրանց ախտածին ազդեցությունը: Հետազոտություններից մեկում ընտրվել են հղի ռեզուս-մակակա կապիկներ, որոնց դեպքում նախկինում արձանագրվել էր հղիություն, ծննդաբերություն և սերնդի նկատմամբ պատշաճ մայրական խնամք: Կենդանիները բաժանվել

են երեք խմբի, որոնցից առաջինը՝ դեպք, մյուս երկուսը՝ ստուգիչ՝

- ◆ հղի ռեզուս-մակակա կապիկներ և նրանց սերունդը, որոնց մայրերին ներարկվել են ԱՍԽ երեխաների մայրերի պլազմայում հայտնաբերված և մաքրված ուղեղ-ռեակտիվ IgG հակամարմիններ (դեպք),
- ◆ հղի ռեզուս-մակակա կապիկներ և նրանց սերունդը, որոնց մայրերին ներարկվել են F2 (բնորոշ զարգացում) երեխաների մայրերի պլազմայից ստացված և մաքրված IgG հակամարմիններ (ստուգիչ),
- ◆ հղի ռեզուս-մակակա կապիկներ և նրանց սերունդը, որոնց մայրերին ոչինչ չէր ներարկվել (ստուգիչ):

Ծննդաբերությունից հետո իրականացվել են սերունդների վարքային դիտարկումներ երեք մասնագետների մասնակցությամբ, որոնց վարքաբանական թեստերի գնահատումների հավաստիությունը միասին կազմում էր 85%-ից ավելի: Ընդհանուր առմամբ դեպք խմբում արձանագրվել են զգալիորեն ավելի շատ կարծրատիպեր և շարժողական ակտիվության ավելի բարձր մակարդակ, քան ստուգիչ խմբում: Կարծրատիպերի աճն առաջին անգամ նկատվել է մոր նախապատվության առաջադրանքի ժամանակ: Դեպք խմբում արձանագրվել է դեպի մայրը քայլերի ավելի շատ դրվագ, քան ստուգիչ խմբում: Վերջինս ըստ դիտարկողների չափազանց անսովոր պահվածք է սոցիալապես դաստիարակված կապիկների դեպքում [30]: Մեկ այլ ռեզուս-մակակա կապիկների ուսումնասիրությունը ցույց տվեց, որ մակակա մայրերը վաղ զարգացման փուլում դրսևորոել են բարձր խնամքի, պաշտպանության վարքագիծ իրենց սերնդի նկատմամբ: Բացի դրանից նրանց սերունդները շեղվում էին տեսակներին բնորոշ սոցիալական նորմերից՝ ավելի հաճախ մոտենալով ծանոթ հասակակիցներին: Ըստ մազնիսառեզոնանսային շերտագրության տվյալների վերլուծության՝ ուղեղ ռեակտիվ IgG մայրերից ծնված արական սեռի սերունդների շրջանում, նկատվել են ճակատային բլթում սպիտակ նյութի ծավալի ավելացում և ուղեղի ավելի մեծ ծավալ ստուգիչ խմբի համեմատ [5]:

Ինչպես նկարագրվել է վերևում, հետազոտություններից մեկում հնարավոր եղավ հայտնաբերել ներքջջաին սպիտակուցների հիմնական իմունոդոմինատ էպիտոպներ, որոնց նկատմամբ ԱՍԽ երեխա ունեցող մայրերի դեպքում առկա էին ռեակտիվ IgG հակամարմիններ [15]: Ստացված արդյունքների միջոցով ստեղծվեց C57BL /6J/ տեսակի մկների Էնդոգեն, սպեցիֆիկ, կառավարելի կենդանական մոդել, որը հիմնվում էր ակտիվ իմունիզացման սկզբունքի վրա: Այս կենդանական, Էնդոգեն, կառա-

վարելի մոդելը հնարավորություն տվեց ավելի մանրամասն դիտարկելու հակածնային հատկություն ունեցող պեպտիդների ազդող դերը նյարդագարգացման վրա: Հետազոտության արդյունքը ցույց տվեց, որ այն մկների խումբը, որոնց իմունացրել էին LDHA-ի, LDHB-ի, STIP1-ի, CRMP1-ի դոմինատ էպիտոպներով, ունեին անհամեմատ շատ սպեցիֆիկ ուղեղ-ռեակտիվ IgG հակամարմինների տիտր, ստուգիչ խմբի մկների համեմատ, որոնց ներարկվել էր ֆիզիոլոգիական լուծույթ [25]: Հետագայում, իրականացնելով սերունդների զարգացման փուլերի մի քանի չափումներ, ի հայտ եկան էական տարբերություններ, օր.՝ MAR-ASD խմբի մկների սերունդներն ունեին մարմնի ավելի մեծ զանգված, գլխի ավելի մեծ շրջագիծ, քան հսկիչ խմբում: Բացի դրանից ուլտրաձայնային վոկալիզացիան (USV) ցույց տվեց, որ MAR-ASD-ի իգական սերունդը սոցիալական մեկուսացման արձագանքում է ավելի բարձր ձայնով, քան ստուգիչ խմբում: Այլ սոցիալական փոխհարաբերություններ գնահատող վարքային թեստերի արդյունքները, ինչպիսիք են, օրինակ՝ հոտառությամբ ճանաչումը, հրել-սողալ խաղային վարքագիծը, առջևից մոտենալով, արձագանքելու և հետևելու վարքագիծը, MAR-ASD մկների դեպքում էականորեն ավելի ցածր էր, քան ստուգիչ խմբում [25]:

Մայրական իմունային համակարգի ակտիվացումը

Մայրական օրգանիզմի և պտղի առաջնային և հիմնական պատնեշը, պլացենտան է, որը կարգավորում է երկու օրգանիզմների միջև նյութափոխանակությունը, դրա արգասիքների հեռացումը, արտադրում պտղի զարգացման անհրաժեշտ հորմոններ [37], ստեղծում է իմուն-արտոնյալ պայմաններ՝ պաշտպանելով մայրական իմունային համակարգի վնասող ազդեցությունից: Սակայն բացի պլացենտայից, պտղի զարգացումը պաշտպանող, սահմանազատող, իմուն-արտոնյալ պատնեշային համակարգերից է արյուն-ուղեղային պատնեշը (ԱՌՊ), որի կարևորագույն գործառնություն է կենտրոնական նյարդային համակարգի անվնաս և անխափան զարգացումն ապահովելը: Պետք է նշել, որ ուղեղի ամբողջականության մեջ կարևոր դեր ունեն հեմատոէնցեֆալիկ պատնեշի անատոմիական և ֆիզիոլոգիական ամբողջականությունը: Մարդու ուղեղը, սահմանազատված լինելով արյուն-ուղեղային պատնեշով, և ունենալով սեփական պաշտպանական իմունային համակարգ, իմուն-արտոնյալ օրգան է, այդպիսով ապահովվելով օտարածին ճանաչվելու սեփական իմունային համակարգի կողմից: Բայց որոշ հիվանդություններ և մեխանիկական վնասվածքներ առաջացնում են այդ բազմաֆունկցիոնալ պաշտպա-

Նական համակարգի խաթարում, որի արդյունքում սեփական իմունային համակարգի բջիջները, թափանցելով ուղեղի հյուսվածք, առաջացնում են բջջային և հուճորալ միջնորդված բորբոքային պրոցեսներ: Պտուղը, չունենալով դեռևս զարգացած իմունային համակարգ, այդ թվում և ուղեղի հյուսվածքում, հիմնական պաշտպանությունը վտանգավոր նյութերից, տոքսիններից, մայրական հակամարմիններից իր վրա է վերցնում արյուն-ուղեղային պատնեշը: Այդ պատճառով կարևոր է հասկանալ, թե ներարգանդային կյանքի որ փուլում է սկսվում և ավարտվում ԱՌԴ-ի ձևավորումը և այն ժամանակային պատուհանը, որի ընթացքում մայրական գործոնները կարող են թափանցել և ախտահարել պտղի ուղեղային հյուսվածքը: Մկների ԱՌԴ-ի անոթավորումը սկսվում է մոտ E8,5-ից (եմբրիոնալ 8,5 օրական), երբ Էնդոթելային բջիջները ներդրվում են նյարդային հյուսվածք՝ ձևավորելով արյունատար անոթները [16, 36]: ԱՌԴ-ի պաշտպանական հատկություններն են միջբջջային ամուր կապերը, տրանսցիտոզի քիչ արագությունը և Էնդոթելային բջիջներում փոխադրող գործոնների թույլ էքսպրեսիան, որոնք ընտրողաբար վերահսկում են փոխանակումը անոթապատի միջով: Աստրոցիտները, լինելով կարևոր մաս ԱՌԴ-ում, այս փուլում դեռևս առկա չեն, դրա փոխարեն հայտնաբերվում են պերիցիտներ [14], որոնք, շրջապատելով Էնդոթելային բջիջները, այդ ժամանակահատվածում մասնակցում են անոթային թափանցելիության կարգավորմանը: Էնդոթելային բջիջների միջև ամուր կապեր դիտվում են անմիջապես այն բանից հետո, երբ դրանք առաջանում են սաղմնային ուղեղում՝ սահմանափակելով որոշ ցածրամոլեկուլային զանգված ունեցող նյութերի անցումը [16]:

Համակարգված ամփոփիչ մետավերլուծության մեջ, որոնցում ներառվել են ավելի քան 40,000 ԱՍԽ դեպքեր [24], հղիության ընթացքում մայրական վարակը պայմանավորված էր ԱՍԽ-ի մեծ ռիսկով, հատկապես այն դեպքերում, երբ վարակի դեմ անհրաժեշտ էր հոսպիտալացում: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ԱՍԽ-ն պայմանավորված է քրոնիկական նեյրոբորբոքմամբ՝ միկրոգլիայի և աստրոցիտների ակտիվացմամբ և ուղեղում ցիտոկինների և քեմոկինների արտադրությամբ: ԱՍԽ-ն ավելանում է հղիների սերունդների շրջանում գրիպի սեզոնային բռնկումների, կարմրուկի, համաճարակային պարոտիտի և պոլիոմիելիտի համաճարակների ժամանակ [21]: Նորվեգիայում անցկացված ծավալուն կոհորտային ուսումնասիրությամբ [22] ցույց է տրվել, որ աուտիզմի ռիսկը զգալիորեն ավելացել է հղիության

12 շաբաթից հետո երեք կամ ավելի տենդային ախտանիշների դեպքում: Այս տվյալները նման են մայրական իմունային ակտիվացման (ՄԻԱ) մկների աուտիզմի մոդելին, որտեղ հղիության ընթացքում առաջացված բորբոքային պրոցեսը հանգեցնում է ԱՍԽ-ի նման վարք ունեցող սերունդներին [27]: ՄԻԱ-ի դեպքում պլացենտայում առաջացած IL-6-ը նպաստում է մայրական օրգանիզմում TH17 բջիջների տարբերակմանը և IL-17A-ի արտադրման ավելացմանը, որը, ըստ երևույթին, կարող է անցնել պլացենտար պատնեշը [43]: Բացի դրանից, ակտիվացված մայրական TH17 բջիջների անցումը պլացենտայով [42] հնարավոր է դարձնում IL-17A-ի արտադրումը անմիջապես նախաձննդյան միջավայր: Պլացենտար պատնեշով անցած IL-6-ը կարող նպաստել IL-17A ցիտոկինի արտադրությանը պտղի ուղեղային հյուսվածքում [43]: Հղիության ժամանակ քրոնիկական բորբոքային և ալերգիկ վիճակները, ինչպիսիք են աուտոիմունային հիվանդությունները [11] կամ ասթման [19], աուտիզմի առաջացման կարևոր ռիսկային գործոններ են: Աուտոիմունային հիվանդությունների շարքում մայրական պտրիազը նույնպես ԱՍԽ-ի ռիսկի գործոն է: Մայրական պտրիազը վերջերս ուշադրության է արժանացել, քանի որ IL-17A-ն ամենակարևոր ցիտոկիններից մեկն է պտրիազի պայթզեցնելու [35]:

Ընտանեկան աուտոիմունիտետը՝ որպես ռիսկի գործոն աուտիզմի սպեկտրի խանգարումներում

Չնայած գենային գործոնների դերի ուսումնասիրությունը ԱՍԽ-ի ախտաձևության մեջ նեյրոգիտության առաջնային տիրույթում է, օրինակ՝ գենային մուտացիաներ, ծանրաբերուկած ժառանգականություն, զարգացման խնդրով քույր, եղբոր առկայությամբ հաջորդ երեխայի դեպքում ԱՍԽ-ի առաջացման հարաբերական ռիսկի ավելցում մոտ 25 անգամով [6], այնուամենայնիվ, գենետիկ փոխազդեցությունները կազմում են ԱՍԽ-ի դեպքերի միայն 10-20%-ը [2], որը վկայում է ոչ միայն գենետիկ, այլև շրջակա միջավայրի անջատ կամ երկուստեք փոխազդեցության դերի մասին: Ինչպես մայրական վարակային հիվանդությունները հղիության ժամանակ, այնպես էլ ընտանեկան աուտոիմունիտետը՝ որպես իմունային համակարգի ախտաբանական վիճակ, նույնպես հնարավոր ռիսկի գործոն է ԱՍԽ-ի զարգացման մեջ [44]: Առաջին դիտարկման մեջ, որն իրականացվել է դեռևս 1971 թվականին, մատնանշվում է ընտանեկան առողջական խնդիրների և աուտիզմի դրսևորման միջև կապի մասին [32]: Այդ ընտանիքում գրանցված 4 երեխաներից միայն ավագի դեպքում

հիվանդություններ չեն գրանցվել, իսկ մյուս երեքի դեպքում ախտորոշվել են՝ մի քանի էնդոկրին հիվանդություններ, իսկ ամենափոքր տղայի դեպքում նաև՝ աուտիզմ [32]: 2016 թվականին իրականացված մետա-վերլուծությամբ, հայտնաբերվել է զգալի դրական կապ հղիության ընթացքում ԱՍԽ-ի և մայրական աուտոիմունիտետի միջև [12]: Այն ընտանիքներում, որտեղ եղել է աուտիկ անձ, բարձր էր ընտանեկան աուտոիմունիտետը: Ընդ որում՝ աուտիկ երեխա ունեցող ընտանիքների 46%-ն ունեցել է այս կամ այն տեսակի աուտոիմունային հիվանդությամբ երկու և ավելի անդամներ [12]: Դրական կապ է արձանագրվել ԱՍԽ-ի զարգացման և մայրական երեք տեսակի աուտոիմունային հիվանդությունների՝ ռևմատոիդ արթրիտի, 1-ին տեսակ շաքարային դիաբետի և ցելիակիայի միջև [4]: Երկու ծնողների դեպքում աուտոիմունային հիվանդությունների առկայությունը դրսևորվել է սերունդների շրջանում աուտիզմի ախտորոշման մեծ ռիսկով, քան առողջ ընտանիքներում [26]: Աուտոիմունային հիվանդությունները և ուղեղի ռեակտիվ հակամարմինները ավելի տարածված են եղել ԱՍԽ երեխաներ ունեցող մայրերի շրջանում [10], ինչպես նաև ԱՍԽ-ի զարգացման ռիսկ է նկատվել հղիության ժամանակ մայրական աուտոիմունային և վահանաձև գեղձի հիվանդությունների առկայության դեպքում [11]:

Ամփոփում

Արդի բժշկագիտության նպատակը հիվանդությունների հայտնաբերման մեթոդների, նորարական լուծումների ներդրումն է, որը հնարավորություն կտա կանխատեսելու, վաղ ախտորոշելու և կանխարգելելու հիվանդությունների զարգացումը: Սակայն բոլորովին ուրիշ է աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների դեպքում ուղեղում տեղի ունեցող պրոցեսների խեղաթյուրման պատճառների ուսումնասիրությունը, քանի որ առ այսօր չկա որևէ ախտորոշիչ մեթոդ կամ ցուցիչների ժողովածու (օր.՝ արյան, մեզի նմուշի, ռադիոլոգիական, նեյրոլիզուալիզացնող հետազոտություններ և այլն), որոնք հնա-

րավորություն կտան որոշակի պարզություն սփռելու կենտրոնական նյարդային համակարգի ֆիզիոլոգիական պրոցեսների նորմայից շեղման վերաբերյալ: Քանի որ պտղի զարգացման համար անհրաժեշտ արտաքին և առաջնային միջավայրը մայրական օրգանիզմն է, ուստի այդ միջավայրի ցանկացած փոփոխություն կարող անդառնալի ազդեցություն թողնել պտղի զարգացման վրա: Ինչպես արդեն նկարագրվել է, մայրական իմունային համակարգի գործառնությունը կարող է ուղղակի և անուղղակի ախտահարել պտղի նյարդազարգացումը: Դրա տեսանելի ապացույցն է ԱՍԽ-ի տիրույթում ուսումնասիրվող, համեմատաբար երիտասարդ մայրական աուտոիակամարմին միջնորդված - աուտիզմի սպեկտրի խանգարումներ (MAR-ASD) մոդելի ներդրումը, որում ահնայտ ծագման մայրական հակամարմինները, անցնելով պտղին, թափանցում են արյուն-ուղեղային պատնեշով դեպի ուղեղային հյուսվածք՝ թողնելով իրենց հնարավոր ախտածին ազդեցությունը նյարդազարգացման վրա: Բայց ինքնին MAR-ASD-ն առաջացնում է նոր հարցեր, որոնց պատասխանները դեռևս անհայտ են, օրինակ. ինչպե՞ս են հակաուղեղային հակամարմիններն առաջանում առողջ մայրերի օրգանիզմում, ի՞նչ է հակաուղեղային հակամարմինների սպեկտրը, որոնք մեծացնում են ԱՍԽ-ի զարգացման վտանգը սերունդների շրջանում, որոնք են դրանց ազդեցության մեխանիզմները, կարո՞ղ են դրանք օգտագործվել որպես վաղ կենսացուցիչներ՝ ԱՍԽ-ն կանխատեսելու և հայտնաբերելու համար:

Այսպիսով, ամփոփելով, կարելի է արձանագրել, որ ԱՍԽ-ի էթիոպաթոգենեզում ներդրված նոր տեսությունները ծանրակշիռ փաստարկներ են առաջադրում պատճառային կենսացուցիչների դերի մասին ԱՍԽ-ի զարգացման կոնտեքստում: Անհրաժեշտ են շարունակական հետազոտություններ՝ ավելի լավ բնութագրելու կենսացուցիչների՝ հակամարմինների հակազենային սպեցիֆիկությունը և դրանց ախտածնության մեխանիզմը, դրանց առաջացման այս կամ այն գործոնների ազդեցությունը, դրանց նկատմամբ կանխարգելիչ միջոցառումների իրականացումը և այլն:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Abbas, A.K. et al.: Cellular and molecular immunology / Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai ; illustrations by David L. Baker. 587 p.p. (2021).
2. Abrahams, B.S., Geschwind, D.H.: Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet.* 9, 5, 341–355 (2008). <https://doi.org/10.1038/NRG2346>.
3. Atkinson, A.J. et al.: Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol. Ther.* 69, 3, 89–95 (2001). <https://doi.org/10.1067/MCP.2001.113989>.
4. Atladóttir, H.Ó. et al.: Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 124, 2, 687–694 (2009). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2008-2445>.
5. Bauman, M.D. et al.: Maternal antibodies from mothers of children with autism alter brain growth and social behavior development in the rhesus monkey. *Transl. Psychiatry.* 3, 7, (2013). <https://doi.org/10.1038/TP.2013.47>.
6. Bolton, P. et al.: A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 35, 5, 877–900 (1994). <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.TB02300.X>.
7. Braunschweig, D. et al.: Autism: maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. *Neurotoxicology.* 29, 2, 226–231 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.NEURO.2007.10.010>.
8. Braunschweig, D. et al.: Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. *Transl. Psychiatry.* 3, 7, (2013). <https://doi.org/10.1038/TP.2013.50>.
9. Braunschweig, D. et al.: Behavioral correlates of maternal antibody status among children with autism. *J Autism Dev Disord.* 42, 7, 1435–1445 (2012). <https://doi.org/10.1007/S10803-011-1378-7>.
10. Brimberg, L. et al.: Brain-reactive IgG correlates with autoimmunity in mothers of a child with an autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry.* 18, 11, 1171–1177 (2013). <https://doi.org/10.1038/MP.2013.101>.
11. Chen, S. wei et al.: Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Behavioral brain research.* 296, 61–69 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.BBR.2015.08.035>.
12. Comi, A.M. et al.: Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism. *J Child Neurol.* 14, 6, 388–394 (1999). <https://doi.org/10.1177/088307389901400608>.
13. Croen, L.A. et al.: Maternal Mid-Pregnancy Autoantibodies to Fetal Brain Protein: The Early Markers for Autism Study. *Biol Psychiatry.* 64, 7, 583 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.BIOPSYCH.2008.05.006>.
14. Daneman, R. et al.: Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature.* 468, 7323, 562–566 (2010). <https://doi.org/10.1038/NATURE09513>.
15. Edmiston, E. et al.: Identification of the antigenic epitopes of maternal autoantibodies in autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 69, 399–407 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.BBI.2017.12.014>.
16. Fantin, A. et al.: The embryonic mouse hindbrain as a qualitative and quantitative model for studying the molecular and cellular mechanisms of angiogenesis. *Nat Protoc.* 8, 2, 418–429 (2013). <https://doi.org/10.1038/NPROT.2013.015>.
17. Frye, R.E. et al.: Emerging biomarkers in autism spectrum disorder: a systematic review. *Ann Transl. Med.* 7, 23, 792–792 (2019). <https://doi.org/10.21037/ATM.2019.11.53>.
18. Goldani, A.A.S. et al.: Biomarkers in autism. *Front Psychiatry.* 5, AUG, (2014). <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2014.00100>.
19. Gong, T. et al.: Parental asthma and risk of autism spectrum disorder in offspring: A population and family-based case-control study. *Clin Exp Allergy.* 49, 6, 883–891 (2019). <https://doi.org/10.1111/CEA.13353>.
20. Goran Arbanas: (PDF) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5), https://www.researchgate.net/publication/288833437_Diagnostic_and_statistical_manual_of_mental_disorders_DSM-5, last accessed 2024/10/28.
21. Han, V.X. et al.: Maternal acute and chronic inflammation in pregnancy is associated with common neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Transl. Psychiatry.* 11, 1, (2021). <https://doi.org/10.1038/S41398-021-01198-W>.
22. Hornig, M. et al.: Prenatal fever and autism risk. *Mol Psychiatry.* 23, 3, 759–766 (2018). <https://doi.org/10.1038/MP.2017.119>.
23. Jensen, A.R. et al.: Modern Biomarkers for Autism Spectrum Disorder: Future Directions. *Mol. Diagn. Ther.* 26, 5, 483–495 (2022). <https://doi.org/10.1007/S40291-022-00600-7>.
24. Jiang, H. yin et al.: Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 58, 165–172 (2016). <https://doi.org/10.1016/j.BBI.2016.06.005>.
25. Jones, K.L. et al.: Autism-specific maternal autoantibodies produce behavioral abnormalities in an endogenous antigen-driven mouse model of autism. *Mol Psychiatry.* 25, 11, 2994 (2018). <https://doi.org/10.1038/S41380-018-0126-1>.
26. Keil, A. et al.: Parental autoimmune diseases associated with autism spectrum disorders in offspring. *Epidemiology.* 21, 6, 805–808 (2010). <https://doi.org/10.1097/EDE.0B013E3181F26E3F>.
27. Kwon, H.K. et al.: Maternal inflammation and its ramifications on fetal neurodevelopment. *Trends Immunol.* 43, 3, 230–244 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.IT.2022.01.007>.
28. Leigh, J.P., Du, J.: Brief Report: Forecasting the Economic Burden of Autism in 2015 and 2025 in the United States. *J Autism Dev Disord.* 45, 12, 4135–4139 (2015). <https://doi.org/10.1007/S10803-015-2521-7>.
29. Maenner, M.J. et al.: Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill. Summ.* 72, 2, (2023). <https://doi.org/10.15585/MMWR.SS7202A1>.
30. Martin, L.A. et al.: Stereotypies and hyperactivity in rhesus monkeys exposed to IgG from mothers of children with autism. *Brain Behav. Immun.* 22, 6, 806 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.BBI.2007.12.007>.
31. Masi, A. et al.: An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neuroscience Bulletin* 2017 33:2. 33, 2, 183–193 (2017). <https://doi.org/10.1007/S12264-017-0100-Y>.
32. Money, J. et al.: Autism and autoimmune disease: a family study. *J Autism Child Schizophr.* 1, 2, 146–160 (1971). <https://doi.org/10.1007/BF01537954>.
33. Palmeira, P. et al.: IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol.* 2012, (2012). <https://doi.org/10.1155/2012/985646>.
34. Ramirez-Celis, A. et al.: Risk assessment analysis for maternal autoantibody-related autism (MAR-ASD): a subtype of autism. *Mol Psychiatry.* 26, 5, 1551–1560 (2021). <https://doi.org/10.1038/S41380-020-00998-8>.
35. Rendon, A., Schäkel, K.: Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 20, 6, (2019). <https://doi.org/10.3390/IJMS20061475>.
36. Saili, K.S. et al.: Blood-Brain Barrier Development: Systems Modeling and Predictive Toxicology. *Birth Defects Res.* 109, 20, 1680 (2017). <https://doi.org/10.1002/BDR2.1180>.
37. Sandovici, I. et al.: Placental adaptations to the maternal-fetal environment: implications for fetal growth and developmental programming. *Reprod Biomed Online.* 25, 1, 68–89 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.RBMO.2012.03.017>.
38. Shen, L. et al.: Advances in Biomarker Studies in Autism Spectrum Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 1118, 207–233 (2019). https://doi.org/10.1007/978-3-030-05542-4_11.
39. Singer, H.S. et al.: Prenatal exposure to antibodies from mothers of children with autism produces neurobehavioral alterations: A pregnant dam mouse model. *J Neuroimmunol.* 211, 1–2, 39–48 (2009). <https://doi.org/10.1016/j.JNEUROIM.2009.03.011>.
40. Smith, I.C. et al.: The Effects of DSM-5 Criteria on Number of Individuals Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *J Autism Dev Disord.* 45, 8, 2541–2552 (2015). <https://doi.org/10.1007/S10803-015-2423-8/METRCS>.
41. Smith, S.E.P. et al.: Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *J Neurosci.* 27, 40, 10695–10702 (2007). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007>.
42. Wienecke, J. et al.: Pro-inflammatory effector Th cells transmigrate through anti-inflammatory environments into the murine fetus. *Placenta.* 33, 1, 39–46 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.PLACENTA.2011.10.014>.
43. Wong, H., Hoeffler, C.: Maternal IL-17A in autism. *Exp Neurol.* 299, Pt A, 228 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.EXPNEUROL.2017.04.010>.
44. Wu, S. et al.: Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 55, 322–332 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.NEUBIOR-EV.2015.05.004>.
45. Zimmerman, A.W. et al.: Maternal antibrain antibodies in autism. *Brain Behav Immun.* 21, 3, 351–357 (2007). <https://doi.org/10.1016/j.BBI.2006.08.005>.

РЕЗЮМЕ

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНЫХ ИММУНОЗАВИСИМЫХ БИОМАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Մկրտչյան Յ.Մ.

Նախնա-образовательный центр фундаментальных исследований мозга «Кобрейн»

Ключевые слова: *расстройство аутистического спектра, материнский аутоиммунитет, пренатальные биомаркеры, материнские аутоантитело-опосредованные (MAR-ASD), материнская иммунная активность (MIA-модель).*

Расстройство аутистического спектра (РАС) – это расстройство нервного развития, характеризующееся нарушениями социального общения и взаимодействия, а также ограниченным или повторяющимся поведением. Помимо доминирующих генетических факторов, в качестве причинного компонента рассматривают и эпигенетику, то есть семейные заболевания, внешние вредные вещества, токсины, лекарства и т.д. В частности, модель материнских расстройств аутистического спектра, опосредованных аутоантителами, существующая уже несколько десятилетий, но до сих пор считающаяся новой, в качестве причинного фактора рассматривает материнские антитела, которые связываются

с внутриклеточными белками в мозге плода и нарушают их активность. Пренатальными биомаркерами являются также изменения цитокинового спектра, возникающие при инфекционных заболеваниях матери, повреждающее действие которых наблюдается за счет рецепторов цитокинов, присутствующих в ткани головного мозга плода, материнские и семейные аутоиммунные заболевания, при которых статистика показывает риск нагрузки на потомство, и данные анализа сообщают о большем количестве случаев РАС в аналогичных семьях по сравнению с здоровыми семьями. Описанные причинные факторы целесообразно изучить как пренатальные биомаркеры. Этот период считается наиболее неизвестным и полным факторами риска для плода, так как незащищенный и еще несформированный организм плода может претерпевать эпигенетические изменения.

SUMMARY

POTENTIAL PATHOGENIC EFFECTS OF PRENATAL IMMUNE-DEPENDENT BIOMARKERS IN THE DEVELOPMENT OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Մկրտչյան Յ.Մ.

“Cobrain” Scientific and Educational Center for Fundamental Researches of the Brain

Keywords: *autistic spectrum disorder, maternal autoimmunity, prenatal biomarkers, maternal autoantibody-mediated (MAR-ASD), maternal immune activity (MIA-model)*

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by impairments in social communication and interaction, as well as restricted or repetitive behaviors. In addition to the dominant genetic factors, epigenetics is also considered as a causative component, i.e. family diseases, external harmful substances, toxins, drugs, etc. In particular, the model of maternal autoantibody-mediated autism spectrum disorders, which has been around for decades, but is still considered new, considers maternal antibodies that bind to intracellular proteins in the fetal brain and disrupt their activity as a causal factor. Pre-

natal biomarkers are also the changes in the cytokine spectrum that occur during infectious diseases of the mother, the damaging effect of which is observed due to the cytokine receptors present in the fetal brain tissue, maternal and familial autoimmune diseases, in which statistics shows a risk of burden on the offspring, and the analysis data shows more cases of ASD in similar families as compared to healthy families. It is appropriate to study the described causative factors as prenatal biomarkers. This period is considered to be the most unknown period, full of risk factors for the fetus, since the unprotected and still unformed body of the fetus can undergo epigenetic changes.