

Արձանագրություն N \_\_\_\_\_ “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2026թ.

Բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման  
ատենախոսության

**Պ Լ Ա Ն - Ա Ն Ո Տ Ա Ց Ի Ա**

- Հայցորդ -** Թամարա Սաշայի Ավետիսյան  
ԵՊԲՀ «ԲՈԲԸՅՆ» կենտրոնի կրթսեր գիտաշխատող, ԵԲԲՀ  
«Մուրացան» ՀՀ մանկական նյարդաբան
- Թեզի վերնագիրը -** «Վաղաժամ ծնված նորածինների անեմիայի կապը  
աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների զարգացման  
ռիսկի հետ՝ S100B կենսամարկերի մակարդակի և  
SHANK3 գենի էքսպրեսիայի պաթոգենետիկ դերի  
գնահատմամբ»
- Գիտական ղեկավար** Կ. Գ. Դ., պրոֆեսոր Կոնստանտին Բորիսի Ենկոյան
- Մասնագիտական դասիչը** ԺԴ.00.07 «Նյարդաբանություն, հոգեբուժություն և  
թմրաբանություն»

2026թ.

# 1. ԹԵՄԱՅԻ ԱՐԴԻԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

## 1.1. ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Աուտիզմը կամ աուտիզմի սպեկտրի խանգարումը (ASD) ներդարգանցման խանգարում է, որը բնութագրվում է սոցիալական հաղորդակցության և սոցիալական փոխազդեցության կայուն դժվարություններով, ինչպես նաև վարքի, հետաքրքրությունների և գործնեության սահմանափակումների և կրկնվող շարժումների: Սպեկտր տերմինը ընդգծում է, որ աուտիզմը մեկ միասնական ձևով դրսևորվող խանգարում չէ, այլ ներառում է տարբեր դրսևորումների լայն շրջանակ, որոնք կարող են տարբեր լինել յուրաքանչյուր մարդու մոտ:

Աուտիզմն առաջին անգամ նկարագրվել է և ուսամնասիրվել է 1943-1944 թվականներին ամերիկացի հոգեբույժ Լեո Կաննեթի և ավստրիացի մանկաբույժ Հանս Ասպերգերի կողմից: Աուտիզմ տերմինն ստեղծվել է շվեյցարացի հոգեբույժ Յուջին Բլոյերի կողմից 1911 թվականին:

Համաշխարհային առողջապահության կազմակերպության տվյալներով յուրաքանչյուր 100 երեխայից մոտ 1-ի մոտ ախտորոշվում է ԱՄԽ: Տարբեր երկրներում տարածվածությունը կարող է տարբեր լինել՝ կախված ախտորոշման մեթոդներից և առողջապահական համակարգից: Հիվանդությունների վերահսկման և կանխարգելման կենտրոնների (CDC) տվյալներով՝ ԱՄՆ յուրաքանչյուր 31 երեխայից մոտ 1-ը ախտորոշվել է ԱՄԽ-ով: Վերջին երկու տասնամյակների ընթացքում ԱՄԽ տարածվածությունը զգալիորեն աճել է:

Աուտիզմի սպեկտրի խանգարման պատճառները լիովին հետազոտված և հասկանալի չեն: Ժամանակակից գիտությունը կարծում է, որ ԱՄԽ -ները ունեն բազմազոր ծագում և ճշգրիտ պատճառը դեռևս ամբողջությամբ պառզված չէ: Գիտական հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ դրա զարգացմանը նպաստում են ինչպես գենետիկական գործոնները, այնպես էլ շրջակա միջավայրի ազդեցությունները: Այս գործոնները գործում են համակցված ձևով, և ներկայումս չի առանձնացվում մեկ հստակ պատճառ, որը կարող է լիովին բացատրել աուտիզմի առաջացումը:

Շարունակական հետազոտությունները շարունակում են խորացնել մեր պատկերացումները ԱՄԽ-ի հնարավոր պատճառաբանական մեխանիզմների մասին, սակայն ներկայումս որևէ միասնական տատճառ չի պարզաբանվել:

Վաղաժամ ծնունդը համարվում է ԱՄԽ զարգացման կարևոր ռիսկի գործոններից մեկը:

Գիտական հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ վաղաժամ ծնված երեխաների մոտ ներդարգանցման տարբեր խանգարումների առաջացման հավանականությունը ավելի բարձր է՝ համեմատած հասուն ծնված երեխաների հետ, և դրանց թվում առանձնահատուկ տեղ է զբաղեցնում Աուտիզմի սպեկտրի խանգարումը: Ըստ որոշ հետազոտությունների՝ վաղաժամ ծնված երեխաների մոտ աուտիզմի զարգացման ռիսկը կարող է լինել մոտավորապես 2-3 անգամ ավելի բարձր, քան հասուն ծնված երեխաների մոտ:

Վաղաժամ ծնված երեխաների մոտ անեմիան բավականին հաճախ հանդիպող խնդիր է և հայտնի է որպես վաղաժամների անեմիա: Վաղաժամ ծնված նորածինների զգալի մասի մոտ կյանքի առաջին ամիսներին կարող է զարգանալ անեմիա:

Վաղաժամ ծնված երեխաների մոտ անեմիայի առաջացման հիմնական պատճառներն են՝

1. օրգանիզմում երկաթի պաշարների անբավարարությունը,
2. էրիթրոպոետինի ցածր արտադրությունը,
3. արագ աճը կյանքի առաջին ամիսներին:

Վաղաժամ ծնված երեխաները պատկանում են նյարդաբանական խանգարումների զարգացման բարձր ռիսկի խմբին, ներառյալ աուտիզմի սպեկտրի խանգարումները:

Վաղաժամ ծնունդը մնում է ժամանակակից նեոնատոլոգիայի և մանկաբուժության առաջատար բժշկական և սոցիալական խնդիրներից մեկը: Չնայած բժշկության առաջընթացին

և նորածնային ինտենսիվ թերապիայի կատարելագործմանը, վաղաժամ ծնված նորածինների հետագա զարգացումը մնում է անկանխատեսելի: Ծայրահեղ վաղաժամ ծնված նորածինների գոյատևման մակարդակի բարձրացումը ուղեկցվում է երկարաժամկետ նյարդային զարգացման խանգարումների, այդ թվում՝ շարժողական զարգացման խանգարումների, ճանաչողական խանգարումների և աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների դեպքերի աճով: Բազմաթիվ համաճարակաբանական ուսումնասիրություններ ցույց են տվել, որ վաղաժամ ծննդաբերությունը կապված է մանկության շրջանում վարքային և հաղորդակցման խանգարումների ռիսկի բարձրացման հետ:

Վաղաժամ ծնված երեխանների ներքոզարգացման ելքերի ձևավորման մեջ առանձնահատուկ նշանակություն ունի երկաթի փոխանակության վիճակը, մասնավորապես՝ երկաթդեֆիցիտային անեմիայի առկայությունը: Երկաթը հիմնական միկրոէլեմենտ է, որը ապահովում է միելինացումը, ներոհադորդիչների սինթեզը և միտոքոնդրիալ ֆերմենտների գործունեությունը: Ուղեղի զարգացման կարևորագույն ժամանակահատվածներում երկաթի անբավարարությունը կարող է հանգեցնել ներոնների պլաստիկության կայուն փոփոխությունների: Վաղաժամ ծնված նորածինները բարձր ռիսկի են ենթարկվում զարգացնելու ինչպես բացարձակ, այնպես էլ ֆունկցիոնալ երկաթի անբավարարություն՝ նախաձննդյան անբավարար պաշարների, արագացված հետձննդյան աճի և հաճախակի բորբոքային բարդությունների պատճառով:

Չնայած երկաթի ապացուցված դերին նյարդային համակարգի զարգացման մեջ, ուսումնասիրությունների մեծ մասը սահմանափակվում է արյունաբանական պարամետրերի գնահատմամբ և չի հաշվի առնում նյութափոխանակության, բորբոքային և նյարդակենսաքիմիական գործոնների բարդ փոխազդեցությունը: Մասնավորապես, երկաթի նյութափոխանակության խանգարումների և ներոնային ու գլիալ սթրեսի մարկեր՝ S100B-ի միջև կապը, որոնք արտացոլում են կենտրոնական նյարդային համակարգի վնասման կամ ֆունկցիոնալ խանգարման վաղ գործընթացները բավարար չափով ուսումնասիրված չէ:

Լրացուցիչ հետաքրքրություն է ներկայացնում միկրոտարրերի անհավասարակշռությունների (Zn, Cu, Ca), վիտամին B12-ի, ֆերրիտինի և նյութափոխանակության մարկերների (լակտատ) հնարավոր ազդեցությունը սինապսային ֆունկցիայի խանգարման ձևավորման վրա: Նշանակալի հետաքրքրություն է ներկայացնում վաղաժամ նորածինների, երկաթի պակասից առաջացած անեմիայի, հիպօքսիայի և արյան մեջ լակտատի բարձր մակարդակի միջև կապը:

Հայտնի է, որ ցինկը մասնակցում է հետսինապսային խտության սպիտակուցների կարգավորմանը, այդ թվում՝ SHANK3-ին, որի գենետիկական տարբերակները կապված են աուտիզմի սպեկտրի խանգարման զարգացման հետ: Այնուամենայնիվ, գործնականում գոյություն չունեն կլինիկական ուսումնասիրություններ, որոնք համատեղում են երկաթի կարգավիճակի, միկրոէլեմենտների հաշվեկշռի, նյարդակենսաքիմիական մարկերների և վաղաժամ նորածինների մոտ գենետիկական գործոնների գնահատումը:

Այսպիսով, այս ուսումնասիրության արդիականությունը որոշվում է վաղաժամ ծնված նորածինների մոտ աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների զարգացման ռիսկի բարձրացման հիմքում ընկած նյութափոխանակության և նյարդակենսաքիմիական մեխանիզմների համապարփակ ուսումնասիրության անհրաժեշտությամբ՝ վաղ կանխատեսման չափանիշներ և կանխարգելիչ ռազմավարություններ մշակելու նպատակով:

Ուսումնասիրության գիտական նորույթը կայանում է վաղաժամ ծնված նորածինների մոտ երկաթի պակասով պայմանավորված սակավարունության ազդեցության համապարփակ կլինիկական, կենսաքիմիական և մոլեկուլային գենետիկական գնահատման մեջ՝ Աուտիստիկ սպեկտրի խանգարումների զարգացման ռիսկի վրա:

Իրականացնել վաղ տարիքում կլինիկական, կենսաքիմիական (S100B սպիտակուցի) և մոլեկուլային -գենետիկական (SHANK3 գենի) ցուցանիշների համալիր գնահատում:

Այս աշխատանքի գիտական նորույթը կայանում է վաղաժամ ծնված նորածինների մոտ նյարդա-զարգացման խանգարումների վաղ նյութափոխանակության և նեյրոկենսաքիմիական ռիսկի գործոնների գնահատման համապարփակ մոտեցման մշակման մեջ:

Առաջին անգամ, մեկ կլինիկական լաբորատոր ուսումնասիրության շրջանակներում, ենթադրվում է.

1. Անցկացնել վաղաժամ ծնված նորածինների երկաթի կարգավիճակի համապարփակ գնահատում՝ հաշվի առնելով բորբոքային մարկերները (CRP), որը թույլ կտա տարբերակել բացարձակ և ֆունկցիոնալ երկաթի անբավարարությունը վաղ հետծննդյան շրջանում:
2. Ուսումնասիրել երկաթի նյութափոխանակության ցուցանիշների և S100B սպիտակուցի մակարդակների միջև եղած կապը որպես գլխավ ակտիվացման և նեյրոնային սթրեսի ցուցանիշներ:
3. Գնահատել նյութափոխանակային և միկրոտարրային գործոնների (լակտատ, Zn, Cu, Ca, վիտամին B12) հնարավոր ազդեցությունը նեյրոնային դիսֆունկցիայի լաբորատոր ցուցանիշների ձևավորման վրա:
4. Մտուզեք վիտամին B12-ի մակարդակը վաղաժամ ծնված նորածինների արյան մեջ՝ երկաթի դեֆիցիտային անեմիան հաստատելու համար:
5. Վերլուծել SHANK3 գենետիկական տարբերակների հնարավոր մոդիֆիկացնող ազդեցությունը նյութափոխանակային խանգարումների և աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների հատկանիշների զարգացման ռիսկի միջև առկա կապի վրա:
6. Մշակել վաղաժամ ծնված նորածինների նյարդա-զարգացման խանգարումների վաղ ռիսկի կանխատեսական մոդել՝ հիմնվելով կենսաքիմիական և գենետիկական մարկերների համադրության վրա:

Ի տարբերություն առկա ուսումնասիրությունների և հետազոտությունների, որոնք այս գործոնները դիտարկում են առանձին, այս աշխատանքը ներառում է դրանց համապարփակ վերլուծությունը դինամիկ դիտարկման մեջ, ինչը թույլ է տալիս ավելի խորը հասկանալ վաղաժամ նորածինների մոտ աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների ձևավորման պաթոգենետիկ մեխանիզմները և հիմնավորում է նոր մոտեցումներ վաղ հայտնաբերման և կանխավզերման համար:

## 1.2. ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՔՆՆԱԴԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ

### *1. Հետազոտություններ երկաթի դերի վերաբերյալ վաղաժամ ծնված նորածինների նյարդային զարգացման մեջ*

Վաղաժամ ծնված նորածինների երկաթի անբավարարության խնդիրը լայնորեն լուսաբանվել է միջազգային գրականության մեջ: Գերման Կ.Ռ.-ի և Յուուլ Ս.Ե.-ի (2021) կողմից կատարված վերանայումը ցույց է տվել, որ երկաթը կարևոր դեր է խաղում միելինացման, նեյրոտրանսմիտերների սինթեզի և սինապսային կապերի ձևավորման գործում վաղ հետծննդյան շրջանում: Հեղինակները ընդգծում են, որ վաղաժամ ծնված նորածինները երկաթի անբավարարություն զարգացնելու բարձր ռիսկի են ենթարկվում նախածննդյան պաշարների անբավարարության և հետծննդյան պահանջարկի աճի պատճառով:

Երկաթի ազդեցության հիմնարար մեխանիզմները կենտրոնական նյարդային համակարգի ձևավորման վրա նախկինում նկարագրվել են Ռաո Ռ.-ի և Գեորգիև Ս.Կ.- ի

աշխատություններում, որտեղ ընդգծվել է երկաթի դերը դոպամիներգիկ փոխանցման և նեյրոնների էներգետիկ նյութափոխանակության կարգավորման մեջ:

Այնուամենայնիվ, այս ուսումնասիրությունները հիմնականում հարցումային, վերանայողական կամ փորձարարական բնույթի են և չեն ներառում վաղաժամ նորածինների մոտ երկաթի վիճակի համապարփակ կլինիկական և կենսաքիմիական գնահատում ժամանակի ընթացքում, որին հաջորդում է նյարդաբանական զարգացման արդյունքների վերլուծությունը: Ուսումնասիրությունների մեծ մասը կենտրոնանում է հեմոգլոբինի և ֆերիտինի վրա՝ առանց հաշվի առնելու բորբոքային մարկերները, ինչը կարող է հանգեցնել ֆունկցիոնալ երկաթի անբավարարության թերագնահատման: Ավելին, երկաթի նյութափոխանակության տվյալների ինտեգրումը ուղեղի վնասվածքի նյարդակենսաքիմիական մարկերների հետ բացակայում է:

Այսպիսով, չնայած ուղեղի զարգացման համար երկաթի կարևորության վերաբերյալ համոզիչ ապացույցներին, դրա կապը վաղաժամ նորածինների մոտ նեյրոնային և գլխալ սթրեսի վաղ լաբորատոր ցուցանիշների հետ դեռևս բավարար չափով ուսումնասիրված չէ և մնում է վատ հասկացված:

## *2. Նեյրոկենսաքիմիական S100B և NSE մարկերներ նորածինների և աուտիզմի սպեկտրի խանգարում ունեցող երեխաների մոտ*

Վերջին տարիներին զգալի ուշադրություն է դարձվել S100B սպիտակուցի ուսումնասիրությանը որպես կենտրոնական նյարդային համակարգի վնասվածքի մարկերների:

Մասսարո Ա.Ն.-ի և այլոց (2014) կողմից անցկացված ուսումնասիրությունը ցույց է տվել S100B-ի և NSE մակարդակների կանխատեսողական արժեքը հիպոթիկ-իշեմիկ ուղեղի վնասվածք ունեցող նորածինների մոտ: Հեղինակները ցույց են տվել այս մարկերների բարձր մակարդակի և նյարդաբանական ելքերի ծանրության միջև փոխկապակցվածությունը:

Մետալինու Դ.-ի և այլոց (2020) կողմից աշխատանքը նվիրված է S100B-ի ուսումնասիրությանը վաղաժամ ծնված նորածինների մոտ: Արդյունքները հաստատում են սպիտակուցի բարձր մակարդակի և անբարենպաստ նյարդաբանական արդյունքների միջև կապը՝ ընդգծելով դրա դերը որպես գլխալ ակտիվացման մարկեր:

Այալդին Հ.-ի և այլոց (2020) ուսումնասիրությունը բացահայտել է S100B-ի և NSE-ի բարձր մակարդակներ աուտիզմի սպեկտրի խանգարումներ ունեցող երեխաների մոտ, ինչը վկայում է գլխալ ակտիվացման և նեյրոնային սթրեսի ներգրավվածությունը Աուտիստիկ սպեկտրի խանգարումների ախտաձագման մեջ:

Այնուամենայնիվ, գրականության վերանայումը ցույց է տալիս, որ այս ուսումնասիրությունները հիմնականում ուսումնասիրում են նյարդակենսաքիմիական մարկերները առանձին-առանձին: Չկան ուսումնասիրություններ, որոնք կապեն S100B-ի և NSE մակարդակները նյութափոխանակության խանգարումների, մասնավորապես՝ վաղաժամ նորածինների մոտ երկաթի նյութափոխանակության հետ: Ավելին, ուսումնասիրությունների մեծ մասը գնահատում է արդեն իսկ գոյություն ունեցող նյարդաբանական խանգարումների մարկերները, մինչդեռ դրանց կանխատեսողական դերը աուտիզմի սպեկտրի խանգարման ռիսկի մեջ դեռևս լավ հասկանալի չէ և բավարար չափով ուսումնասիրված չէ:

## *3. SHANK3 գենետիկ գործոնը աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների ախտաձագման մեջ*

Աուտիզմի սպեկտրի խանգարման մոլեկուլային մեխանիզմների հասկացման գործում նշանակալի ներդրում են ունեցել SHANK3 գենի ուսումնասիրությունները, որը կոդավորում է գրգռիչ սինապսների հետսինապսային խտության սպիտակուցը:

Ուչինտ Ս.-ի և Վազա Ս.-ի (2013) գրախոսական հոդվածում ցույց է տրվել, որ SHANK3 մուտացիաները հանգեցնում են սինապսի ձևավորման և կայունացման խանգարման, ինչը կապված է աուտիզմի դրսևորումների զարգացման հետ:

Ձիանգ 3Z-ի և Էիլերս ՄԴ- ի աշխատանքը ցույց է տվել, որ SHANK ընտանիքի գեների արատները փորձարարական մոդելներում առաջացնում են սինապսային փոխանցման կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ անոմալիաներ:

Չնայած SHANK3-ի գենետիկական դերի վերաբերյալ համոզիչ ապացույցներին, առկա ուսումնասիրությունները հիմնականում կենտրոնանում են մուտացիաների և փորձարարական մոդելների վրա: Վաղաժամ ծնված նորածինների կլինիկական կոհորտներում գրեթե չկա SHANK3 գենետիկական տարբերակների և նյութափոխանակության կենսաքիմիական գործոնների փոխազդեցությունների համապարփակ վերլուծություն:

Այսպիսով, հարցը մնում է չլուծված, թե արդյոք SHANK3-ի հետ կապված գենետիկ նախատրամադրվածությունը կարող է փոփոխել նյութափոխանակության խանգարումների ազդեցությունը նյարդա-զարգացման անոմալիաների ձևավորման վրա:

#### *4. Վաղաժամ ծնունդ և աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների ռիսկը*

Ջոնսոն Ս.-ի և Մարլոու Ն.- ի հետազոտությունները հաստատում են վաղաժամ ծնված նորածինների մոտ նյարդահոգեբուժական խանգարումների աճող հաճախականությունը: Ավելի վերջերս կատարված լայնածավալ կոհորտային ուսումնասիրությունները, այդ թվում՝ Ագրավալ Ս.-ի և այլոց աշխատանքը, ցույց են տալիս վաղաժամ ծննդաբերության ժամանակ աուտիզմի սպեկտրի խանգարման ռիսկի վիճակագրորեն նշանակալի աճ:

Սակայն, այս ուսումնասիրություններում վերլուծությունը սահմանափակվում է համաճարակաբանական տվյալներով և կլինիկական արդյունքներով՝ առանց ռիսկի մեխանիզմների խորը կենսաքիմիական և գենետիկական վերլուծության:

#### *Եզրակացություն նախատիպերի վերլուծության վերաբերյալ*

Այսպիսով, միջազգային գրականության վերլուծությունը բացահայտում է այս խնդրի որոշակի ասպեկտների վերաբերյալ զգալի տվյալների առկայությունը՝ երկաթի դերը նյարդաբանական զարգացման մեջ, նյարդակենսաքիմիական մարկերների ախտորոշիչ արժեքը և SHANK3-ի գենետիկական նշանակությունը: Այնուամենայնիվ, այս ոլորտները հիմնականում ուսումնասիրվում են մասնատված և մեկուսացված:

Համապարփակ ուսումնասիրություններ չկան, որոնք համատեղում են.

- երկաթի մակարդակի գնահատում՝ հաշվի առնելով բորբոքային մարկերները,
- նյարդակենսաքիմիական պարամետրերի վերլուծություն (S100B),
- գենետիկ գործոնների ուսումնասիրություն (SHANK3),

Վաղաժամ ծնված նորածինների դինամիկ դիտարկում՝ աուտիզմի սպեկտրի խանգարման ռիսկի գնահատմամբ:

Այս բացը որոշում է այս ուսումնասիրության գիտական և գործնական արդիականությունը:

## **2. ՀԵՏԱԳՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՊԱՏԱԿՆ ՈՒ ԽՆԴԻՐՆԵՐԸ**

### **2.1 Հետազոտության նպատակը**

Հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել վաղաժամ ծնված երեխաների մոտ երկաթի փոխանակության խանգարումների կապը նյարդաբիոքիմիական մարկերների (S100B), ինչպես նաև միկրոտարրային (Ca, Zn, Cu, վիտամին B12, լակտատ) փոփոխությունների հետ և գնահատել դրանց հնարավոր դերը աուտիզմի սպեկտրի զարգացման վաղ ռիսկի ձևավորման մեջ՝ հաշվի առնելով նաև SHANK3 գենի գենետիկական առանձնահատկությունները:

### **2.2 Հետազոտության խնդիրները**

Հետազոտության նպատակի իրականացման համար առաջադրվել են հետևյալ խնդիրները

1. Ուսումնասիրել վաղաժամ ծնված երեխաների կլինիկական և լաբորատոր բնութագիրը կյանքի վաղ փուլերում:

2. Գնահատել երկաթի փոխանակության հիմնական ցուցանիշները (հեմոգլոբին, շիճուկային երկաթ, ֆերրիտին, ընդհանուր երկաթակապող կարողություն, տրանսֆերինի հագեցվածության գործակից ) և որոշել երկաթի դեֆիցիտի և վաղաժամ ծնված երեխաների հաճախականությունը:

3. Ուսումնասիրել միկրոտարրերի՝ կալցիումի (Ca), ցինկի (Zn) և պղնձի (Cu), ինչպես նաև վիտամին B12-ի և լակտատի մակարդակները վաղաժամ ծնված երեխաների արյան մեջ:

4. Որոշել նյարդաբիոքիմիական մարկերների՝ S100B սպիտակուցի մակարդակը և գնահատել դրանց կապը երկաթի փոխանակության ցուցանիշների հետ:

5. Գնահատել բորբոքային գործընթացների հնարավոր ազդեցությունը լաբորատոր ցուցանիշների վրա՝ որոշել C-ռեակտիվ սպիտակուցի մակարդակը:

6. Ուսումնասիրել SHANK3 գենի գենետիկական տարբերակները 6-12 ամսեկան հասակում և գնահատել դրանց հնարավոր ազդեցությունը նյարդային համակարգի զարգացման վրա:

7. Վերլուծել ստացված կլինիկա -լաբորատոր տվյալների փոխկապակցվածությունը և գնահատել դրանց դերը աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների վաղ ռիսկի ձևավորման մեջ վաղաժամ ծնված երեխաների մոտ:

### 2.3. Հետազոտական հիպոթեզ

1. Ենթադրվում է, որ վաղաժամ ծնված երեխաների մոտ երկաթ-դեֆիցիտային անեմիան կարող է նպաստել կենտրոնական նյարդային համակարգի զարգացման խանգարումներին և բարձրացնել աուտիզմի սպեկտրի խանգարումների ձևավորման ռիսկը:

2. Կարծիք կա, որ երկաթի դեֆիցիտը կարող է նպաստել նեյրոնների էներգետիկ մետաբոլիզմի, միելինիզացիայի և սինապսային փոխանցման գործընթացների խանգարմանը, ինչը կարող է արտահայտվել նյարդաբիոքիմիական մարկերների՝ S100B սպիտակուցի փոփոխություններով:

3. Միևնույն ժամանակ ենթադրվում է, որ միկրոտարրերի (կալցիում, ցինկ, պղնձ), ինչպես նաև (լակտատ, վիտամին B12) փոփոխությունները կարող են լրացուցիչ ազդեցություն ունենալ նյարդային համակարգի զարգացման գործընթացների վրա:

4. Բացի այդ, ենթադրվում է, որ SHANK3 գենի գենետիկական առանձնահատկությունները, որոնք մասնակցում են սինապսային կառուցվածքի և նեյրոնային հաղորդակցության կարգավորմանը, կարող են հանդես գալ որպես նեյրոզարգացման խանգարումների գենետիկական նախատրամադրող գործոն:

Այսպիսով, ենթադրվում է, որ երկաթի փոխանակության խանգարումների, նյարդաբիոքիմիական մարկերների փոփոխությունների և գենետիկական գործոնների միջև առկա փոխկապակցվածությանն էլ ուսումնասիրությունը կանող է նպաստել վաղաժամ ծնված երեխաների մոտ նյարդային զարգացման խանգարումների վաղ ռիսկի գնահատմանը և դրանց վաղ ախտորոշման հնարավոր լաբորատոր մարկերների հայտնաբերմանը:

### 3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՏԵՄԱԿԸ

Կլինիկական և մոլեկուլային-գենետիկական համակցված հետազոտություն՝ հետազոտական, համեմատական և ենթախմբային վերլուծական դիզայնով, կիրառական նշանակությամբ:

Այս աշխատանքը մոլեկուլային գենետիկական վերլուծության տարրերով հեռանկարային կոհորտային կլինիկական լաբորատոր հետազոտություն է:

Ներկայիս ուսումնասիրությունը կատարվել է որպես հեռանկարային կոհորտային դիտողական ուսումնասիրություն, որը ներառում է կլինիկական գնահատում, նյութափոխանակության և միկրոտարրերի վիճակի ցուցանիշների կենսաքիմիական վերլուծություն, նեյրոկենսաքիմիական մարկերների (S100B) որոշում, ինչպես նաև SHANK3 գենի մոլեկուլային գենետիկական թեստավորում վաղաժամ ծնված նորածինների մոտ՝ դինամիկ դիտարկմամբ մինչև կյանքի 6-12 ամիսները:

Աշխատանքը իրականացվելու է հեռանկարային կլինիկական և կենսաքիմիական ուսումնասիրության ձևաչափով՝ վաղաժամ ծնված երեխաների խմբի ձևավորմամբ և հետագա լաբորատոր ցուցանիշների վերլուծությամբ և նյարդագարգացման գնահատմամբ:

Հետազոտությունը նախատեսում է վաղաժամ ծնված նորածինների խմբերի ձևավորում՝ երկաթի փոխանակության ցուցանիշների, նեյրոկենսաքիմիական S100B սպիտակուցի մակարդակի համալիր գնահատման, ինչպես նաև SHANK գենի տարբերակների վերլուծությամբ և վաղաժամ ծնված երեխաների դինամիկ դիտարկմամբ կյանքի առաջին տարվա ընթացքում:

#### **4. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՒ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ**

##### **4.1. ՀԵՏԱԶՈՏԱԿԱՆ ՆՅՈՒԹԸ.**

Ուսումնասիրությունը իրականացվելու է Մուրացան հիվանդանոցային համալիրում՝ նորածնային վերակենդանացման բաժանմունքում: Ուսումնասիրության օբյեկտը նորածնային շրջանում հոսպիտալացված վաղաժամ ծնված երեխաներն են (28-37 շաբաթական), երեխաների թիվը՝ 120 անհաս: Առանձնացվելու են վաղաժամ նորածինների երկու խումբ: Առաջին խումբում ներառվելու են երկաթի դեֆիցիտային անեմիայով վաղաժամ նորածիններ, իսկ երկրորդ խումբը՝ առանց անեմիայի: Որպես համեմատական ստուգիչ խումբ՝ 120 հասուն ծնված երեխա: Այսպիսով հետազոտական խմբերը հետևյալն են՝

- 120 անհաս, երկաթ-դեֆիցիտային անեմիայով
- 120 անհաս, առանց երկաթ-դեֆիցիտային անեմիայով
- 120 հասուն ծնված երեխա

Կենսանյութ՝ ամբողջական արյուն, շիճուկ: Հետազոտության ընթացքում նախատեսվում է արյան նմուշառման իրականացում երեք անգամ: Առաջին և երկրորդ արյան նմուշառումները կիրականացվեր կլինիկական ցուցումների շրջանակում՝ նորածնային վերակենդանացման բաժանմունքում երեխայի հետազոտության շրջանակներում: Երրորդ արյան նմուշառումը նախատեսվում է կատարել կյանքի առաջին տարվա ընթացքում իրականացվող սկրինինգային լաբորատոր հետազոտության շրջանակում:

##### **4.2. ՀԵՏԱԶՈՏԱԿԱՆ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ.**

Հեմոգլոբին՝ ֆոտոմետրիկ չափում, Xn 1000, Վիտամին B12՝ EGLIA չափում, COBAS 411, Լակտատ՝ կոլորիմետրիկ չափում, COBAS 311, Ֆերրիտին EGLIA չափում, COBAS 411, Ca կոլորիմետրիկ չափում, COBAS 311, Ca<sup>2+</sup> իոնսելեկտիվ կոլորիմետրիկ չափում, COBAS 311, 211, Տրանսֆերին՝ իմունոտուրբիդիմետրիկ չափում, COBAS 311, Տրանսֆերինի հազեցվածության հաշվարկ, CRP -իմունոտուրբոդիմետրիկ չափում, COBAS 311, Zn, Cu՝ իոնսելեկտիվ կոլորիմետրիկ չափում՝ COBAS 311, S100B՝ ELISA, SHANK3 գեն՝ MPLA:

*Հետազոտությունները կիրականացվեն հետևյալ հաստատություններում.*

- ԵՊԲՀ COBRAIN կենտրոն, համալսարանական համապատասխան լաբորատորիաներ՝ ներառյալ կլինիկական
- ԵՊԲՀ Մուրացան ՀՀ

#### 4.3. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՓՈԻԼԵՐԸ.

*Առաջին փուլը՝* ներոնշյալ բաղադրիչների ստուգումն է արյան մեջ (1-ից մինչև 5-րդ օրը):

1. Հեմոգլոբին
2. Ֆերիտին
3. TIBC և տրանսֆերինի հագեցվածության գործակից (վաղաժամ ծնված նորածինների մոտ, որոնց մոտ ենթադրվում է ֆերիտինի աճ բորբոքման պատճառով),
4. C-ռեակտիվ սպիտակուց
5. Լակտատ
6. Ca, Zn, Cu
7. Վիտամին B12
8. S100B

*Երկրորդ փուլը՝* երեխայի դուրս գրվելու պահին, բոլոր արյան անալիզները, բացառությամբ S100B-ի:

*Երրորդ փուլը՝* (կոռեկցված տարիք՝ 6-12 ամիս)

1. Հեմոգլոբին
2. Ֆերիտին
3. Լակտատ
4. Վիտամին B12
5. Zn, Cu, Ca
6. S100B
7. SHANK գեն.

*Չորրորդ փուլ՝* (կոռեկցված տարիք՝ 12-18 ամիս)

Երեխայի զարգացման գնահատում, մասնավորապես՝ երկաթ դեֆիցիտային անեմիա ունեցող երեխաների մոտ, ինչպես նաև S100B սպիտակուցի բարձրացում ունեցող երեխաների մոտ՝ Աուտիստիկ սպեկտրի խանգարման սկզբնական նշանները բացահայտելու համար :

#### 4.4 ԷԹԻԿԱԿԱՆ ՀԻՄՆԱՎՈՐՈՒՄ

- Տեղեկացված համաձայնություն
- Վաղաժամ ծնված երեխայի Գենետիկական ծնողի համաձայնություն
- Առանձին համաձայնություն WES հետազոտության համար
- Տվյալների անանունացում
- Էթիկայի հանձնաժողովի հաստատում
- Գենետիկական խորհրդատվություն SHANK3 գենի հայտնաբերման դեպքում:

#### 4.5 ՎԻՃԱԿԱԳՐԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ

- Տվյալների մաքրում և բացակա արժեքների գնահատում
- Բաշխվածության ստուգում (ShapiroWilk test )

#### Նկարագրական վիճակագրություն

Տվյալների նախնական վերլուծության փուլում կիրառվելու է նկարագրական վիճակագրություն, որի միջոցով գնահատվելու են ուսումնասիրվող ցուցանիշների հիմնական բնութագրերը:

Քանակական փոփոխությունները ներկայացվելու են միջին արժեքի և ստանդարտ շեղման տեսքով( $M \pm SD$ )կամ մեդիան(IQR)

Որակական տվյալները ներկայացվելու են հաճախականությունների և տոկոսների (%)ձևով:

**Խմբերի համեմատություն:**

Նորմալ բաշխման դեպքում խմբերի միջին արժեքների համեմատության համար կիրառվելու է Student-ի t-թեստը,իսկ ոչ նորմալ բաշխման դեպքում Mann- Whitney-ի U թեստը:

Մի քանի խմբերի համեմատության դեպքում կիրառվելու է ANOVA վերլուծության թեստ:

**Կոռելացիոն և ռեգրեսիոն վերլուծություն**

Ուսումնասիրվող փոփոխականների միջև փոխկապակցվածությունների գնահատման նպատակով իրականացվելու է կոռելավիոն վերլուծություն Pearson-ի կամ Spearman-ի կոռելացիոն գործակիցները:

Իրականացվելու է ռեգրեսիոն վերլուծություն, որի միջոցով գնահատվելու է ուսումնասիրվող գործոնների ազդեցությունը նեյրոգարգացման խանգարումների զարգացման հնարավոր ռիսկի վրա:

**Գենետիկական վերլուծություն**

SHANK 3 գենի ուսումնասիրություն և վերլուծություն հնարավոր գենետիկական գործոնների գնահատման նպատակով:

SHANK3 գենի համապատասխան հատվածների ամպլիֆիկացիան իրականացվելու է պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի(PCR) մեթոդով,ինչպես նաև նոր սերնդի սեքվենավորման տեխնոլոգիաների(NGS) կամ նաև ամբողջ էկզոմի սեքվենավորման մեթոդով(WES):Ստացված ամպլիկոնների հետագա վերլուծությունը իրականացվելու է մոլեկուլային -գենետիկական մեթոդների միջոցով:

**Բազմակի համեմատությունների ուղղում**

Բազմակի համեմատությունների ուղղման նպատակով կիրառվելու են համապատասխան վիճակագրական մոտեցումներ, մասնավորապես Bonferroni ուղղումը:

Որոշ դեպքերում կիրառվելու է նաև կեղծ հայտնաբերման մակարդակի վերահսկման մեթոդը (False Discovery Rate, FDR),որը հնարավորություն է տալիս պահպանել վիճակագրական վերլուծության հավասարակշռությունը:

**5. ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՀԱՄԱՊԱՏԱՄԻԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԹԵՄԱՅԻՆ**

5.1. Հետազոտությունը համապատասխանում է.

- ա. ԵՊԲՀ ՔՈԲՐԵՅՆ Կենտրոնի ենթակառուցվածքի պահպանում և զարգացում ծրագրի խնդիրներին
- բ. ԵՊԲՀ միջազգային համագործակցության ծրագրերին

5.2 Հայցորդի մասնաբաժինը, ինքնուրույն աշխատանքների նկարագրությունը:

Հայցորդը ինքնուրույն իրականացնելու է.

- Հիվանդների հավաքագրում և ֆենոտիպավորում
- Կլինիկական տվյալների բազայի ստեղծում
- Կենսանյութի հավաքում և նախնական մշակում
- Հետազոտությունների իրականացում,
- Վիճակագրական վերլուծության
- Ստացված արդյունքի մեկնաբանություն
- Գիտական հոդվածների նախապատրաստում

**6. ԿՐԹԱԿԱՆ ԾՐԱԳՐԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿԱՑՈՒՅՑ**

Կրեդիտային համակարգով դասընթացներ, քննություններ	Քանակ	Ժամանակահատված Աշուն/զարուն
--	-------	--------------------------------

1.	Ընդհանուր կրթական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2026 գարուն
2.	Մասնագիտական դասընթացներ	20 կրեդիտ	2026 աշուն
3.	Որակավորման քննություններ		2026, 2029

**7. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱՅՈՒՅՑ**

Ուսումնառության ժամանակաշրջանում անհրաժեշտ գործառույթներ		Ժամանակաշրջան
1.	Սկզբնաղբյուրների վերլուծություն	2026 - 2029
2.	Հետազոտության մեթոդների տիրապետում	2026 - 2027
3.	Ընթացիք ատեստավորում (1)	2026
4.	Հետազոտությունների նյութերի հավաքում	2026- 2028
5.	Ընթացիք ատեստավորում (2)	2027
6.	Գիտական հոդվածների հրատարակում	2027- 2029
7.	Ընթացիք ատեստավորում (3)	2028
8.	Մեփական հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա Web of Science շտեմարանի Thomson Reuters կազմակերպության ազդեցության գործակից ունեցող ամսագրում գիտական հոդված	2028-2029
9.	Աշխատանքի ձևակերպում	2029
10.	Ամփոփիչ ատեստավորում	2029
11.	Զեկույցների ներկայացում	2027, 2028, 2029
12.	Գործուղումներ	2026, 2027, 2029
13.	Աշխատանքի նախնական փորձաքննություն	2029 մայիս
14.	Ատենախոսության պաշտպանություն	2029 նոյեմբեր

**8. ԹԵՄԱՅԻ ՇՐՋԱՆԱԿՆԵՐՈՒՄ ԱՌԿԱ ՀՐԱՏԱՐԱԿՈՒՄՆԵՐ, ԳԻՏԱԿԱՆ ԶԵԿՈՒՑՈՒՄՆԵՐ**

1. Որպես համահեղինակ՝ Web of Science շտեմարանում ընդգրկված և ազդեցության գործակից ունեցող ամսագրերում տպագրվել են չորս գիտական հոդվածներ, որոնցից 3-ը աուտիզմի սպեկտրի խանգարումներին առնչվող, սակայն դրանք անմիջականորեն չեն վերաբերում ներկայացվող հետազոտության թեմային, իսկ մեկը՝ ակնարկային հոդված է թեմայի շրջանակներում: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38811666/>; 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40330750/>; 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41597043/>. 4. Iron Dysregulation in the Central Nervous System: Implications for Autism Spectrum Disorder, *Biometals*, SpringerNature, accepted for publication.

**9. ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՆ ՑԱՆԿ**

1. German K.R., Juul S.E. Iron and neurodevelopment in preterm infants. *Nutrients* , 2021
2. Rao R., Georgieff M.K. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine*, 2021
3. McCarthy E.K.et al. Impact of maternal iron deficiency in early pregnancy on neonatal iron status and neurodevelopment. *Journal of Nutrition*, 2026
4. Zhao Z.et al Effects of prenatal iron deficiency on neurological development in offspring. *Frontiers in Nutrition*,2025
5. Wang X. et al Iron status and risk of iron disorders in neonates: recent advances. *Nutritional Research Reviews*, 2025
6. Lozoff B. Early iron deficiency and neurodevelopmental outcomes. *Pediatrics*, 2022
7. Georgieff M.K. Iron deficiency in the developing brain. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2023
8. Shen Y.et al. Association of essential metals with neurodevelopment in children. *Pediatric Research*, 2024
9. Hare D.J.et al. Iron metabolism and brain disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*

10. Beard J.L. Iron biology and brain development
11. Cusick S.E., Georgieff M.K. The role of micronutrients in brain development. *Lancet Neurology*
12. Johnson S., Marlow N. Developmental outcomes following preterm birth. *The Lancet*. 2021.
13. Jiang Y.H., Ehlers M.D. Modeling autism with SHANK3 mutations. *Neuron*, 2023
14. Agrawal S. et al. Preterm birth and risk of autism spectrum disorder. *JAMA Pediatrics*, 2023
15. Lavery C. et al. Neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Lancet Child and Adolescent Health*, 2022
16. Leblond C.S. et al. Meta-analysis of autism genes including SHANK 3. *Nature Communications*, 2022
17. Isgro M.A. et al. Neuron-specific enolase as biomarker of neuronal damage. *Clinical Biochemistry* 2021
18. Michetti F. et al. S100B protein in neurological disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022
19. Uchino S. Waga C. Novel Therapeutic Approach for Autism Spectrum Disorder: Focus on SHANK3 *National Institutes of Health*
20. Metallinou D. S100B as a biomarker of brain injury in premature neonates *Science Direct*
21. Massaro A.N., et al. Biomarkers S100B and NSE predict outcomes in hypothermia treated encephalopathic newborns *PLoS* 2014
22. Sierakowska A. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker for Selected Neurological and Psychiatric Disorders- A Systematic Review *Medicina Kaunas* 2025

Գիտական ղեկավար՝

\_\_\_\_\_

ստորագրություն

Հայցարդ՝

\_\_\_\_\_

ստորագրություն

հեռախոս աշխ., տուն, բջջ.: +37493733070  
e-mail: tamara.avetisyan.1970@gmail.com