

რატომ ინარჩუნებს ზოგიერთი ადამიანი კოგნიტიურ ფუნქციას ალცჰაიმერის დაავადებისთვის დამახასიათებელი პათოლოგიური ცვლილებების მიუხედავად?

ორიგინალი პუბლიკაცია: Lu A, Chen WT, Dalby M, et al. Human microglial transitions at the A β -tau inflection point associate with divergent pathways to dementia and resilience. *Nature Medicine*. 2026;32:2047–2059. doi:10.1038/s41591-026-04393-8.

ათწლეულების მანძილზე ალცჰაიმერის დაავადების კვლევა ძირითადად ორი დამახასიათებელი პათოლოგიური პროცესის ირგვლივ იყო კონცენტრირებული, კერძოდ - თავის ტვინში ამილოიდ- β -ის დაგროვებასა და ტაუ-ცილის პათოლოგიურ ცვლილებებზე. თუმცა მნიშვნელოვანი კითხვა დღემდე პასუხაუცემელია: რატომ უვითარდება ზოგიერთ ადამიანს ალცჰაიმერის დაავადებისთვის დამახასიათებელი მნიშვნელოვანი პათოლოგიური ცვლილებები, მაშინ როდესაც კოგნიტიური ფუნქცია შედარებით შენარჩუნებული აქვს?

2026 წელს ჟურნალ *Nature Medicine*-ში გამოქვეყნებული კვლევა ამ პარადოქსის ახლებურ ახსნას გვთავაზობს. ავტორებმა შეისწავლეს არა მხოლოდ ამილოიდისა და ტაუს დაგროვება, არამედ ისიც, თუ როგორ რეაგირებენ თავის ტვინის უჯრედები, განსაკუთრებით მიკროგლია, პათოლოგიური პროცესის პროგრესირებისას.

ეშლი ლუმ, უეი-ტინგ ჩენმა და კოლეგებმა გააანალიზეს დეტალურად დამახასიათებელი ხანდაზმული ადამიანების სიკვდილის შემდგომ აღებული თავის ტვინის ქსოვილები. კვლევაში მონაწილეობდა 80 წელს გადაცილებული 24 ადამიანი, რომლებიც დაყოფილი იყვნენ დემენციის მქონე პირებად, გამოხატული ამილოიდური პათოლოგიის მიუხედავად შენარჩუნებული კოგნიტიური ფუნქციის მქონე პირებად და კოგნიტიურად ჯანმრთელ საკონტროლო ჯგუფად. დამატებით შეისწავლეს 100 წელს გადაცილებული 20 ადამიანისგან შემდგარი ჯგუფი, რამაც მკვლევრებს განსაკუთრებულად ხანდაზმულ ასაკში კოგნიტიური მდგრადობის შესაძლო მექანიზმების შეფასების შესაძლებლობა მისცა.

სივრცითი ტრანსკრიპტომიკის, ერთბირთვიანი RNA-სეკვენირებისა და ქსოვილში მოლეკულური ანალიზის გამოყენებით მკვლევრებმა შეაფასეს გენების აქტივობის ცვლილებები და მათი კავშირი ამილოიდ- β -სა და ფოსფორილირებული ტაუს პათოლოგიასთან.

ამილოიდთან ასოცირებული ანთებიდან ტაუსთან დაკავშირებულ ნეიროდეგენერაციამდე

მკვლევრებმა გამოყვეს ქსოვილის ექვსი მდგომარეობა, რომლებიც პათოლოგიური პროცესის სხვადასხვა ეტაპს ასახავდა. კვლევის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი აღმოჩენა იყო მკვეთრი გარდამავალი ეტაპი ამილოიდთან დაკავშირებული ანთებითი რეაქციებით დომინირებულ ქსოვილსა და ტაუსთან ასოცირებული უჯრედული ცვლილებებისა და ნეიროდეგენერაციის ნიშნების მქონე ქსოვილს შორის. ამ პროცესის მიმდინარეობისას იცვლებოდა მიკროგლიაც.

ადრეულ ეტაპებზე აღინიშნებოდა ამილოიდურ ფოლაქებთან დაკავშირებული მიკროგლიური რეაქცია, რომელშიც მონაწილეობდა კომპლემენტის სისტემასთან და TREM2-სასიგნალო გზასთან დაკავშირებული მოლეკულური გზები. ავტორებმა ეს ცვლილებები ფოლაქებით ინდუცირებულ ადრეულ გენურ პროგრამებად დაახასიათეს. მოგვიანებით კი უფრო გამოხატული ხდებოდა მიკროგლიის განსხვავებული ფენოტიპი, რომელიც განსაკუთრებით ანტიგენის წარდგენასა და იმუნური აქტივაციის პროცესებში მონაწილე გენებით ხასიათდებოდა. მსგავსი ცვლილებები გამოვლინდა იმ უბნებში, სადაც ამილოიდური და ფოსფორილირებული ტაუს პათოლოგია თანაარსებობდა. ავტორებმა ამ გარდამავალ ეტაპს ამილოიდ-β-ტაუს გარდატეხის წერტილი უწოდეს.

მხოლოდ ამილოიდის არსებობა დემენციას არ განსაზღვრავდა

კვლევის ერთ-ერთი ყველაზე საინტერესო აღმოჩენა იყო ის, რომ მნიშვნელოვანი ამილოიდური პათოლოგია მხოლოდ დემენციის მქონე ადამიანებში არ გვხვდებოდა. ამილოიდ-β-ის საკმაოდ მაღალი დაგროვება აღენიშნებოდა კოგნიტიური ფუნქციის შენარჩუნების მქონე როგორც 80 წელს გადაცილებულ, ისე 100 წელს გადაცილებულ ზოგიერთ მონაწილესაც. ამის საპირისპიროდ, ფოსფორილირებული ტაუს ფართოდ გავრცელებული პათოლოგია გაცილებით მეტად იყო დაკავშირებული დემენციის არსებობასთან. თუმცა ეს შედეგები არ ნიშნავს, რომ ამილოიდ-β ალცჰაიმერის და-

ავადების განვითარებაში უმნიშვნელოა, ან რომ დემენციას მხოლოდ ტაუ იწვევს. კვლევა უფრო რთულ მოდელზე მიუთითებს.

ამილოიდ-β-ის ხანგრძლივმა არსებობამ შესაძლოა გამოიწვიოს, ან შეინარჩუნოს უჯრედული და ანთებითი რეაქციები, რომლებიც შემდგომში ტაუს პათოლოგიის განვითარებისათვის ხელსაყრელ გარემოს ქმნის. გადავა თუ არა თავის ტვინი ამ

გარდამავალ ეტაპზე, შესაძლოა ნაწილობრივ დამოკიდებული იყოს იმაზე, თუ როგორ რეაგირებენ მიკროგლია და სხვა უჯრედები პათოლოგიურ გარემოზე. სხვა სიტყვებით, მნიშვნელოვანია არა მხოლოდ თავის ტვინში პათოლოგიური ცილების არსებობა, არამედ ისიც, თუ როგორ რეაგირებს ორგანიზმი მათ დაგროვებაზე.

კოგნიტიური მდგრადობის ორი შესაძლო გზა

განსაკუთრებით საინტერესო აღმოჩნდა 100 წელს გადაცილებული მონაწილეების ანალიზი. 80 წელს გადაცილებულ კოგნიტურ ფუნქცია შენარჩუნებული პირებში, როგორც წესი, შეინიშნებოდა ამილოიდზე ადრეული მიკროგლიური რეაქცია, თუმცა ისინი თითქოს არ გადადიოდნენ მოგვიანებით განვითარებულ მიკროგლიურ მდგომარეობაში, რომელიც ანტიგენის წარდგენასა და გამოხატულ ტაუ-პათოლოგიასთან იყო დაკავშირებული.

100 წელს გადაცილებულ ადამიანებში კი განსხვავებული სურათი გამოვლინდა: ზოგიერთ მათგანში მოგვიანებითი მიკროგლიური პროგრამა არსებობდა, თუმცა ამას თან არ ახლდა ტაუს ფართოდ გავრცელებული დაგროვება. ეს გარემოება მნიშვნელოვანია, რადგან მიუთითებს, რომ მოგვიანებითი მიკროგლიური მდგომარეობა თავისთავად აუცილებლად საზიანო არ არის. მისი გავლენა შესაძლოა დამოკიდებული იყოს უჯრედულ გარემოსა და ტაუ-პათოლოგიასთან ურთიერთქმედებაზე.

შესაბამისად, ავტორები ვარაუდობენ, რომ კოგნიტიური მდგრადობა შესაძლოა ერთზე მეტი მექანიზმით ჩამოყალიბდეს: ერთი მხრივ, მოგვიანებით ანთებით მდგომარეობაში გადასვლის შეფერხებით, ხოლო მეორე მხრივ – იმუნური რეაქციის ტაუს შემდგომი დაგროვებისგან განცალკევებით.

რატომ არის ეს აღმოჩენა მნიშვნელოვანი?

კვლევის შედეგები კიდევ უფრო ამყარებს მოსაზრებას, რომ ალცჰაიმერის დაავადება ყოველთვის ვერ აიხსნება მარტივი, ხაზოვანი მოდელით, რომლის მიხედვითაც ამილოიდის რაოდენობის მატება პირდაპირპროპორციულია კოგნიტიური ფუნქციის თანდათანობით გაუარესებასთან. პირიქით, დაავადების პროგრესირებისას შესაძლოა არსებობდეს კრიტიკული ბიოლოგიური გარდამავალი ეტაპები.

თუ მომავალი კვლევები ამ შედეგებს დაადასტურებს, ამილოიდისა და ტაუს ურთიერთქმედების ზონაში მიკროგლიის ქცევის შესწავლა და შესაძლო მოდიფიცირება შესაძლოა ახალი თერაპიული მიდგომების მნიშვნელოვანი მიმართულება გახდეს. ამგვარად, სამომავლო სტრატეგიები შესაძლოა ორიენტირებული იყოს არა მხოლოდ ერთი კონკრეტული პათოლოგიური ცილის მოცილებაზე, არამედ იმაზეც, თუ როგორ რეაგირებს თავის ტვინი ამ პათოგენის დაგროვებაზე. თუმცა შედეგების

ინტერპრეტაციისას მოგვეთხოვება სიფრთხილე. კვლევა ძირითადად ეფუძნებოდა ადამიანის სიკვდილის შემდგომ აღებული თავის ტვინის ქსოვილის მოლეკულურ და

პათოლოგიურ ანალიზს და ვერ ამტკიცებს, რომ გამოვლენილი მიკროგლიური ცვლილებები უშუალოდ იწვევს, ან აფერხებს დემენციის განვითარებას. კვლევა ასევე არ გვთავაზობს ალცჰაიმერის დაავადების მკურნალობის ახალ, უკვე დადასტურებულ მეთოდს.

მისი მთავარი მნიშვნელობა სხვა რამეში მდგომარეობს: კვლევა გვთავაზობს ერთ-ერთ შესაძლო ბიოლოგიურ ახსნას ალცჰაიმერის დაავადების კვლევის ერთ-ერთი ყველაზე საინტერესო ფენომენისთვის - რატომ შეიძლება თავის ტვინში მნიშვნელოვანი პათოლოგიური ცვლილებები ერთ ადამიანში დემენციასთან იყოს დაკავშირებული, მაშინ როდესაც მეორეში კოგნიტიური ფუნქცია კვლავ შენარჩუნებულია.

(აღნიშნული მასალა წარმოადგენს ორიგინალი სამეცნიერო პუბლიკაციის შემოკლებულ ქართულენოვან მიმოხილვას და არ წარმოადგენს სტატიის სრულ თარგმანს.)