

<https://doi.org/10.56936/18291775-2024.38-7>

ՀՏԴ՝ 616.893_053.8

ՄԻԿՐՈԳԼԻԱՅԻ ԵՎ ՈՍԿՐԱԾՈՒԾԻՑ ՍԵՐՎԱԾ ՄՈՆՈՑԻՏՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ԱԼՑՅԵՅՄԵՐԻ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ՊԱԹՈԳԵՆԵԶՈՒՄ

Գալստյան Ս.Ա.

ԵՊԲՀ, Նեյրոգիտության լաբորատորիա, ախտաֆիզիոլոգիայի ամբիոն

Ստացված է՝ 27.09.2024թ., գրախոսված է՝ 18.10.2024թ., ընդունված է՝ 31.10.2024թ.:

Բանալի բառեր՝ Ալցհեյմերի հիվանդություն, միկրոգլիա, ոսկրածուծ, նեյրոբորբոքում, ոսկրածուծից սերված մոնոցիտներ:

Ալցհեյմերի հիվանդությունը (ԱՀ) դեմենցիայի ամենատարածված տեսակն է և դրսևորվում է դրվագային հիշողության և ճանաչողական գործառնությունների հարաճող կորստով՝ հանգեցնելով լեզվային և տեսողատարածական ունակությունների դեֆիցիտի, որոնք հաճախ ուղեկցվում են տարբեր վարքային խանգարումներով, ինչպիսիք են ապաթիան, ագրեսիվությունը և դեպրեսիան [14]: Համաձայն Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության տվյալների՝ ամբողջ աշխարհում ներկայումս շուրջ 50 միլիոն մարդ ունի դեմենցիա, որոնց մեծամասնությունը տառապում է հենց ԱՀ-ից: Ըստ համաճարակաբանական հետազոտությունների՝ մինչև 2050 թվականն ակնկալվում է այս քանակի եռապատկում պայմանավորված ժողովրդագրական տեղաշարժերով [7]:

Այսօրվա ամիլոիդ-β վահանիկների արտաբազային և ֆոսֆորիլացված տաու սպիտակուցի նեյրոֆիբրիլային կծիկների ներքային կուտակումը ԱՀ-ի առանցքային նշաններից է [24]:

20-րդ դարի սկզբին առաջին անգամ նկարագրվելով բժիշկ Ալոիս Ալցհեյմերի կողմից՝ իր հայտնաբերման պահից ի վեր ԱՀ-ն հանելուկային անոմալիայից վերածվել է բարդ տառապանքի՝ անջնջելի հետք թողնելով միլիոնավոր մարդկանց կյանքում: Բնութագրվելով ճանաչողական անկման հարաճող առաջընթացով՝ ԱՀ-ն դրսևորվում է որպես հիշողության, բանականության և անհատականության խորը խանգարում: Այս հիվանդությունը խանգարում է ոչ միայն լոկալ ֆիզիոլոգիան, այլ նաև մարդու երկրորդ և նրա ինքնությունը: Չնայած իրականացված և իրականացվող բազմաթիվ հետազոտություններին՝

ներկայումս չկա այս հիվանդության արդյունավետ բուժման միջոց, որի պատճառներից է նաև ԱՀ-ի զարգացման և ընթացքի մեխանիզմների ամբողջական իմացության պակասը: ԱՀ-ի հիմնական ախտաբանական առանցքային նշաններն են անլուծելի ամիլոիդ-β-ի արտաբազային վահանիկները, ֆոսֆորիլացված տաու սպիտակուցից կազմված ներքային նեյրոֆիբրիլային կծիկները, սինապսային և նեյրոնային կորուստը, որոնք ուղեկցվում են ուղեղանոթային ամիլոիդոզով, նեյրոբորբոքմամբ և սինապտիկ փոփոխություններով [14, 24]: ԱՀ-ի զարգացման հիմնական վարկածները տարիներ շարունակ եղել են ամիլոիդային և ագրեսիվացված տաու սպիտակուցների վարկածները [10], սակայն առկա, թե՛ հիմնարար և թե՛ կլինիկական բազմաթիվ ապացույցները հիմք են տալիս ենթադրելու, որ այս վարկածներից որևէ մեկը ինքնուրույն և ամբողջովին չի բացատրում ԱՀ-ի ախտածագումը՝ հիմք տալով ենթադրելու, որ առկա են նաև այլ ախտաբանական գործընթացներ:

ԱՀ-ի պաթոգենեզում երկար ժամանակ համարվելով լոկալ երկրորդային դեր ունեցող, նեյրոբորբոքումն այժմ գլխավոր դերակատարներից մեկն է, որի մասին են վկայում բազմաթիվ հետազոտություններից ստացված տվյալները [4, 13, 26]: Նեյրոբորբոքումը կենտրոնական նյարդային համակարգում (ԿՆՀ) առկա բորբոքային գործընթացն է, որի պատճառ կարող են լինել ներծին և արտածին վնասող տարբեր գործոններ: Նեյրոբորբոքումը բնորոշվում է բնածին իմունային համակարգի բաղադրիչների, միկրոգլիայի և աստրոցիտների ակտիվացմամբ, որն ուղեկցվում է բորբոքային միջնորդանյութերի՝ ցիտոկինների (IL-1β, IL-6, IL-18), քեմոկինների (CCL1, CCL5, CXCL1), փոքր մոլեկուլային տարբեր մեծենցերների արտադրությամբ և ձերբազատմամբ [4]: Միկրոգլիան՝ ԿՆՀ-ի իմունային պաշտպանության առաջին գիծը, նեյրոբորբոքման կարևոր դերակատարն է: Բազմաթիվ դիակային ուսումնասիրություններ սուր և քրոնիկական տարբեր նեյրոախտաբանական հիվանդություններ ունեցող մարդկանց շրջանում ցույց են տվել քրոնիկորեն ակտիվացած միկրոգլիայի առկայություն [15, 18, 23]: Երկար

* ՆԱՄԱԿԱԳՐՈՒԹՅԱՆ ՀԱՍՏԵ

Ս.Ա. Գալստյան

ԵՊԲՀ, Նեյրոգիտության լաբորատորիա, ախտաֆիզիոլոգիայի ամբիոն

Հասցե՝ ՀՀ, Երևան, 0025, Կոյունի 2

Էլ. փոստ՝ galstiansona@gmail.com

Հեռ.՝ (+374) 91 47 29 72

Ժամանակ ընդունված էր այն գաղափարը, որ կյանքի ընթացքում դրանց թվաքանակը կայուն է պահվում խիստ վերահսկվող տարբերակման և ապոպտոզի գործընթացների շնորհիվ՝ առանց ծայրամասային նախորդ-բջիջների մասնակցության, սակայն այժմ գերակշռում է այն տեսակետը, որ որոշ ախտաբանական իրավիճակներում, դիտվում է ծայրամասային մոնոցիտների ներսփռում ուղեղի պարենխիմալ մեջ [1]: Որոշ հետազոտություններ արձանագրել են, որ մոնոցիտների՝ այդ թվում նաև ոսկրածուծից սերված մոնոցիտների գաղթ դիտվել է նաև ԱՅ-ի ժամանակ [16, 21]:

Նպատակը

Սույն ակնարկում քննարկվում է ակտիվացած միկրոգլիայի և ոսկրածուծից սերված մոնոցիտների հավանական դերը ԱՅ-ի պաթոգենեզում:

Միկրոգլիա

Միկրոգլիան ԿԼՅ-ի հիմնական իմունային բջիջներն են, որոնք էքսպրեսում են մի շարք մակրոֆագ-հատուկ ցուցիչներ, ինչպիսիք են CD11b-ն, CD14-ը և EMR1-ը [2]: Վաղ սաղմնային զարգացման ընթացքում առաջանալով դեղնուցապարկից՝ արյունատուղեղային պատենշի լիարժեք ձևավորումից շատ առաջ՝ հղիության մոտավորապես 4-5 շաբաթների ընթացքում գաղթում են դեպի ուղեղ: ԿԼՅ-ում գաղութներ ստեղծելուց հետո դրանք պահպանում են իրենց պոպուլյացիան ինքնանորոգման ճանապարհով՝ կազմելով մարդու և մկների ուղեղի բջջային կազմի 0,5–16%-ը և 5–12%-ը համապատասխանաբար՝ պայմանավորված անատոմիական շրջանով [22]: Հայտնվելով գլխուղեղում և դառնալով գլխուղեղի ռեզիդենտ բջիջներ՝ դրանք մասնակցում են մի շարք կարևոր գործառնությունների, ինչպիսիք են իմունային հսկողությունը և պաշտպանությունը, սինապսների «ետումը», որն ավելորդ սինապսների ընտրողական հեռացումն է, բորբոքման կանոնավորումը, նեյրոգենեզը, սինապսային պլաստիկությունը և այլն: Որպես վնասման և բորբոքման ընկալիչներ համապատասխան ազդակի առկայության դեպքում միկրոգլիան կարող է ակտիվանալ՝ մի ֆենոտիպից կամ գործառնության վիճակից անցում կատարելով մեկ այլ ֆենոտիպի [2]:

Վնասող ազդակին ի պատասխան՝ ակտիվացած միկրոգլիան ընդունված է բաժանել 2 հիմնական ֆենոտիպերի՝ դասական կերպով ակտիվացած M1 ֆենոտիպի և այլընտրանքային կերպով ակտիվացած M2 ֆենոտիպի [27]: Այս գործառնության վի-

ճակները իրարից տարբերվում են խթանիչ ազդակի, էքսպրեսած ֆենոտիպային ցուցիչների և ձերբագատվող միջնորդանյութերի բնույթով: M1 ֆենոտիպն ակտիվանում է այնպիսի ազդանշաններով, ինչպիսիք են լիպոպոլիսախարիդը, IFN- γ -ն և վնասում-ասոցացված մոլեկուլային պատերնները (DAMP-երը): Ակտիվանալով՝ դրանք ձերբագատում են պրոբորբոքային ցիտոկիններ և թթվածնի ակտիվ ռադիկալներ՝ պայթարելու վարակի դեմ: Իսկ M2 ֆենոտիպը կապված է բորբոքման ավարտի և հյուսվածքների վերանորոգման հետ: Այս ֆենոտիպն ակտիվանում է IL-4, IL-10 և TGF- β ազդանշաններով և խթանում է նեյրոպաշտպանությունը, հյուսվածքների վերակառուցումը և քայքայված մասնիկների հեռացումը՝ կանխելով և սահմանափակելով նեյրոնների հետագա վնասումը: M2 ֆենոտիպն ունի մի քանի ենթատեսակից, որոնք պայմանավորում են միկրոգլիալ այս ֆենոտիպի արձագանքման բազմատիպությունը: Օրինակ՝ M2a ֆենոտիպը, որն առաջանում է IL-4-ի ազդեցությամբ, բնութագրվում է ուժեղացված ֆագոսոմ-լիզոսոմային գործառնությամբ, որը հեշտացնում է A β -ի քայքայումը, մինչդեռ M2c ֆենոտիպը ներգրավված է հյուսվածքների վերականգնման մեջ [6, 20, 23]:

Դասական M1/M2 ֆենոտիպից զատ ոչ ակտիվ միկրոգլիան, ակտիվանալով, կարող է վերածվել նաև հիվանդություն-հատուկ հետևյալ ֆենոտիպերի, որոնցից առավել հաճախադեպ են՝

◆ **Հիվանդություն-կապակցված միկրոգլիան.**

Հիվանդություն-կապակցված միկրոգլիան հայտնաբերվում է նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների դեպքում: Սովորաբար այս միկրոգլիալ բջիջները ընդգրկված են թունավոր սպիտակուցային ագրեգատների հեռացման և նեյրոդեգեներացիայի սահմանափակման գործընթացում, սակայն դրանց քրոնիկական ակտիվացումը կարող է հանգեցնել բորբոքման պահպանմանը՝ նպաստելով հիվանդության զարգացմանը և հարածմանը [3]:

◆ **Ուռուցք-կապակցված միկրոգլիան.**

Գլխուղեղի և ուղեղի այլ ուռուցքների դեպքում միկրոգլիան կարող են ընդունել ուռուցքը խթանող ֆենոտիպ՝ խթանելով անգիոգենեզը և ուռուցքի ինվազիան, ճնշելով հակաուռուցքային իմունային պատասխանը և վերափոխելով ուռուցքի միկրոմիջավայրը [17]:

Զափավոր ակտիվացված վիճակում միկրոգլիան ցուցաբերում է դինամիկ հավասարակշռություն M1 և M2 ֆենոտիպերի միջև՝ դրանց հնարավորություն տալով արագ արձագանքելու վնասող ազդակին: Սա-

կայն որոշակի ազդակներին ի պատասխան M1/M2 հարաբերակցությունը շեղվում է դեպի M1-ի կողմը, որը երկարաժամկետ կտրվածքով հանգեցնում է նեյրոնային վնասման [21]: Վնասված նեյրոնները ձերբազատում են թունավոր նյութեր, ինչպիսին է Aβ-ն, որոնք ակտիվացնում են միկրոգլիան՝ դրա բևեռայնությունը փոխելով M1 ֆենոտիպի [20]: Երկարաժամկետ ակտիվացած M1 միկրոգլիան հանգեցնում է ավելցուկային նեյրոբորբոքման զարգացման և դրա հետևանքով նեյրոնների մահվան՝ դառնալով ուղեղային հյուսվածքի ապաճի պատճառ [2]:

Միկրոգլիան և Ալցհեյմերի հիվանդությունը

Լիագենում ուսումնասիրություններում բացահայտվել են ԱՅ-ի պաթոգենեզում միկրոգլիայի զգալի դերը: Միկրոգլիալ որոշ գեներ, ինչպիսիք են TREM2-ը, CD33-ը, MS4A6-ը, և ABCA7-ը, ԱՅ-ի զարգացման ռիսկի գործոններ են և ունեն զգալի ազդեցություն միկրոգլիայի գործառնությունների վրա: Օրինակ՝ TREM2-ի (միկրոգլիալ ընկալիչ, որը կանոնավորում է միկրոգլիալ բջջի տարբերակումը, ակտիվացումը, ապրելիությունը և ֆագոցիտոզային ակտիվությունը) մուտացիաները կարևոր են հատկապես ԱՅ-ի դեպքում միկրոգլիալ պատասխանի մոդուլացման մեջ: Այս ընկալիչի բարձր էքսպրեսիա հայտնաբերվել է ԱՅ-ից տառապող հիվանդների միկրոգլիայում, ինչպես նաև ԱՅ-ի մոդել տրանսգենային մկների դեպքում [23]:

Ուշագրավ է այն հանգամանքը, որ ԱՅ-ի վաղ փուլերում միկրոգլիան իրականացնում է պաշտպանիչ գործառնություններ՝ ամփոփող β-ի վահանիկների հեռացումը, տաու սպիտակուցի գերֆոսֆորիլացման ընկճումը և նեյրոտրոֆինների (նեյրոնների աճի, տարբերակման և ապրելիության համար անհրաժեշտ սպիտակուցներ) սինթեզը, սակայն ԱՅ-ի զարգացմանը զուգընթաց, միկրոգլիայի պաշտպանիչ դերը վերածվում է նեյրոտրոֆիկ դերի՝ հանգեցնելով ախտաբանական փոփոխությունների խորացմանը: Միկրոգլիայի երկարատև ակտիվացումը պայմանավորված է նեյրոբորբոքման ուժեղացմամբ և նեյրոնային վնասմամբ, որոնք էլ իրենց հերթին նպաստում են նեյրոդեգեներացիայի հարաճմանը [13, 23, 25]:

Ամփոփող-β-ի նյութափոխանակության համատեքստում միկրոգլիան ունի առանցքային դեր ինչպես դրա հեռացման, այնպես էլ կանոնավորման գործընթացում: Միկրոգլիալ ընկալիչներ TREM2-ը, CD36-ը և RAGE-ը խթանում են Aβ-ի ֆագոցիտոզը և դեգրադացիան: Սակայն Aβ-ի կողմից այս ընկալիչների շարունակական դրդումն ուժեղացնում է արդեն իսկ մահացած պրոբորբոքային պատասխանը՝ հանգեցնելով

թթվածնի և ազոտի ռեակտիվ ձևերի սինթեզի: Ժամանակի ընթացքում քրոնիկական բորբոքումն ընկճում է միկրոգլիայի՝ Aβ-ի հեռացման ունակությունը՝ հանգեցնելով վահանիկների կուտակման աճին [23, 27]:

Տաու սպիտակուցի փոխանակության մեջ ևս միկրոգլիան ունի երկդիմի դեր: Չնայած միկրոգլիան ֆագոցիտոզի միջոցով մասնակցում է տաուի հեռացմանը, այն կարող է նաև էքզոսոմներից այս սպիտակուցների ձերբազատման միջոցով խթանել տաուի կուտակումը: Միկրոգլիայի կողմից տաուի կլանումը ակտիվացնում է NLRP3 ինֆլամասոմը՝ խթանելով նեյրոֆիբրիլային կծիկների ձևավորումը: M1 միկրոգլիայի կողմից պրոբորբոքային ցիտոկինների ձերբազատումը իր հերթին ևս տաուի ֆոսֆորիլացման խթան է: Ծեր միկրոգլիայի խաթարված պրոտեոսոմալ և աուտոֆագիկ դեգրադացիան ևս հանգեցնում է տաուի ագրեգատների հեռացման խաթարմանը և այդ ագրեգատների կուտակմանը [29]:

Եվ *in vitro*, և՛ *in vivo* ուսումնասիրություններում ցույց են տրվել, որ M2 ֆենոտիպը թեթևացնում է նեյրոբորբոքումը, M1 միջնորդավորված նեյրոտրոֆիկությունը և ԱՅ-ի ընթացքը: Խիմենեսի և համահեղինակների կողմից իրականացված ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ PS1xAPP տրանսգենային մկների դեպքում դրանց կյանքի 6-րդ ամսում գերակշռում է M2 ֆենոտիպը, որը գերազանցապես կուտակված է ամփոփողային վահանիկի հարակից հատվածներում, մինչդեռ 18-րդ ամսում գերակշռում է M1 ֆենոտիպը, որն ուղեղում առավել տարածուն տեղակայում ունի [9]:

Ֆանի և համահեղինակների կողմից իրականացված ուսումնասիրության ժամանակ հայտնաբերվեց, որ ԱՅ-ի դեպքում դիտվում է միկրոգլիայի ակտիվացման երկու գազաթնակետ. վաղ գազաթնակետը լինում է ԱՅ-ի վաղ փուլում, որում այն փորձում է իրականացնել նեյրոպաշտպանիչ դեր, իսկ ուշ գազաթնակետն արձանագրվում է ԱՅ-ի առավել ուշ փուլում, որի ժամանակ միկրոգլիան հանգեցնում է նեյրոբորբոքմանը և նեյրոնային վնասմանը [5]: Այս երկակիությունը վկայում է ԱՅ-ի պաթոգենեզում միկրոգլիայի ունեցած բարդ դերի մասին և հիմք դառնում ենթադրելու, որ ԱՅ-ի վաղ փուլերում գերակշռում է միկրոգլիալ M2 ֆենոտիպը, որը, ցուցաբերելով է հակաբորբոքային և պաշտպանիչ դեր, հիվանդության ուշ փուլերում վերածվում է պրոբորբոքային և նեյրոտրոֆիկ M1 ֆենոտիպի:

Ոսկրածուծից սերված մոնոցիտների հավանական դերը ԱՅ-ի պաթոգենեզում

ԱՅ-ի բարդ պաթոգենեզում անմասն չեն նաև ծայրամասային իմունային բջիջները: Նախկինում ընդունված էր այն գաղափարը, որ արյուն-ուղեղային պատնեշի (ԱՌԴ) առկայությունը կանխում է ծայրամասից դեպի գլխուղեղի նոր իմունային բջիջների գաղթը, և ԿԼՅ-ում իմունային պատասխանը իրականացվում է ինքնուրույն՝ հիմնվելով հիմնականում վաղ էմբրիոնալ տարիքում այստեղ գաղթած միկրոգլիայի վրա [1]: Վերջին տարիներին իրականացված մի շարք հետազոտություններից ստացված արդյունքները սակայն կասկածի տակ են դնում այս գաղափարի միանշանակությունը և փաստում, որ ԿԼՅ-ն իմունային պատասխանի գործընթացում չի հիմնվում լոկալ միկրոգլիայի վրա: Որոշակի ախտաբանական իրավիճակներում փոխվում է ԱՌԴ-ի թափանցելիությունը, որը հանգեցնում է ծայրամասային իմունային բջիջների դեպի գլխուղեղ թափանցման [18]: Ուղեղային հյուսվածք ներթափանցելուց և ներսփռվելուց հետո մոնոցիտները կարող են տարբերվել ակտիվացված մակրոֆագների, որոնք ներգրավված են տարբեր բորբոքային միջնորդանյութերի՝ ինչպիսիք են IL-1β-ն և ՈՒԼԳ-α-ն արտադրության և թունավոր տարրերի, այդ թվում՝ ԱՅ-ի ֆագոցիտոզի մեջ: Ուշագրավ է, որ մոնոցիտներից սերված այս մակրոֆագերը, ի տարբերություն արդեն իսկ վնասված միկրոգլիայի, իրականացնում են ավելի արդյունավետ ֆագոցիտոզ [16]: Կերեն-Շաուլը և համահեղինակները ցույց տվեցին, որ ծայրամասից գաղթած մոնոցիտները գենային էքսպրեսիայի պրոֆիլով տարբերվում են ռեզիդենտ միկրոգլիայից: Այս մոնոցիտները ցուցաբերում են պրոբորբոքային ցիտոկինների, հակածին ներկայացնող մոլեկուլների և բորբոքային ազդանշանային այլ ուղիների բարձր էքսպրեսիա: Տրանսկրիպտոմային այս տարբերությամբ ընդգծվում է ռեզիդենտ միկրոգլիայի և գաղթյալ մոնոցիտների գործառնության տարբերությունը [12]:

Սոնթալյեն և համահեղինակները ցույց են տվել, որ ԱՅ-ի վաղ փուլերում դիտվում է ԱՌԴ-ի թափանցելիության մեծացում, որը հետազոտում է ծայրամասային իմունային բջիջների ներթափանցումը դեպի գլխուղեղ: Այս համատեքստում ուշադրություն են գրավել հատկապես ոսկրածուծից սերված մոնոցիտները [19]: Միլոների և համահեղինակների կողմից իրականացված ուսումնասիրության մեջ ԱՅ-ից տառապող մկների դեպքում դիտվել է, որ ոսկրածուծից-սերված մոնոցիտները հաղթահարել են ԱՌԴ-ը և ներթափանցել գլխուղեղ: Ներթափանցելով

ուղեղային հյուսվածք, դրանք սկսել են մասնակցել ԱՅ-ի ֆագոցիտոզին՝ նպաստելով տեղային բորբոքային պատասխանին [18]: Մեկ այլ հեղինակների՝ Կավանիշիի և համահեղինակների կողմից իրապարակված ուսումնասիրությունը միտված է եղել ոսկրածուծից սերված և միելոիդ ծիլից առաջացած միկրոգլիանման բջիջների տարբերակման ուսումնասիրմանը: Ոսկրածուծից սերված միկրոգլիա-նման բջիջների տրանսպլանտացիան տրանսգենային APdE9-ը մկներին հանգեցրել է այս բջիջների կողմից ֆունկցիոնալ TREM2-ի էքսպրեսիայի, ամիլոիդի կլանման և վահանիկային բեռնվածության նվազման [11]:

Ոսկրածուծից սերված մոնոցիտների հավանական դերի մասին է վկայում նաև այն, որ ոսկրածուծից սերված Ly6C⁺ ցածր մոնոցիտների (ցուցաբերում են հակաբորբոքային պրոֆիլ) տարբերակման համար անհրաժեշտ Nr4a1 գենի երկու ավելը լռեցված APP/PS1 տրանսգենային մկների մոտ դիտվել է այս մոնոցիտների պակասուրդ և ուղեղի անոթային համակարգում ԱՅ-ի կուտակում, որն իր հերթին ավելացրել է ԱՅ-ի ընդհանուր մակարդակը՝ հանգեցնելով այս մկների ճանաչողական ֆունկցիաների վատթարացման [30]: Վերոնյալը հիմք է տալիս ենթադրելու ոսկրածուծից-սերված մոնոցիտների և ուղեղի անոթային համակարգի տարրերի միջև առկա համագործակցության մասին, որը միտված է ԱՅ-ի մակարդակի կանոնավորմանը:

Եզրակացություն

Վերջին տարիներին իրականացված մի շարք ուսումնասիրություններից ստացված արդյունքների վերլուծությամբ էլ ավելի պարզորոշ է ուրվագծվում միկրոգլիայի և ոսկրածուծից սերված մոնոցիտների դերը ԱՅ-ի պաթոգենեզում: Միկրոգլիան՝ որպես ռեզիդենտ իմունային բջիջներ, ախտածին գործոններին ի պատասխան՝ համակարգում է նեյրոբորբոքային և նեյրոպաշտպանիչ գործընթացները, սակայն քրոնիկորեն ակտիվացվելով խաթարվում են նրա այս գործառնությունները՝ հանգեցնելով առկա ախտաբանության հարաճմանը:

Նեյրոբորբոքման ժամանակ անջատվող ազդանշանների և ԱՌԴ-ի վնասման ի պատասխան գլխուղեղ ներթափանցած ոսկրածուծից սերված մոնոցիտները, ինչպես նաև նրանց հավանական տարբերակումը միկրոգլիանման բջիջների իմունային պաշտպանությանը նոր շունչ է հաղորդում: Դեռևս անհայտ են այս գործընթացի բազում օղակներ, ինչպես նաև հավանական դրական ու բացասական ազդեցությունների ողջ սպեկտրն ու դրանց

հետևանքները ԱՅ-ի պաթոգենետիկ համատեքստում, որոնց բացահայտման համար անհրաժեշտ է հետազոտել նոր ուսումնասիրություններ, սակայն առկա ուսումնասիրությունների արդյունքները հնա-

րավորություն են տալիս ուսումնասիրել սերված այս բջիջները դիտարկելու որպես ԱՅ-ի թերապևտիկ միջամտության հնարավոր թեկնածուներ:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

- Colonna M, Butovsky O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:441-468. doi:10.1146/annurev-immunol-051116-052358
- DiSabato, D.J.; Quan, N.; Godbout, J.P. Neuroinflammation: The devil is in the details. *J. Neurochem*. 2016, 139, 136-153. doi:10.1111/jnc.13607
- Fan, Z.; Brooks, D.J.; Okello, A.; Edison, P. An early and late peak in microglial activation in Alzheimer's disease trajectory. *Brain*. 2017, 140(3), 792-803. doi:10.1093/brain/aww349
- Guo, S., Wang, H. & Yin, Y. Microglia polarization from M1 to M2 in neurodegenerative diseases. *Front. Aging Neurosci*. 14, 815347 (2022).
- Gustavsson A, Norton N, Fast T, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement*. 2023;19(2):658-670. doi:10.1002/alz.12694
- Heneka, M.T.; Carson, M.J.; El Khoury, J.; et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015, 14(4), 388-405. doi:10.1016/S1474-4422(15)70016-5
- Jimenez S., Baglietto-Vargas D., Caballero C., Moreno-Gonzalez I., Torres M., Sanchez-Varo R., et al. (2008). Inflammatory response in the hippocampus of PS1M146L/APP751SL mouse model of Alzheimer's disease: age-dependent switch in the microglial phenotype from alternative to classic. *J. Neurosci*. 28 11650-11661. doi:10.1523/JNEUROSCI.3024-08.2008
- Kawanishi, S.; Takata, K.; Itezo, S.; et al. Bone-Marrow-Derived Microglia-Like Cells Ameliorate Brain Amyloid Pathology and Cognitive Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018, 64(2), 563-585. doi:10.3233/JAD-170994
- Keren-Shaul, H.; Spinrad, A.; Weiner, A.; Matcovitch-Natan, O.; Dvir-Szternfeld, R.; Ulland, T.K.; et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease. *Cell*. 2017, 169, 1276-1290. doi:10.1016/j.cell.2017.05.018
- Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):33. Published 2021 May 13. doi:10.1038/s41572-021-00269-y
- Li, S.; Hayden, E.Y.; Garcia, V.J.; et al. Activated Bone Marrow-Derived Macrophages Eradicate Alzheimer's-Related Aβ42 Oligomers and Protect Synapses. *Front Immunol*. 2020, 11, 49. doi:10.3389/fimmu.2020.00049
- Mildner A, Schmidt H, Nitsche M, et al. Microglia in the adult brain arise from Ly-6ChiCCR2+ monocytes only under defined host conditions. *Nat Neurosci*. 2007;10(12):1544-1553. doi:10.1038/nn2015
- Montagne, A.; Barnes, S.R.; Sweeney, M.D.; et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron*. 2015, 85(2), 296-302. doi:10.1016/j.neuron.2014.12.032
- Muñoz-Castro, C.; Mejias-Ortega, M.; Sanchez-Mejias, E.; et al. Monocyte-derived cells invade brain parenchyma and amyloid plaques in human Alzheimer's disease hippocampus. *Acta Neuropathol. Commun*. 2023, 11, 31. doi:10.1186/s40478-023-01530-z
- Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(4):329-344. doi:10.1056/NEJMra0909142
- Tang, Y.; Le, W. Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol*. 2016, 53(2), 1181-1194. doi:10.1007/s12035-014-9070-5
- Thériault, P.; ElAli, A.; Rivest, S. The dynamics of monocytes and microglia in Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy*. 2015, 7, 41. doi:10.1186/s13195-015-0125-2
- Zhao, L.G.; Tang, Y.; Tan, J.Z.; Wang, J.W.; Chen, G.J.; Zhu, B.L. The effect of NR4A1 on APP metabolism and tau phosphorylation. *Genes Dis*. 2018, 5(4), 342-348. doi:10.1016/j.gendis.2018.04.008

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ МИКРОГЛИИ И КОСТНОМОЗГОВЫХ МОНОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Галстян С.А.

ЕГМУ, лаборатория нейронаук, кафедра патофизиологии

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, микроглия, костный мозг, нейровоспаление, моноциты, происходящие из костного мозга.

В свете результатов, полученных в ходе нескольких исследований, проведенных в последние годы, роли микроглии и моноцитов, происходящих из костного мозга, становятся все более ясными в патогенезе болезни Альцгеймера (БА). Микроглия как резидентные иммунные клетки реагируют на патогенные факторы, координируя нейровоспалительные и нейропротекторные процессы. Однако, при хронической активности их функции нарушаются, что приводит к усугублению существующей патологии.

В ответ на сигналы, выделяемые во время нейровоспаления и повреждения мозга, моноциты, проникающие в мозг из костного мозга, а также их потенциальная дифференцировка в клетки, подобные микроглии, вносят новые изменения в иммунную защиту. Многие аспекты этого процесса остаются

неизвестными, включая весь спектр потенциальных положительных и отрицательных эффектов и их последствия в контексте патогенеза БА. Выявление этих факторов требует дальнейшего изучения. Однако результаты существующих исследований предполагают, что эти клетки, происходящие из костного мозга, могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для терапевтического вмешательства при БА.

Более того, понимание точных механизмов, с помощью которых эти клетки взаимодействуют с нейровоспалительной средой, может дать критически важные идеи для разработки целевых терапий, направленных на изменение прогрессирования заболевания. По мере того как исследования продолжают раскрывать эти сложные взаимодействия, потенциал для появления инновационных стратегий лечения становится все более многообещающим.

SUMMARY

THE ROLE OF MICROGLIA AND BONE MARROW-DERIVED MONOCYTES IN THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

*Galstyan S.A.**YSMU, Neuroscience laboratory, Department of Pathophysiology***Keywords:** *Alzheimer's disease, microglia, bone marrow, neuroinflammation, bone marrow-derived monocytes.*

Given the results obtained from several studies conducted in recent years, the roles of microglia and bone marrow-derived monocytes in the pathogenesis of Alzheimer's Disease (AD) are becoming much clearer. Microglia, as resident immune cells, respond to pathogenic factors by coordinating neuroinflammatory and neuroprotective processes. However, when chronically activated, their functions are disrupted, leading to an exacerbation of the existing pathology.

In response to signals released during neuroinflammation and damage to the brain, bone marrow-derived monocytes that infiltrate the brain, as well as their potential differentiation into microglia-like cells, introduce new dynamics to the immune defense. Many aspects of this process remain unknown, including

the entire spectrum of potential positive and negative effects and their consequences within the context of AD pathogenesis. Revealing these factors requires further investigation; however, the findings from existing studies suggest that these bone marrow-derived cells could be considered potential candidates for therapeutic intervention in AD.

Furthermore, understanding the precise mechanisms by which these cells interact with the neuroinflammatory environment may provide critical insights into developing targeted therapies aimed at modifying disease progression. As research continues to uncover these complex interactions, the potential for innovative treatment strategies to emerge becomes increasingly promising.