

საჯარო სამართლის იურიდიული პირი

ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტი



საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა და ჯანდაცვის ფაკულტეტი

ბიოლოგიის დეპარტამენტი

ბიოლოგიის სადოქტორო საგანმანათლებლო პროგრამა

სოფიო ბრუნჯაძე

კოგნიტური ფუნქციების კლინიკო-პათოლოგიური
მახასიათებლების თავისებურებებისა და გენეტიკური
პოლიმორფიზმის შესწავლა აჭარის სხვადასხვა ასაკის
მოსახლეობაში

(წარდგენილი ბიოლოგიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად)

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

პროფესორი: ქეთევან დოლიძე

პროფესორი: შორენა ვაშაძე

ბათუმი - 2026

მე, სოფიო ბრუნჯაძე, როგორც წარდგენილი სადისერტაციო ნაშრომის ავტორი, ვაცხადებ, რომ ნაშრომი წარმოადგენს ჩემს ორიგინალურ ნამუშევარს და არ შეიცავს სხვა ავტორების მიერ აქამდე გამოქვეყნებულ, გამოსაქვეყნებლად მიღებულ ან დასაცავად წარდგენილ მასალებს, რომლებიც ნაშრომში არ არის მოხსენიებული ან ციტირებული სათანადო წესების შესაბამისად.

სოფიო ბრუნჯაძე

სარჩევი

გამოყენებული აბრევიატურა -----	გვ.4
შესავალი -----	გვ. 5
თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა -----	გვ.8
1.1. კოგნიტური დარღვევები და მისი ეტიოლოგიური ფაქტორები--- ნეიროდეგენერაციული დაავადებები-----	გვ.8
1.2. დემენციის მქონე პაციენტის კოგნიტური უნარების შეფასება. დემენციის კლასიფიკაცია-----	გვ. 18
I.3. კოგნიტური ფუნქციები და COVID 19 -----	გვ.28
1.4. ალცჰაიმერის გავრცელების თავისებურებანი. ალცჰაიმერის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები -----	გვ.32
1.5. ალცჰაიმერის დაავადების სადიაგნოსტიკო ბიომარკერები -----	გვ.39
1.6. ალცჰაიმერის დაავადების გენეტიკური ფაქტორები -----	გვ.41
1.7. BACE1 როლი ალცჰაიმერის და დემენციის სხვადასხვა ფორმით დაავადების დროს -----	გვ.51
თავი II. კვლევის ობიექტი და მეთოდები -----	გვ.64
თავი III. კვლევის შედეგების ანალიზი -----	გვ.68
III. 1. კოგნიტური ფუნქციების კლინიკო-პათოლოგიური ანალიზის შედეგები -----	გვ.71
III. 2. გენეტიკური კვლევის შედეგების ანალიზი. BACE1 rs 638405 გენოტიპირების ანალიზი -----	გვ.86
III.3.კვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი-----	გვ.104
III.4. კვლევის მეთოდოლოგიური ლიმიტაციები-----	გვ.107
III.5. პოპულაციური სტრატეფიკაცია და ალელური სიხშირეების გეოგრაფიული ვარიაცია-----	გვ.108
დასკვნები -----	გვ.110
გამოყენებული ლიტერატურა -----	გვ.113
დანართები-----	გვ.124

გამოყენებული აბრევიატურა

CT- რენტგენის სხივებზე დაფუძნებული დიაგნოსტიკის მეთოდი

MRI- მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია

PET - ბირთვული მედიცინის ჰიბრიდული კვლევა (აერთიანებს პოზიტრონულ ემისიურ და კომპიუტერულ ტომოგრაფიას)

SFN - ნეირომეცნიერების საზოგადოება

EOAD - ადრეული ალცჰაიმერი

LOAD - გვიანი ალცჰაიმერი

AD- ალცჰაიმერის დაავადება

β APP – ბეტა ამილოიდის წინამორბედი ცილა

APP - ამილოიდის წინამორბედი ცილის მაკოდირებელი გენი

მკდ - მსუბუქი კოგნიტური დაზიანება

CSF- ცერებროსპინური სითხე

მლგ-მილი გრამი

Aβ - ბეტა ამილოიდი

VBI - ვერტებრობაზილარული არტერიული სინდრომი

HTN - არტერიული ჰიპერტენზია

DSMV- ფსიქიკური დაავადებების დიაგნოსტიკური და სტატისტიკური სახელმძღვანელო

BPPV- კეთილთვისებიანი პაროქსიზმული პოზიციური თავბრუსხვევა

PCR - პოლიმერიზული ჯაჭვური რეაქცია

SNP- ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი

Fad- ერთი ფლავინ-ადენინ-დინუკლეოტიდი

VAD - სისხლძარღვოვანი დემენცია

ROS - რეაქტიული ჟანგბადის სახეობები

BACE1 - გენის მაკოდირებელი ბეტა-სეკრეტაზა (Beta-site APP-cleaving enzyme 1)

Koedam-ის შეფასების სისტემა (Posterior Atrophy Scale) არის სპეციალური ვიზუალური სკალა, რომელიც გამოიყენება MRI-ზე პარიეტალური ატროფიის სიმძიმის დასადგენად (განსაკუთრებით ატიპური ალცჰაიმერის დროს)

შესავალი

საკითხის აქტუალობა. კოგნიტური დარღვევები ტვინის სხვადასხვა ფუნქციის დარღვევათა ერთობლიობაა, რაც დაკავშირებულია თავის ტვინის ნახევარსფეროების ორგანულ დაზიანებასთან. იგი შესაძლოა, გამოვლინდეს მეხსიერების, ყურადღების, ფსიქომოტორული კოორდინაციის, მეტყველების, აზროვნების, ორიენტაციის დარღვევით. კოგნიტური დარღვევების სიხშირე ასაკის მატებასთან ერთად იზრდება.

დღეისათვის მსოფლიოში დემენციით დაავადებულთა რაოდენობა დაახლოებით 55 მილიონია, აქედან 60% ცხოვრობს დაბალ შემოსავლიან ქვეყნებში.

ყოველ წელს მსოფლიოში დემენციის 10 მილიონი ახალი შემთხვევა ფიქსირდება. სამომავლო პროგნოზიც საკმაოდ არასახარბიელოა. 2030 წლისთვის დაავადებულთა რიცხვი მსოფლიოში, შესაძლებელია, 75 მილიონამდე გაიზარდოს, 2050 წლისთვის კი-135 მილიონამდე (www.who.int.dementia).

დემენცია თავის ტვინის სხვადასხვა პათოლოგიით ვლინდება. ალცჰაიმერის დაავადება დემენციის ყველა შემთხვევის 60%-70%-ს შეადგენს, მეორე ადგილს სისხლძარღვოვანი დემენცია იკავებს.

ჯანმოს მონაცემებით დემენცია ხანდაზმულ ადამიანებში სიკვდილიანობის მიზეზებს შორის მსოფლიოში მეშვიდე ადგილს იკავებს.

საქართველოში ამ მიმართულებით კვლევების მხოლოდ ერთეული შემთხვევები ფიქსირდება. ამდენად, აღნიშნული კვლევა ძალიან მნიშვნელოვანი და **აქტუალურია**, რადგან იგი არსებითად აღწერს ამ მხრივ აჭარის რეგიონში არსებულ სიტუაციას, რითაც შესაძლოა დაავადების დროული პრევენცია და მისი ადრეული გამოვლენა.

კვლევის მიზნები. ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა კოგნიტური ფუნქციების კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლების თავისებურებებისა და გენეტიკური პოლიმორფიზმის შესწავლა აჭარის სხვადასხვა ასაკის მოსახლეობაში, დაავადების რისკის მაღალი ჯგუფების გამოვლენა, კლინიკური ფორმების დახასიათება, დეპრესიისა და დემენციის ურთიერთკავშირის დადგენა, შესაძლო ანატომიური (თავის ტვინის კომპიუტერული და თავის ტვინის მრტ კვლევით), ბიოქი-

მიური და გენეტიკური თავისებურებების გამოვლენა, პრევენციული ღონისძიებების დასახვა. აღნიშნული მიზნებიდან გამომდინარე, დავისახეთ შემდეგი ამოცანები:

- პაციენტების ნევროლოგიური სტატუსის შესწავლა კლინიკო-ნევროლოგიური გამოკვლევის ანალიზის (პაციენტის ანამნეზის და მისი ნათესავების გამოკითხვის) საფუძველზე;

- რადიოლოგიური კვლევების (CT,MRI,) (Diagnosis of Early Onse) შედეგების ანალიზი;

- საკვლევ პირთა შემოწმება დეპრესიის,ბეკის(Beck Depression Inventory)და (MMSE) მინი-მენტალობის ტესტის გამოყენებით;

- ერთეული ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის გენეტიკური ანალიზი. კერძოდ, BACE1 გენის პოლიმორფიზმის შესწავლა, BACE1 rs 638405 გენოტიპირების ანალიზი.

კვლევის ობიექტი, მეთოდები და მატერიალურ ტექნიკური ბაზა. კვლევის მიზნიდან გამომდინარე, დემენციისა და დეპრესიის გავრცელების თავისებურებებს ვსწავლობდით აჭარაში მცხოვრებ 20 წლიდან 89 წლამდე ასაკის მოსახლეობაში.

კვლევა წარმოებდა შპს მაღალტექნოლოგიურ ჰოსპიტალ „მედ-ცენტრში“, მედიცინის დოქტორთან, პროფესორ შორენა ვაშაძესთან. სამიზნე ჯგუფში ვახდენდით ანამნეზის შეგროვებას, ვსწავლობდით ნევროლოგიური გამოკვლევის შედეგებს (მინი-მენტალური ტესტით, ბეკის (Beck Depression Inventory) და დეპრესიის სკალების მიხედვით, რომლებიც გამოიყენება დეპრესიის ხარისხის დასადგენად.

საკვლევ პაციენტებში შესწავლილი იქნა BACE1 გენის პოლიმორფიზმი, კერძოდ, განხორციელდა BACE1 rs 638405 გენოტიპირების ანალიზი.

ჩვენს მიერ საკვლევ მასალად გამოყენებული იქნა, როგორც ჯანმრთელი, ისე დაავადებული ადამიანების ვენური სისხლი. მასალას გვაწვდიდა შპს. მაღალ-ტექნოლოგიური ჰოსპიტალი „მედ-ცენტრი“, პაციენტის თანხმობის საფუძველზე (დანართი5). ეთიკური კომისიის გადაწყვეტილების საფუძველზე საკვლევი მასალის საერთო რაოდენობა იყო 400 პაციენტი. აქედან პირველ ეტაპზე, 200 პაციენტის მონაცემები გამოყენებული იქნა დეპრესიისა და კოგნიტური უნარების შესაფასებლად, ხოლო გენეტიკურ კვლევაში კი ჩართული იყო 200 პაციენტის ბიოლოგიური მასალა.

გენეტიკური კვლევა ჩატარდა თსსუ-ის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის ადამიანის გენომის კვლევის ცენტრში, ფუნქციური გენომის და ეპიგენომის ლაბორატორიაში.

მეცნიერული სიახლე აჭარის სხვადასხვა ასაკის მოსახლეობაში პირველად იქნა შესწავლილი კოგნიტური ფუნქციების კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლების თავისებურებები და გენეტიკური პოლიმორფიზმი, კერძოდ, შესწავლილი იქნა BACE1 გენის პოლიმორფიზმი, განხორციელდა BACE1 rs 638405 გენოტიპირების ანალიზი.

კვლევის შედეგები ქმნის საქართველოში ნეიროდეგენერაციული დაავადებების, კერძოდ კოგნიტური დარღვევებით მიმდინარე პათოლოგიების გენეტიკური რისკ-ფაქტორების შესწავლის, კვლევის მიმართულების განვითარების, ადგილობრივი პოპულაციის მოლეკულურ-გენეტიკური მონაცემების დაგროვებისა და მეცნიერულად დასაბუთებული მიდგომების ჩამოყალიბების საფუძველს. ამასთან, მიღებული მონაცემები შეიძლება გამოყენებული იქნეს ამ მიმართულებით კლინიკური კვლევების დაგეგმვის, დიაგნოსტიკური ალგორითმების და პერსონალიზებული მედიცინის მიდგომების შემუშავებაში.

წინამდებარე კვლევა წარმოადგენს პირველ მიზანმიმართულ კვლევას საქართველოში, რომლის ფარგლებში შეფასებულია BACE1 გენის rs638405 პოლიმორფიზმის შესაძლო ასოციაცია ალცჰაიმერის დაავადებასთან. ეს გარემოება განსაზღვრავს ნაშრომის, როგორც სამეცნიერო, ისე პრაქტიკულ მნიშვნელობას.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა

I.1. კოგნიტური დარღვევები და მისი ეტიოლოგიური ფაქტორები.

ნეიროდეგენერაციული დაავადებები.

მოსახლეობის ერთ-ერთი ძირითადი პრობლემა არის კოგნიტური უნარების დაქვეითება. კოგნიტური უკმარისობა, რომელიც იწყება მსუბუქი კოგნიტური დარღვევით, განსხვავებულია და მოიცავს ზომიერ კოგნიტურ დარღვევებს, მსუბუქ კოგნიტურ დარღვევას და მულტიდომინანტურ ზომიერ კოგნიტურ დაქვეითებას, რომელსაც მიდის დემენციამდე (Petersen R, et al. 2009).

ახალგაზრდებში დაავადების მიზეზი შეიძლება იყოს ცნს-ის ტრავმა, ალკოჰოლი და ნარკოტიკები. ასევე, შესაძლებელია, ზოგიერთმა ინფექციურმა დაავადებამ გამოიწვიოს ნერვული ქსოვილის დაზიანება და გავლენა მოახდინოს კოგნიტურ დარღვევებზე. მაგ: აივ ინფექცია, მენინგიტი, ნეიროსეფილისი, ვირუსული ენცეფალიტი. ასეთ შემთხვევებში პაციენტებში დემენციის განვითარების რისკი იზრდება. შესაძლოა, დემენცია განვითარდეს ინსულტის - ტვინის იშემიური დაზიანების შედეგად, ე.წ. ვასკულური დემენცია, რომელიც გავრცელების მიხედვით მეორე ადგილს იკავებს მსოფლიოში ალჰაიმერის დაავადების შემდეგ.

მსოფლიოში იზრდება დეპრესიით დაავადებულთა რაოდენობა. დეპრესიას ახასიათებს გუნება-განწყობის შეცვლა. ცხრა სიმპტომიდან 5 აუცილებელი სიმპტომი, რომელებიც ბოლო ორი კვირის მანძილზე რჩება. ესაა: უხასიათობა, სევდიანობის მომატება, სუიციდური აზრები, სექსუალური დარღვევები, უძილობა, მადასთან დაკავშირებული პრობლემები, შრომის უნარის დაქვეითება, ცრემლიანობა და გადაწყვეტილების მიღების შეუძლებლობა. ჯანმოს მონაცემებით, არსებობს, ე.წ. მასკირებული დეპრესიაც, რომლის დადგენაც გარკვეულ სირთულეებთანაა დაკავშირებული.

დეპრესია (ლათ. depressio –დათრგუნული) ადამიანის ფსიქიკური აშლილობაა, რომელსაც ნეგატიური განწყობა, სევდა და დათრგუნულობა ახასიათებს; ასევე, გუნებისა და თვითშეფასების გაუარესება, ცხოვრებისადმი ინტერესის დაკარგვა. დეპრესია მძიმე ფსიქიკური დაავადებაა, თუმცა, პაციენტების 80% სრულად იკურნება. ძალიან მძიმე სახის დეპრესიამ შეიძლება ადამიანი ისე დააუძლუროს, რომ მან

დაკარგოს ინტერესი იმ ყველაფრის მიმართ, რაც აინტერესებდა და მოსწონდა (ანჰედონია) ([https:// ka.wikipedia](https://ka.wikipedia)).

დეპრესია შეიძლება დაკავშირებული იყოს მრავალ მიზეზთან (ავადმყოფობასთან, რაიმე განსაცდელთან, ახლობლის დაკარგვასთან, ოჯახურ პრობლემებთან, უმუშევრობასთან) ან შეიძლება, ყოველგვარი თვალსაჩინო მიზეზის გარეშეც განვითარდეს. ადამიანს შეიძლება ჰქონდეს „სეზონური დეპრესია“, რომელიც სეზონის ცვლილებასთანაა დაკავშირებული (ჩვეულებრივ, ვითარდება ზამთარში, როდესაც დღე მოკლდება). ცხოვრების მანძილზე, შესაძლოა, მხოლოდ ერთმა დეპრესიულმა ეპიზოდმა იჩინოს თავი, თუმცა, ნახევარზე მეტს, ვინც ერთხელ მაინც გადაიტანა დეპრესია, სხვა ეპიზოდებიც უვითარდება. უმეტეს შემთხვევაში დეპრესიული მდგომარეობა 4–6 თვის შემდეგ უმჯობესდება, თუმცა, შესაძლოა, უფრო ხანგრძლივადაც მიმდინარეობაც (დეპრესიის მკურნალობა და მართვა მოზრდილებში. ინფორმაცია სერვისის მომხმარებლებისთვის დაავადებათა მართვის სახელმწიფო სტანდარტი (პროტოკოლი).

დეპრესია მსოფლიოში ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ ფსიქიკურ აშლილობას წარმოადგენს. მისგან ყველა ასაკობრივი ჯგუფის წარმომადგენელი 350 მილიონი ადამიანი იტანჯება. იგი მსოფლიოში ინვალიდობის ერთ-ერთ ძირითად მიზეზს წარმოადგენს და მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ფსიქიკური დაავადებების გლობალურ ტვირთში. ამასთან, მამაკაცებთან შედარებით დეპრესიით ქალები უფრო ხშირად ავადდებიან.

მიუხედავად იმისა, რომ თანამედროვე მედიცინას აქვს დეპრესიის მკურნალობის ეფექტური საშუალებები, სხვადასხვა მიზეზით (სამკურნალო რესურსების არარსებობა, არაკვალიფიციური სამედიცინო სამსახური, დაგვიანებული ან არაზუსტი დიაგნოსტიკა, სტიგმა და სხვა) დაავადებულთა თითქმის ნახევარი ვერ იტარებს სათანადო მკურნალობას (<http://www.ncdc.ge>).

დეპრესიის გამომწვევ მიზეზებს ყოფენ სამ ჯგუფად: ფსიქოლოგიური, ნეირო-ენდოკრინული და სოციალური ფაქტორები.

ფსიქოლოგიური ფაქტორი - სტრესი იწვევს გუნება-განწყობის პროგრესირებად დაქვეითებას, საკუთარი თავისადმი პატივისცემის დაქვეითებას და მომავლისადმი

უიმედობას. საკუთარი თავისადმი ნეგატიური დამოკიდებულება, მომავლის პესიმისტური ხედვა, მარცხის მოლოდინი.

ნეიროენდოკრინული ფაქტორი - დეპრესიას იწვევს ქიმიური ნივთიერებების დონის ცვლილება თავის ტვინში. სხვადასხვა ფიზიოლოგიური მდგომარეობის დროს ორგანიზმში ჰორმონების დონის ცვალებადობა განაპირობებს გუნება-განწყობის ცვალებადობას. კვლევებით დადასტურებულია, რომ დეპრესიულ პირებს აქვთ ნეიროტრანსმისტების, კერძოდ, სეროტონინის, ნორადრენალინის და დოფამინის დაბალი დონე (დეპრესიის მართვა პირველად დაცვაში კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია - გაიდლაინი).

სოციალური ფაქტორები: მძიმე შრომა, სიდარიბე, სოციალური იზოლაცია, ახლობლების გარდაცვალება, სტრესული შემთხვევები მოზარდობის ასაკში.

მემკვიდრეობა._ დადასტურებულია, რომ ადამიანების დაახლოებით 20%-ს აქვს 5-HTT გენის მუტაცია. ეს ადამიანები მიდრეკილნი არიან დეპრესიისადმი სტრესულ მდგომარეობის შედეგად. მეორე მხრივ, შეიძლება დეპრესიის ოჯახური ანამნეზის მქონე ბევრ პირს არ განუვითარდეს დეპრესიული მდგომარეობა, მაშინ, როცა არაოჯახური ანამნეზის მქონე პირები შეიძლება დაავადდნენ დეპრესიით.

დეპრესიის სხვა მიზეზებია: ალკოჰოლის ჭარბად მიღება, ნარკოტიკების მოხმარება, რიგი მედიკამენტების გამოყენება.

კომორბიდული დაავადებები. ქრონიკული დაავადებები ზრდის დეპრესიის განვითარების რისკს. დეპრესიის შეფასებისას პირველადი ჯანდაცვის პროფესიონალების მიერ უნდა დადგინდეს, პირველადი პროცესია დეპრესია თუ ქვემოთ ჩამოთვლილი დაავადებების სიმპტომი: გულის იშემიური დაავადება, შაქრიანი დიაბეტი, ავთვისებიანი სიმსივნეები, ცერებროვასკულური დაავადები, ჰიპოთერეოდიზმი.

გამოყოფენ დეპრესიის ორ ტიპს: ენდოგენურს და ეგზოგენურს. ეგზოგენური დეპრესიით ადამიანი სხვადასხვა გარე ფაქტორით ავადდება. ეს გარე ფაქტორი შეიძლება შეძლება სხვადასხვა იყოს. ენდოგენური დეპრესიის მიზეზის პოვნა ვერც ექიმების და ვერც პაციენტის მხრიდან ვერ ხერხდება. ამ დროს კონკრეტულ ასაკში დეპრესიის განვითარებას ბიოლოგიური ფაქტორები განაპირობებს (<https://www.vidal.ge/>

[health/depresia-misi-diagnostireba-da-mkurnaloba](#)). პირველ რიგში უნდა დადგინდეს დეპრესიის ტიპი. თუ ენდოგენურია დეპრესია, ის ასოცირდება გენეტიკურ ფაქტორთან. ასევე, შეიძლება იყოს რეაქტიული (ძლიერი ფსიქო-ტრავმული ფაქტორების გავლენის შედეგი) - ნარკოტიკების ან ალკოჰოლის ბოროტად გამოყენებით.

დეპრესიის ხარისხის დადგენის შემდეგ დაავადება საჭიროებს სხვადასხვა მეთოდით მკურნალობას. კერძოდ, ფარმაკოთერაპიას, ფსიქოთერაპიას, შემეცნებით ქცევით თერაპიას.

ჯანმოს მონაცემებით, დეპრესიამ ნებისმიერ ასაკში შეიძლება იჩინოს თავი, თუმცა უმთავრესად 20 წელს გადაცილებულებს აღენიშნება.

დეპრესიის ერთ-ერთ ასაკობრივ თავისებურებას მიეკუთვნება *სიბერე* - ინტელექტუალური დარღვევები, ინტელექტუალური ყურადღების იოლი გადანაცვლება, მეხსიერების დაქვეითება, დეზორიენტირება, ცნობიერების აბნევა, აპათია, ფსევდოდემენცია ან დეპრესიასთან შერწყმული დემენცია.

დემენცია (De-წართმევა, mentis- გონება) არის ფსიქიკური მდგომარეობა, სინდრომი, რომელიც ტვინის ორგანული დაზიანების შედეგად განვითარებულ პათოლოგიურ მდგომარეობას წარმოადგენს. ამ დროს, უმეტესწილად, ხდება კოგნიტური ფუნქციების, მეხსიერების, ფიქრის, აზროვნების, მეტყველებისა და ორიენტაციის, შესწავლის და მსჯელობის უნარის დეგრადაცია. ფიქრის უნარის დარღვევას ხშირად თან ახლავს ემოციური მდგომარეობის კონტროლის გაუარესება და სოციალური ქცევის ან მოტივაციის დეგრადაცია. კოგნიტური დარღვევები შესაძლოა იყოს მსუბუქი, საშუალო და მძიმე ხარისხის.

ვარაუდობენ, რომ მსუბუქი კოგნიტური დაზიანება პროგრესირებს ალცჰაიმერის დაავადებამდე, თუ არსებობს ძირითადი დეგენერაციული ეტიოლოგია.

მსუბუქი კოგნიტური დარღვევა ხანდაზმულებში, შეიძლება გამოწვეული იყოს კოგნიტური დისფუნქციით. მძიმე კოგნიტური უკმარისობის მქონე ადამიანებს, შეიძლება განუვითარდეთ დემენცია ან ალცჰაიმერის დაავადება, რაც გამოიწვევს ყოველდღიური რუტინის უნარის დაკარგვას და დამოუკიდებლად ცხოვრების უზუღვებელყოფას (ZhangQ, Wu Y et al 2019).

დემენცია (De-წართმევა, mentis- გონება) წამოადგენს სხვადასხვა ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის მქონე კლინიკურ სინდრომს, რომელიც ხასიათდება შემეცნების ანუ კოგნიტური ფუნქციების დაქვეითებით. კერძოდ, მეხსიერების, დასწავლის, აზროვნების, ანალიზის უნარის, მეტყველების და სხვათა დისფუნქციით. ყოველივე ზემოხსენებულს ხშირად ახლავს თან პიროვნული და ქცევითი აშლილობა. აღნიშნული ცვლილებები ყალიბდება შენახული ცნობიერების ფონზე, განსხვავდება ფიზიოლოგიური დაბერების პროცესისაგან და, საბოლოოდ, დაავადებული პიროვნების სრულ დეზადაპტაციასა და დეზინტეგრაციას იწვევს (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>).

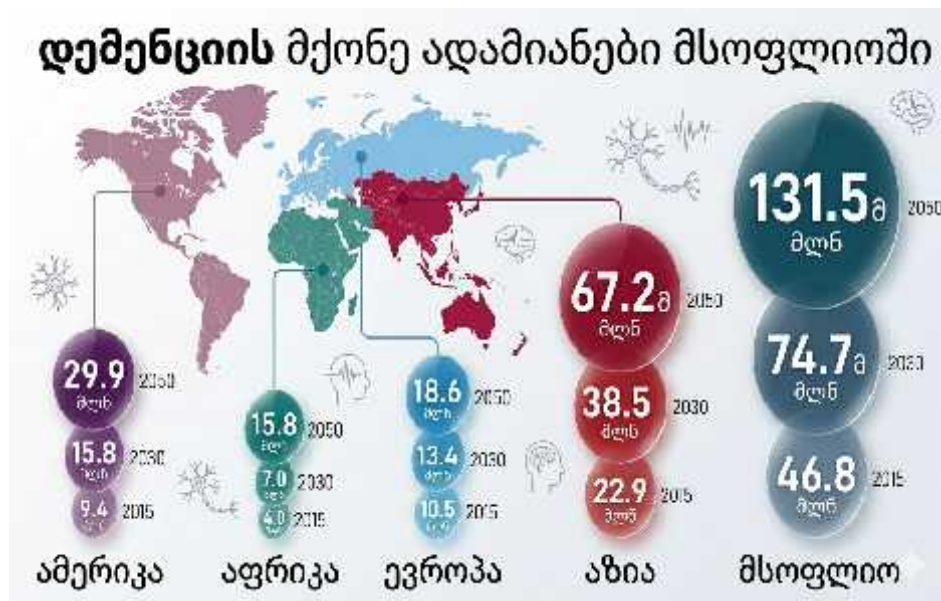
დემენცია არ წარმოადგენს რომელიმე ერთი კონკრეტული დაავადების აღმნიშვნელ სახელს, არამედ იგი ბევრი სხვადასხვა დაავადებით გამოწვეული მდგომარეობის გამაერთიანებელი ტერმინია. ამ დაავადებების წარმოშობას განსხვავებული მიზეზები უდევს საფუძვლად. ისინი იწვევს თავის ტვინის დაზიანებას, მისი ფუნქციონირების მოშლას. ინფორმაცია თავის ტვინში მუშავდება ნეირონების ურთიერთკავშირის საფუძველზე, როცა ტვინის კონკრეტული ქსოვილი და მასში არსებული ნეირონები ზიანდება, იმ კონკრეტული უბნისთვის დამახასიათებელი ფუნქცია იშლება ან უარესდება, რაც კოგნიტური უნარების გაუარესებას იწვევს.

დემენცია არის ხანგრძლივი და პროგრესირებადი, თანდათან გაუარესებისადმი მიდრეკილი დაავადება. მისთვის დამახასიათებელია შემეცნებითი (კოგნიტური), ემოციური და სოციალური უნარების თანდათანობითი და მყარი გაუარესება მათ სრულ დაკარგვამდე. დაავადების საწყის ეტაპზე ყველაზე მეტად გამოხატული და თვალში საცემია გულმავიწყობა და ხანმოკლე მეხსიერების მნიშვნელოვანი დაქვეითება (ავიწყდებათ უახლოესი დღეების ამბები, თარიღები, სახელები, მაშინ, როცა გავლილი წლების ამბები კარგად ახსოვთ). მეხსიერების შედარებითი დაქვეითება ჯანსაღი დაბერებისთვისაცაა დამახასიათებელი, მაგრამ დემენციის დროს მეხსიერების დაქვეითება, გულმავიწყობა მნიშვნელოვნად ჭარბობს ასაკობრივად დასაშვებ ნორმებს და ბევრად სწრაფი პროგრესირებით ხასიათდება (Marina Janelidze et al, 2016).

ზოგადად, ტერმინი „დემენცია“ 50-ზე მეტი მსგავსი სიმპტომის და მიმდინარეობის მქონე დაავადების გამომხატველია. დემენციის ყველაზე მეტად

გავრცელებული ფორმაა ალცჰაიმერის დაავადება. იგი დემენციის შემთხვევების 60-70%-ს შეადგენს. მსგავსი სიმპტომების მიუხედავად, დემენციის გამომწვევი მიზეზები განსხვავებულია (Marina Janelidze et al, 2016).

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, დემენციით დაავადებულია დაახლოებით 50 მილიონი ადამიანი. ყოველწლიურად, 10 მილიონი ახალი შემთხვევა ფიქსირდება. 2050 წლისთვის დემენციით დაავადებულთა რიცხვის სამჯერ გაზრდას ვარაუდობენ (სურ.1) (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/312180>).



სურ.1. დემენციით დაავადებულთა რაოდენობა მსოფლიოს მოსახლეობაში ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2015 წლის მონაცემებით.

- ✓ მსოფლიოში დემენციის ახალი შემთხვევა ყოველ 3 წამში ერთხელ ფიქსირდება;
 - ✓ საზოგადოების თითქმის 80% შეშფოთებულია დემენციის განვითარების ალბათობით, ხოლო ყოველი ოთხი ადამიანიდან ერთი ფიქრობს, რომ დემენციის პრევენციისთვის არაფრის გაკეთება არ შეიძლება;
 - ✓ მსოფლიო მასშტაბით, ჯანდაცვის სპეციალისტების თითქმის 62% არასწორად ფიქრობს, რომ დემენცია ნორმალური დაბერების ნაწილია;
 - ✓ მთელ მსოფლიოში დემენციით დაავადებულთა ოჯახის წევრების 35%-აცხადებს, რომ ოჯახის წევრის დიაგნოზი დამალეს;
 - ✓ მსოფლიოში დემენციის მქონე პაციენტებზე ზრუნველთა 50% -ზე მეტი აღნიშნავს, პასუხისმგებლობებმა უარყოფითად იმოქმედა მათ ჯანმრთელობაზე.
- (<https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/>)

მოსახლეობაში კოგნიტური ფუნქციის დარღვევა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრობლემაა, რადგანაც ის გავლენას ახდეს მოსახლეობის სოციალურ და ეკონომიკურ განვითარებაზე (Zhang Zhang Q et al.2019).

დემენციის მქონე ადამიანების მზარდმა რაოდენობამ, სოციალური და ეკონომიკური პირობების გავლენამ და ამ მიმართულებით სამკურნალო თერაპიის არარსებობამ აუცილებელი გახადა ფოკუსირება დემენციის პოტენციურად მოდიფიცირებადი რისკ-ფაქტორების შემცირებაზე. ამისათვის მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციამ შექმნა სპეციალური გაიდლაინები, სადაც გაწერილია (2013-2020 წლები) სამოქმედო გეგმა კოგნიტური ფუნქციების შემცირებაზე და მის პრევენციაზე (RISK REDUCTION OF COGNITIVE DECLINE AND DEMENTIA WHO GUIDELINES 2019).

ფსიქიკური დაავადებების დიაგნოსტიკურ და სტატისტიკურ სახელმძღვანელოში (DSMV) სიტყვა „დემენცია“ ჩანაცვლებულია ტერმინით „ნეიროკოგნიტური დარღვევა“. ამის მიზეზი ის არის, რომ სიტყვა „დემენციას“ სტიგმის მატარებლად მიიჩნევენ (Wakefield et al 2013).

2020 წელს გამოქვეყნებულმა სტატისტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ დემენციის გავრცელება უფრო მაღალია ევროპასა და ჩრდილოეთ ამერიკაში, ვიდრე სამხრეთ ამერიკაში, აზიასა და აფრიკაში (Cao Q, et al 2020).

დღევანდელ მსოფლიოში 65 წელზე მეტი ასაკის მოსახლეობის სიკვდილიანობის მიზეზი ალცჰაიმერისა და დემენციის დაავადებები წარმოადგენს.

ამერიკაში 2019 წელს ალცჰაიმერის დაავადებით, ოფიციალურად, 121 499 ადამიანი გარდაიცვალა (Kochanek KD. Xu J. et al. 2020).

დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ამერიკული ცენტრის (www.cdc.gov) 2019 წლის მონაცემებით, ამერიკაში ალცჰაიმერის დაავადებით სიკვდილიანობის მაჩვენებელი იყო 37 ადამიანი 100 000 მოსახლეზე, სადაც ალცჰაიმერის დაავადება სიკვდილიანობის მე-6 წამყვან მიზეზად იქცა. ასევე, ამერიკაში დემენციით გამოწვეული სიკვდილიანობა 16%-ით გაიზარდა COVID-19 პანდემიის დროს (Отчет Ассоциации Альцгеймера. 2021).

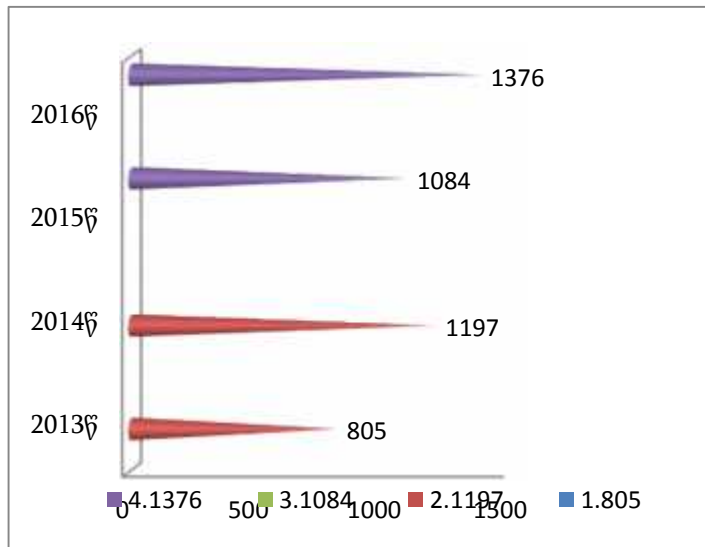
აზიას ჰყავს ყველაზე სწრაფად მზარდი ხანდაზმული მოსახლეობა. იაპონიაში ალცჰაიმერით დაავადებულთა რიცხვი 2025 წლისთვის დაახლოებით 6,5-დან 7 მილიონამდე იქნება, 2060 წლისთვის კი - 8,5-დან 11,5 მილიონამდე.

კვლევების შედეგად აღმოჩნდა, რომ ჩინეთი არის სწრაფად მზარდი ქვეყანა, როგორც მოსახლეობის რიცხოვნობით, ასევე, კოგნიტური ფუნქციის დარღვევით (Zhang et al. 2019).

ჩინეთის სტატისტიკის ეროვნული ცენტრის მონაცემებით, ალცჰაიმერისა და დემენციის სხვადასხვა ფორმით დაავადება სიკვდილიანობის ერთ-ერთ მთავარ მიზეზს შეადგენდა (100 000 მოსახლეზე - 22.5). ეს მონაცემები ჩინეთში დაფიქსირდა 2019 წელს და მსოფლიოში სიკვდილიანობის გამომწვევ დაავადებათა სიაში მე-10 ადგილიდან მე-5-ზე გადმოინაცვლა (Ren R, Qi J et al.2022).

კორეის სტატისტიკური (www.kostat.go.kr) მონაცემების მიხედვით, კორეაში დემენციით სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 2.5-ჯერ გაიზარდა 2009-2019 წლებში, რამაც იგი მსოფლიოში სიკვდილის გამომწვევ მიზეზთა სიაში მე-13-დან მე-7 ადგილზე გადანაცვლება განსაზღვრა.

საქართველოში, დაავადებათა ეროვნული ცენტრის მონაცემებით, ალცჰაიმერით დაავადებულთა რაოდენობამ იმატა. 2013 წელს ალცჰაიმერით დაავადებულთა რეგისტრირებული რაოდენობა 805 იყო, 2014 წელს - 1197, 2015 წელს - 1084, 2016 წელს კი - 1376. 2017 წლის სტატისტიკა ეროვნულ ცენტრში ჯერჯერობით არ არსებობს (სურ.2) (<https://www.allnews.ge>).



სურ.2. ალცჰაიმერის გავრცელების სიხშირე საქართველოში 2013-2016 წლებში (საქართველოს დაავადებათა ეროვნული ცენტრის მონაცემებით).

2018 წლის მონაცემებზე დაყრდნობით, ევროკავშირის და არაევროკავშირის ქვეყნებში დემენციის გავრცელების საშუალო მაჩვენებლების მიხედვით, საქართველოში დემენციის სავარაუდო რაოდენობა დაახლოებით 58 554 შემთხვევას შეადგენდა. თუ გავითვალისწინებთ იმ ევროპული ქვეყნების ინდივიდუალურ შეფასებებს, რომლებიც საქართველოს ჰგავს რამდენიმე დემოგრაფიული მაჩვენებლით (მოსახლეობის რაოდენობა, ეკონომიკური მდგომარეობა, პოსტსაბჭოთა მემკვიდრეობა), დემენციის გავრცელება საქართველოში საშუალოდ მერყეობს 45 500-დან 64 895-მდე შემთხვევის ფარგლებში. (<https://tcm.tsu.ge/index.php/TCM-GMJ/issue/view/24>)

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) მიერ 2020 წელს გამოქვეყნებული მონაცემების მიხედვით, საქართველოში ალცჰაიმერითა და დემენციით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემთხვევების რაოდენობამ შეადგინა 1826, რაც სულ გარდაცვალებათა 3.64%-ს შეადგენს. ასაკობრივად სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 100 000 მოსახლეზე 21.64 შემთხვევაა. ამ მაჩვენებლით საქართველო მსოფლიოში 31-ე ადგილზეა. (<https://www.worldlifeexpectancy.com/georgia-alzheimers-dementia>)

2012 წლიდან ალცჰაიმერის მსოფლიო დღე ფართოდ აღინიშნება ყველა ცივილიზებულ ქვეყანაში. საქართველოში ალცჰაიმერის დაავადების ცნობადობის დღე 2018 წლის 21 სექტემბრიდან აღინიშნება. (<http://alzheimergeorgia.ge/>)

სწორ დიაგნოსტიკასთან ერთად, ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია და საერთაშორისო პროტოკოლები დიდ მნიშვნელობას ანიჭებენ სოციალურ, ფიზიკურ, ემოციურ და ფინანსურ დახმარებას, რასაც პაციენტების ოჯახის წევრებს სახელმწიფო უნდა უწევდეს. ამ მიმართულებით სოციალური მუშაკის ინსტიტუტი საქართველოში უფრო მეტად უნდა განვითარდეს. სოციალურმა მუშაკმა ინფორმაცია უნდა მიაწოდოს პაციენტის ოჯახის წევრებს დაავადების შესახებ. როცა პიროვნებას დემენციის ნიშნები ეწყება, ამას ოჯახის წევრები ხშირად ვერ ამჩნევენ, სანამ დემენციის მძიმე ფორმა არ ჩამოყალიბდება. დაბალი სოციალური მომსახურების პირობებში დაავადების გამოვლენისა და მართვის სიხშირე, სწორედ,მათ აწვებათ კისერზე ([HTTPS://INDIGO.COM.GE/ARTICLES MEXSIERE BIS-SHEBRUNEBA](https://indigo.com.ge/articles/mexsierebis-shebruneba)).

დემენციის რისკ-ფაქტორები შეიძლება იყოს მოდიფიცირებადი ან არამოდიფიცირებადი. დემენციის არამოდიფიცირებადი რისკ-ფაქტორები მოიცავს: **გენეტიკურ პოლიმორფიზმებს**, ასაკს, სქესს, რასას, ეთნიკურობას და ოჯახურ ისტორიას. ასაკი დემენციის მთავარი არამოდიფიცირებადი რისკ-ფაქტორია: 65 წლის შემდეგ რისკი ორმაგდება, ყოველ 5 წელიწადში 1–2%-ით 65–69 წლის ასაკში, 35–40%-ით 85 წელზე უფროსი ასაკის ადამიანებში. დემენციის შემთხვევების 80% დიაგნოზირებულია 75 წლის შემდეგ (Livingston G et al.2020) (Loy CT et al. 2014).

ნეიროდეგენერაციული დაავადებები. ნერვული სისტემის დეგენერაციული დაავადებები - ნეიროდეგენერაციები კლინიკური ფენომენოლოგიით მდიდარი პათოლოგიის კრებითი სახელია, რომელსაც ორი ძირითადი მახასიათებელი აერთიანებს:

- ✓ დაბერებასთან ერთად მათი აღმოცენების ალბათობა იზრდება. ეს არის ასაკთან ასოცირებული პათოლოგია.
- ✓ ყოველი კონკრეტული ნოზოლოგიის დროს დაავადებისათვის სპეციფიკურია ნეირონთა გარკვეული ჯგუფების, ნეირონული სისტემების ან წრეების დაზიანება.

დეგენერაციული დაავადებების მემკვიდრული ფორმების დროს ნეირონული დაზიანების ბიოლოგიური მარკერების გამოვლენამ გარკვეული ნათელი მოჰვინა ნეიროდეგენერაციის პათოგენეზს. იმ შემთხვევაში კი, როდესაც დაავადების მემკვიდრული ფორმები სპორადულთან შედარებით იშვიათია, უჯრედული

ბიოლოგიის ზოგადი პრინციპები განაპირობებს ამ ორი ფორმის დროს მსგავსი პათოფიზიოლოგიური მექანიზმის არსებობას.

დეგენერაციული დაავადებების კატეგორიას ორი უმთავრესი ნიშანი ახასიათებს:

- ✓ აზიანებს ნერვული სისტემის კონკრეტულ ნეირონებს და ნეირონულ სისტემებს;
- ✓ იწყება შემპარავად, ნერვული სისტემის ნორმალური ფუნქციონირების შემდეგ და მრავალწლიანი პროგრესირებადი მიმდინარეობით ხასიათდება.

დეგენერაციული პროცესის დროს ნეირონების ნელი კვდომა თანმხლებია დენდრიტების, აქსონების, მიელინის განადგურებით, მაგრამ დაავადების ძალზე ნელი მიმდინარეობის გამო, მას არ ახლავს ირგვლივ მყოფი ქსოვილოვანი სტრუქტურების რეაქტიული ცვლილებები. ვინაიდან ეს დაავადებები დაკავშირებულია ქსოვილის დაკარგვასთან, რადიოლოგიურად ტვინის ქსოვილის საერთო მოცულობა ან უცვლელია ან მისი მასა მცირდება, ვითარდება ატროფია ტვინში ლიქვორის შემცველი სივრცის მატებით. ეს რადიოლოგიური მახასიათებელი განასხვავებს ატროფიულ პროცესს ნერვული სისტემის სხვა პროგრესირებადი დაავადებებისგან.

დეგენერაციული დაავადებების კლასიფიკაცია ემყარება გენეტიკურ ან მოლეკულურ დარღვევებს. მრავალფეროვანი კლინიკური პათოლოგიური ცვლილებები შეიძლება თან ახლდეს ერთ გენეტიკურ დეფექტს, მეორე მხრივ, სხვადასხვა გენეტიკურმა მუტაციამ შეიძლება განაპირობოს მსგავსი კლინიკური ფენოტიპის მქონე პათოლოგიის განვითარება.

I.2. დემენციის მქონე პაციენტის კოგნიტური უნარების შეფასება. დემენციის

კლასიფიკაცია

კოგნიტური ფუნქციების და ცნობიერების საერთო დონის შეფასებისათვის პაციენტს სთავაზობენ რამდენიმე მარტივი ტესტის შესრულებას, რომლის შედეგების მიხედვით კეთდება დასკვნები. ჩვეულებრივ, ტესტირებით მოწმდება შემდეგი ფუნქციები: მოკლე და გრძელვადიანი მეხსიერების მდგომარეობა, სივრცეში ორიენტაცია, აბსტრაქტული აზროვნების უნარი, წერა, კითხვა, ანგარიში, ამოცნობა, ყურადღება,

პიროვნების ემოციური სფერო, ილუზიებისა და ჰალუცინაციების არსებობა, ყოველ-
დღიური აქტივობების დარღვევის არსებობა და ხარისხი.

დეტალურად უნდა იქნეს შესწავლილი პირველადი სიმპტომები, რომლებიც
ტვინის დაზიანებული უბნების ლოკალიზაციაზე მიუთითებს, რაც დემენციათა
ნოზოლოგიური დიფერენცირების საფუძველს წარმოადგენს. აუცილებელია,
გათვალისწინებული იქნეს დემენციის განმაპირობებელი გენეტიკური დეფექტი.
დიაგნოზის საბოლოო დასმა შესაძლებელია მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუკი
დარღვევებზე დაკვირვება მიმდინარეობს, არანაკლებ, 6 თვის განმავლობაში.

ალცჰაიმერის მკურნალობამ ქოლინესტერაზის ინჰიბიტორებით, შეიძლება
გამოიწვიოს კოგნიტიური უნარების დაქვეითება პაციენტებში, რომლებსაც ახასიათებს
იოლი და საშუალო სიმძიმის დემენცია, მაგრამ მკურნალობის თანამედროვე მეთოდები
ვერც ცვლის დაავადების მიმდინარეობას.

პაციენტის შეფასებისას გათვალისწინებული უნდა იქნეს დემენციის ფორმა,
ტიპური ნიშნები და პათოლოგიური ცვლილებები (ცხრ. 1).

ცხრილი 1.

დემენციისათვის დამახასიათებელი ძირითადი კოგნიტური სინდრომი
(კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია - გაიდლაინი)

სინდრომი	ტიპური ნიშნები	პათოლოგიური ცვლილებები
ტემპო-პარიეტული დემენცია (უკანა დემენცია)	მეტყველების დარღვევები, განმეორებით გახსენების პროცესების დარღვევა	ტვინის ქერქში ამილოიდური ფოლაქები ან ნეიროფიბრილური წნულები
ფრონტო-ტემპორული შუბლისა და საფეთქლის წილების დარღვევების დემენცია (წინა დემენცია)	სხვებისადმი მგრძნობელობის უნარის დაკარგვა, არაადეკვატური, არაკორექტული და ხშირად უცნაური	შუბლის და საფეთქლის წილებში ნეირონების დაღუპვა. ქერქსა და ჰიპოკამპში პიკის სხეულაკები, ნეირონების შეშუპება
სუბკორტიკულური დემენცია	მეხსიერების დარღვევები, მოტივაციის დაკარგვა	ჰანტინგტონის დაავადება, შიდსი-

		დემენცია. ქერქვეშა პათოლოგია
--	--	---------------------------------

დემენციის ეტიოლოგიური კლასიფიკაცია. ეტიოლოგიური კლასიფიკაციის მიხედვით გამოყოფენ, ე.წ. „პირველად“ და „მეორად“ დემენციებს. ეს უკანასკნელი გულისხმობს სხვადასხვა ინფექციური, მეტაბოლური, ტოქსიური, სიმსივნური და ა.შ. დაავადებებით გამოწვეულ დემენციებს. „პირველადი“ დემენციები აერთიანებს ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებს (ალცჰაიმერის დაავადება, დემენცია ლევის სხეულაკებით, ფრონტოტემპორული დემენცია). მეორე დიდ ჯგუფს წარმოადგენს ვასკულური (სისხლძარღვოვანი) დემენცია (ვასკულური კოგნიტური დაზიანება). დემენციის ყველაზე გავრცელებულ მიზეზს ალცჰაიმერის დაავადება წარმოადგენს (>50%), რომელსაც სიხშირით მოსდევს ვასკულური კოგნიტური დაზიანება (ვასკულური დემენცია) (15-25%) (დემენციის გამოვლენა და მართვა ზოგად საექიმო პრაქტიკაში. გაიდლაინი. 2 009 წ. საოჯახო მედიცინის პროფესიონალთა კავშირი).

გამოიყოფა დემენციის შემდეგი ფორმები (ცხრ.2):

1. დემენცია ალცჰაიმერის დაავადების დროს (F00) - ის ნეიროდეგენერაციული დაავადებაა, რომელსაც მივყავართ დემენციამდე. ალცჰაიმერის ტიპის დემენციაზე მიუთითებს პაციენტის ჩივილები, რაზედაც ზოგადი პრაქტიკის ხანდაზმულ პაციენტებში ქცევისა და ფუნქციონირების უნარის (პირადი ჰიგიენის დაცვა, სოციალური ურთიერთობები) შეცვლა ხშირად დემენციის არსებობაზე მიუთითებს.

2. სისხლძარღვოვანი (ვასკულური) დემენცია (F01) - ვასკულური დემენციის შემთხვევაში პაციენტებს აღენიშნება კოგნიტური დეფიციტი და ქცევითი ანომალიები. მისი კლინიკური ნიშნები დაზიანების უბანზეა დამოკიდებული და დიდი მრავალფეროვნებით გამოირჩევა.

3. დემენცია კლასიფიცირებული დაავადებების დროს (F02)

4. დემენცია პიკის დაავადების დროს F02.2-(შუბლ-საფეთქლისმიერი დემენცია). ამ დაავადების დროს აღინიშნება ფოკალური ატროფიული უბნები შუბლისა და საფეთქლის პოლუსებზე.

5. დემენცია კრეიტცფელდტ-იაკობსის დაავადების დროს; დაავადება იშვიათი პათოლოგიაა, რაც ტვინის ქსოვილში ნერვული უჯრედების დესტრუქციის გამომწვევი პროტეინის დაგროვებითაა განპირობებული.

6. დემენცია ჰანტინგტონის დაავადების დროს - თავის ტვინის ქერქის პროგრესირებადი დეგენერაციაა. გადაეცემა აუტოსომურ-დომინანტური გენით, რომელიც ლოკალიზებულია მეოთხე ქრომოსომის მოკლე მხარში.

7. დემენცია პარკინსონის დაავადების დროს - ნეიროდეგენერაციული პათოლოგიაა, რომელიც კუნთების რიგიდობის მომატებით, ტრემორითა და ბრადიკინეზიით ხასიათდება. ამას ხშირად თან ერთვის კოგნიტური ფუნქციების გაუარესება.

8. დემენცია, განპირობებული აივ (ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი) ინფექციით, როდესაც არ არსებობს დემენციის გამომწვევი სხვა თანმხლები დაავადებები, რითაც შეიძლება აიხსნას არსებული სურათი.

9. დემენცია სპეციფიკური დაავადებების დროს (მაგ., ცერებრული ლიპიდოზი; ეპილეფსია; ჰიპერკალცემია და ა.შ.).

10. დაუზუსტებელი დემენცია (F03).

და სხვა.

(დემენციის გამოვლენა და მართვა ზოგად საექიმო პრაქტიკაში. გაიდლაინი. 2009 წ. საოჯახო მედიცინის პროფესიონალთა კავშირი).

ცხრილი 2.

დემენციის კლასიფიკაცია

კლასიფიკაცია	მიზეზი	დემენციის ტიპი
1. დემენცია ალცჰაიმერის დაავადების დროს (F00)	უცნობია, მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გენეტიკური ფაქტორი	კორტიკულური დემენცია პირველადი დემენცია
2. სისხლძარღვოვანი (ვასკულური) დემენცია (F01)	დაზიანება ხდება თავის ტვინში სისხლის ნაკადის შემცირების გამო. სისხლძარღვოვანი დემენცია ინსულტის	მეორადი (სუბკორტიკულური ტიპის დემენციები)

	შემდეგ იჩენს თავს.	
3. დემენცია კლასიფიცირებული დაავადებების დროს (F02)		დემენცია, განპირობებული ზოგადი ფიზიკური მდგომარეობით
4. ფრონტო-ტემპორალური დემენცია, ქვეკატეგორია-პიკის დაავადება	გენეტიკური მიდრეკილება, თავის ტრავმები, ინტოქსიკაცია, ტაუ-პროტეინის, მიმოცვლის დარღვევა თავის ტვინში.	პირველადი დემენცია კორტიკულური დემენცია
5. დემენცია კრეიტცფელდტ-იაკობსის დაავადების დროს	ნევროლოგიური ცვლილებებით, რომელთა მიზეზად ითვლება სპეციფიკური გადამცემი აგენტი	
6. დემენცია ჰანტინგტონის დაავადების დროს	თანდაყოლილი გენის მუტაცია	პირველადი სუბკორტიკულური
7. დემენცია პარკინსონის დაავადების დროს	გენეტიკური და გარემო ფაქტორების კომბინაცია	პირველადი სუბკორტიკულური
8. დემენცია, განპირობებული აივ ინფექციით	აივ ინფექციის ფონზე აღმოცენებული დემენცია ხასიათდება კოგნიტური ფუნქციების პროგრესირებადი დაქვეითებით, მოტორული დისფუნქციითა და ქცევითი აშლილობებით	მეორადი შერეული დემენციები
9. დემენცია სპეციფიკური დაავადებების დროს (მაგ. ცერებრული ლიპიდოზი; ეპილეფსია; ჰიპერკალცემია და ა.შ.)		
10. დაუზუსტებელი		

დემენცია (F03)		
11. პრესენილური დემენცია, რომელიც სხვაგვარად არ არის დაზუსტებული		
12. პირველადი დეგენერაციული დემენცია, რომელიც სხვაგვარად არ არის დაზუსტებული		
13. დეპრესიული ან პარანოიდული ტიპის სენილური დემენცია		
14. სენილური ფსიქოზი, რომელიც სხვაგვარად არ არის დაზუსტებული არ იგულისხმება: დელირიუმით ან ცნობიერების მწვავე აბნევით გამოწვეული სენილური დემენცია (F05.1) სენილურობა, რომელიც სხვაგვარად არ არის დაზუსტებული (R54)		

დემენციის მიზეზებს წარმოადგენს ც.ნ.ს-ის დაზიანება, რომელიც გამოწვეულია ისეთი დაავადებით, რაც თავის ტვინის უჯრედების დაზიანებას იწვევს. ალცჰაიმერის დაავადება დემენციის განვითარების ხშირი მიზეზია. თუმცა, არსებობს დაავადებები, რომლის ფონზე დემენცია არის დაავადების მეორადი გართულება. ასეთ დაავადებებს მიეკუთვნება: ინსულტი, ჰიპერტონია, ალკოჰოლიზმი, ც.ნ.ს-ის სიმსივნეები, ქალა-ტვინის ტრავმები, ინფექციები. გარდა ამისა, დემენციის მიზეზი შეიძლება იყოს ჰემოდიალიზის პროცედურის გართულებები, თირკმლისა და ღვიძლის მძიმე უკმა-რისობის არსებობა, ენდოკრინული პათოლოგიები და მძიმე აუტოიმუნური დაავა-

დებები, როგორცაა გაფანტული სკლეროზი ან წითელი მგლურა, ასევე, ონკოლოგიური დაავადებები. დემენციის განვითარების დამატებით რისკ-ფაქტორად შეიძლება ჩაითვალოს დემენციით დაავადებული ნათესავების (გენეტიკური რისკ-ფაქტორი) არსებობა (სურ. 3).



სურ.3. დემენციის განვითარების მიზეზები.

დემენცია პროგრესირებადი დაავადებაა. მის მიმდინარეობაში სამ სტადიას არჩევენ:

1. დაავადებულის სოციალური ადაპტაციის შესაძლებლობიდან გამომდინარე, პირველი სტადია ხასიათდება სიმპტომების გამოვლინების მსუბუქი ხარისხით. ავადმყოფი ინარჩუნებს თავისი მდგომარეობისადმი კრიტიკულ დამოკიდებულებას და გააზრებული აქვს მკურნალობის აუცილებლობა. ასეთ ავადმყოფებს უნარი შესწევთ, მოემსახურონ საკუთარ თავს, მათთვის ხელმისაწვდომია ყოფითი საქმიანობის ჩვეული სახეები: საკვების მომზადება, დალაგება, პირადი ჰიგიენა და სხვა.

2. დაავადების ამ სტადიაზე ავადმყოფს ეწყება უხეში ინტელექტუალური დარღვევები და უქვეითდება თავისი დაავადების მიმართ კრიტიკული აღქმის უნარი. დაავადების ამ სტადიაზე ავადმყოფს ესაჭიროება მუდმივი მეთვალყურეობა, რადგანაც შეუძლია ზიანი მიაყენოს, როგორც საკუთარ თავს, ასევე, გარშემომყოფთ.

3. მძიმე დემენციის დროს ავადმყოფები უუნარონი არიან, ვერ იცავენ ჰიგიენის ელემენტარულ წესებს, ვეღარ ცნობენ ოჯახის წევრებს, ხშირად კარგავენ ლოგიკური აზროვნების უნარს, ავადმყოფი იმყოფება სრულ აპათიაში, არ განიცდის შიმშილისა და წყურვილის გრძნობას. ასეთ ავადმყოფებზე აუცილებელია საათობრივი მეთვალყურეობა და მოვლა.

რადგანაც, დემენციის მიზეზებს წარმოადგენს ც.ნ.ს-ის დაზიანება, რომელიც გამოწვეულია ისეთი დაავადებით, რაც თავის ტვინის უჯრედების დაზიანებას იწვევს, მნიშვნელოვანია დემენციის კლასიფიკაციის დროს ყურადღება მივაქციოთ დემენციის მიზეზს და დაავადების ტიპებს (ცხრილი 2).

ვასკულური (სისხლძარღვოვანი) დემენცია. ცერებროვასკულური დაავადებები თანამედროვე ნევროლოგიის ერთ-ერთი, ყველაზე მნიშვნელოვანი სამედიცინო და სოციალური პრობლემაა, რადგან ისინი იწვევს ავადობას, სიკვდილიანობას და ინვალიდობას ყველაზე მაღალი მაჩვენებლებით. იყოფა ქრონიკულ და მწვავე ფორმებად. სისხლძარღვოვანი დემენციის დასადგენად მოწოდებულია ჰაჩინსკის სკალა (იხ. დანართი 1).

სისხლძარღვოვანი დემენციისათვის ყველაზე მეტად დამახასიათებელი ნიშანია მრავლობითი იშემიური კერების არსებობა. სისხლძარღვოვანი დემენცია, ალცჰაიმერის დაავადების შემდეგ, დემენციის ყველაზე ხშირი მიზეზია. ამ დაავადების მაპროგოცირებელია:

- ✓ ათეროსკლეროზი,
- ✓ ჰიპერტენზია,
- ✓ დიაბეტი,
- ✓ გულის სარქველოვანი დაავადებები,
- ✓ ასაკი - 60 წელზე ზევით,
- ✓ ჭარბი წონა.

მნიშვნელოვანია სპეციალური მედიკამენტოზული საშუალებების მიღება, რომლებიც აუმჯობესებს ტვინის მეტაბოლიზმს და სისხლძარღვთა კედლების მდგომარეობას. ექიმი არჩევს მკურნალობის რეჟიმს. მედიკამენტები კი, ანელებს დემენციის განვითარებას. ადრეულ სტადიაზე დაავადება უფრო განკურნებადია, ამიტომ მნიშვნელოვანია არ გამოვტოვოთ საწყისი სიმპტომები და ექიმთან დროული ვიზიტი, მაგრამ დაავადების ადრეული ეტაპი ხშირად შეუმჩნეველი რჩება, რადგან ის აშკარა სიმპტომების გარეშე მიმდინარეობს. ხანდაზმული ადამიანი შეიძლება გახდეს გულმავიწყი, გონებაგაფანტული, დაკარგოს დროის შეგრძნება. ასეთ გამოვლინებებს

ხშირად მიაწერენ ასაკთან დაკავშირებულ გარდაუვალ ცვლილებებს. თუმცა, არსებობს ნიშნები, რომლებიც იჩენს თავს:

- ✓ ფსიქო-ემოციური მდგომარეობის ცვლილება;
- ✓ სოციალური აქტივობის ცვლილება;
- ✓ ინტერესთა დიაპაზონის შევიწროება;
- ✓ პრობლემები, დაკავშირებული წერილობით და ზეპირ მეტყველებასთან;
- ✓ სიარულის ცვლილებები, სიმტკიცე, კანკალი და კუნთების ჰიპერტონიურობა.

ასეთი ნიშნების არსებობის შემთხვევაში აუცილებელია ექიმთან დროული ვიზიტი.

პაციენტის კოგნიტური უნარების გაუარესების ნიშნები დამოკიდებულია ნერვული უჯრედების ატროფიის გამომწვევ ფაქტორზე, ასევე, ტვინის დაზიანებულ ნაწილზე. სისხლის მიმოქცევის მწვავე უკმარისობის შემთხვევაში სისხლძარღვოვანი დემენციის შედეგები ვლინდება, დაახლოებით, ერთი თვის განმავლობაში, ხოლო მიკროინსულტით გამოწვეული სიმპტომები ექვსი თვის შემდეგ ვლინდება. სისხლძარღვოვან დემენციას ყოველთვის არ ახლავს ფსიქიკური მდგომარეობის სრული გაუარესება.

სამწუხაროდ, შეუძლებელია იმ ნერვული უჯრედების დაკარგული ფუნქციების აღდგენა, რომლებიც ატროფირდება, რადგან იშემიური ცვლილებები შეუქცევადია. გარდა ამისა, სისხლძარღვოვანი დემენცია პროგრესირებს. მკურნალობის ჩაუტარებლობისა და სიმპტომების სწრაფი განვითარების შემთხვევაში შესაძლებელია, პაციენტი დაავადების დაწყებიდან რამდენიმე წელიწადში დაიღუპოს. თუმცა, შესაძლებელია ნეიროდეგენერაციული დაავადების მქონე პაციენტის სიცოცხლის გახანგრძლივება სათანადო სამედიცინო მხარდაჭერით. ასევე, შესაძლებელია სტაბილურობის შენარჩუნება და მდგომარეობის გარკვეული გაუმჯობესება.

სისხლძარღვოვანი დემენციის შემცირება შეიძლება შემდეგი პირობების განთვალისწინებით: ალკოჰოლის ზომიერი მიღება, ვარჯიში, სუფთა ჰაერზე სეირნობა, სისხლის წნევის კონტროლი, ქოლესტერინის დონის შემცირება. სისხლძარღვოვანი დემენციის დროს ხშირია შუბლის წილის დისფუნქცია ან კეროვანი ნეიროფსიქოლოგიური გამოვლინებები.

პერივენტრიკულური თეთრი ნივთიერებიდან MRI კვლევით მიღებული ლეიკოარაიოზად (Leuko-თეთრი, orosis-გაიშვიათება) წოდებული სიგნალის დიფუზური ცვლილებები ვასკულარული დემენციის რისკ-ფაქტორად განიხილება.

სუბკორტიკულური ენცეფალოპათია - ხასიათდება დემენციასთან ერთად პერივენტრიკულური თეთრი ნივთიერების იშემიური დეგენერაციით. იგი ცნობილია ბინსვანგერის დაავადების სახელით, რომელიც გამოიყენება მცირე არტერიების არტერიოსკლეროზით განპირობებული თეთრი ნივთიერების დაზიანების აღსანიშნავად. მის კლინიკურ გამოვლენას წარმოადგენს სუბკორტიკული დემენციის განვითარება (კლინიკური ნევროლოგია. მ.ჯანელიძე. 2013)

მე-19 საუკუნის ბოლოს და მე-20 საუკუნის დასაწყისში ბინსვანგერის დაავადება ვერ აღწერეს შემთხვევათა მცირე რაოდენობის გამო. მაგრამ მომდევნო წლებში დაავადების მიმდინარეობა საკმაოდ გაიზარდა. ეს დაავადება პირველად 1894 წელს აღწერა შვეიცარიელმა ფსიქიატრმა და ნეიროპათოლოგმა ოტო ლუდვიგ ბინსვანგერმა, რომელმაც პირველმა შეისწავლა თავის ტვინის თეთრი ნივთიერების ნელა პროგრესირებადი ატროფია, რომელშიც ტვინის რუხი ნივთიერება არ შეიცვალა. ამ დაავადების მკურნალობა სიმპტომურია. მისი ყველაზე დამახასიათებელი თვისებაა ფსიქომოტორული თვისებების შენელება. ამ დაავადების მქონე ადამიანები ხშირად ილუპებიან მისი დაწყებიდან ხუთი წლის განმავლობაში.

ბინსვანგერის დაავადება არის პროგრესირებადი ნევროლოგიური დაავადება, რომელიც განიხილება სისხლძარღვოვანი დემენციის სახეობად. იგი ასოცირებულია სუბკორტიკულური თეთრი ნივთიერების პათოლოგიასთან. გამოწვეულია ათეროსკლეროზითა და თრომბოემბოლიით, გავლენას ახდენს სისხლძარღვებზე, რომლებიც სისხლს აწვდიან ტვინის ღრმა სტრუქტურებს. დაავადება თავს იჩენს 55-65 წლის ადამიანებში და საბოლოოდ იწვევს პაციენტის სიკვდილს (კლინიკური ნევროლოგია. მ.ჯანელიძე. 2013)

ბინსვანგერისათვის დამახასიათებელი მოვლენები ახასიათებს მე-19 ქრომოსომის მუტაციით გამოწვეულ აუტოსომურ დომინანტურ ოჯახურ დაავადებას, რომელიც ცნობილია CADASIL-ად (ცერებრული აუტოსომურ დომინანტური

არტერიოპათია სუბკორტიკულური ინფარქტებით და ლეიკოენცეფალოპათიებით). იგი წარმოადგენს პროგრესირებად მემკვიდრულ დემენციას, რომლის დროსაც პაციენტებს ახალგაზრდობისთანავე აღენიშნება განმეორებითი ინსულტები, რის ფონზეც ვითარდება დემენცია. 60 წლამდე გენეტიკური მიმდინარეობა სრული არ არის. MR ტომოგრაფიული ცვლილებები შეიძლება აღენიშნებოდეს ოჯახის ჯანმრთელ წევრებსაც (კლინიკური ნევროლოგია. მ.ჯანელიძე.2013)

ბინსვანგერის დაავადებით დაავადებულ პაციენტებში ვლინდება შემდეგი სიმპტომები:

- ✓ მუტიზმი - ლაპარაკის უუნარობა ან სურვილის არქონა;
- ✓ აბულია - ნებისყოფის არარსებობა ან დაქვეითებული უნარი;
- ✓ გულგრილობა - არაფრის მიმართ ინტერესის ნაკლებობა;
- ✓ დიზართრია - მეტყველების მოშლა, რაც გამოიხატება ბგერის გამოთქმის გაძნელებაში;
- ✓ დისფაგია - ყლაპვის უუნარობა ან ყლაპვის გაძნელება.

(<https://www.alzheimers.gov/alzheimers-dementias/vascular-dementia>)

I.3. კოგნიტური ფუნქციები და COVID 19

კორონა ვირუსის პანდემიამ, რომელიც მთელ მსოფლიოში სწრაფი ტემპებით ვითარდებოდა, მნიშვნელოვანი გავლენა მოახდინა მოსახლეობის ფსიქიკურ მდგომარეობაზე. ამ მხრივ განსაკუთრებით საყურადღებოა ხანდაზმულები, ფსიქიკური პრობლემების მქონე პირები, მათი მზრუნველები და სხვადასხვა ქრონიკული დაავადების მქონე ადამიანები.

ფსიქოლოგიური გართულებებიდან აღსანიშნავია, როგორც ინფიცირებასთან დაკავშირებული შფოთვა და შიში, ასევე, საკარანტინე ზომების მიღებით გამოწვეული იზოლაცია, მარტოობა, დეპრესია, ალკოჰოლისა და ფსიქოაქტიური ნივთიერების ჭარბი მოხმარება. არეალებში, სადაც ინფექციის გავრცელების გამო შეზღუდულია გადაადგილება, ფსიქიატრიულ სერვისებზე ხელმისაწვდომობა გართულებულია, როგორც სერვისის მოსარგებლე პაციენტებისთვის, ასევე, იმ პირებისთვისაც,

რომლებსაც პანდემიის პირობებში არა მარტო ფსიქიკური აშლილობები, არამედ, კოგნიტური დარღვევებიც განუვითარდათ.

COVID-19-ის პანდემიის პირობებში უწყვეტი ფსიქოლოგიური დახმარების უზრუნველყოფა ჯანდაცვის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს. COVID-19 პანდემია სერიოზული გამოწვევაა, როგორც ფსიქიკური ჯანდაცვის სერვისებისთვის, ასევე, ფსიქიატრიული სტაციონარული მომსახურებისთვისაც. მწვავე ფსიქოზურ მდგომარეობაში მყოფი ინფიცირებული პაციენტი შეიძლება იყოს აგზნებული, აჟიტირებული ან ავლენდეს აგრესიას, არ ემორჩილებოდეს მედპერსონალს და უარს აცხადებდეს სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვან მკურნალობაზე.

COVID-19-ით დაავადებულ პაციენტებში ექიმები ხშირად აღნიშნავენ ნერვული სისტემის დაზიანებას - ცნობიერების აღრევას, დელირიუმს (ფსიქიკის მწვავე მოშლა; თან სდევს ილუზიები, დეზორიენტაცია, ჰალუცინაციები ან ზედმეტი აგზნებადობა), პიროვნების გაორებასა და მეხსიერების პრობლემებს. ყველა ეს სიმპტომი, როგორც წესი, დაავადების მწვავე ფაზის დროს ვლინდება მძიმედ დაავადებულებში და დროებითი ხასიათი აქვს.

ადამიანებში პოსტ-კოვიდურ პერიოდში ვლინდება კოგნიტური ფუნქციების დარღვევები უუნარობის, სკლეროზის ან ქრონიკული დაღლილობის სახით. აღნიშნული გამოვლინებები თავისი სიმპტომებით ერთმანეთისაგან განსხვავებულია და შეიძლება გამოვლინდეს თავის ტკივილით, შფოთვით, დეპრესიით და ინსულტით. ადამიანების 80%-ზე მეტში პოსტკოვიდური სიმპტომები განიცდის ნერვულ გართულებებს. როგორ ხვდება ვირუსი თავის ტვინის დაცულ უბანში, ეს ჯერ კიდევ ინტენსიური კვლევის საკითხია.

ნეირომეცნიერების საზოგადოების (SFN) ყოველწლიურ, 50-ე შეხვედრაზე (ვირტუალური ფორმატით) წარმოადგინეს ჯერ კიდევ გამოუქვეყნებელი კვლევების სერია, რომელიც აღწერს SARS-COVID-2-ის ასპექტებს, რაც იწვევს დაავადებას. ც.ნ.ს-ში ვირუსის შეღწევა ორ ეტაპად მიმდინარეობს: უჯრედში ვირუსის შეღწევიდან - თავის ტვინში გავრცელება და ნერვული ფუნქციის დარღვევა. ნერვულ უჯრედებში ვირუსის შესვლის ალბათობამ მკვლევრები მიიყვანა იმ დასკვნამდე, რომ ამ უჯრედების

ზედაპირს აკლია მოლეკულური მიმაგრების წერტილები. ინფილტრაციის კიდეც ერთი გზა აღნიშნული იყო Sciencelast-ში გამოქვეყნებულ ჟურნალში.NRP1 რეცეპტორი, რომელიც ნერვული უჯრედების ზედაპირზე იმყოფება, ურთიერთმოქმედებს ამ უჯრედების ზედაპირზე არსებულ ფერმენტებთან, რომელსაც ფურინი ეწოდება. იგი ვირუსის გასვლის საშუალებას იძლევა.

ვირუსი, ადამიანის უჯრედში შესაღწევად იყენებს სპეციალურ ცილას, რომელიც წანაზარდების სახითაა განლაგებული ვირუსის ზედაპირზე და ელექტრონული მიკროსკოპით დათვალიერებისას გვირგვინის შესახედაობა აქვს. სწორედ, ამ ცილოვანი წანაზარდებით უკავშირდება ვირუსი ადამიანის უჯრედის მემბრანას, რისთვისაც მასპინძლის უჯრედის ცილას - ფურინს იყენებს. მნიშვნელოვანია, რომ ფურინი სხვადასხვა ქსოვილშია, მათ შორის, ფილტვებში, ნაწლავებში, ღვიძლში. ამიტომ ვირუსს არა მხოლოდ ფილტვის, არამედ სხვადასხვა ორგანოს სერიოზული დაზიანება შეუძლია.

SARS-cov-1-ფურინის აქტივაციის უნარი არ ჰქონდა. ასევე, ადამიანის უჯრედზე არსებული ცილა, რომელსაც უკავშირდება კორონავირუსის ცილა- წანაზარდი,- ეს ანგიოტენზინის გარდამქმნელი ფერმენტი ACE2 -ია. აღმოჩნდა, რომ ახალი კორონავირუსი ამ ფერმენტთან გაცილებით უფრო მტკიცე კავშირს ამყარებს, ვიდრე მისი წინამორბედი.

SFN 2021 წლის ბრიფინგზე, ინდოეთის სამედიცინო ინსტიტუტის მკვლევრებმა ჩაატარეს გენისა და ცილის მოლეკულის კომპიუტერული ანალიზი, რომელიც აჩვენებდა NRP1 და ფურინის არსებობას ტვინის ზოგიერთ უბანზე, განსაკუთრებით ჰიპოკამპში, სადაც მეხსიერების და დასწავლის უბანია.

ჯონ ჰ. მორისონმა, კალიფორნიის უნივერსიტეტის, დევისის მედიცინის სკოლის ნეირომეცნიერების პროფესორმა და Primate Research Center-ის დირექტორმა, აღწერა თავისი გუნდის მუშაობა ვირუსების გავრცელებაზე. მათ კვლევაში რეზუს მაიმუნები, მათ შორის დიაბეტური ქვეჯგუფი, დაინფიცირდნენ SARS-CoV-2-ით. ერთი კვირის შემდეგ მკვლევრებმა აღმოაჩინეს ვირუსის კვალი (ცილები და

გენეტიკური მასალა), რომელიც გავრცელდა ცერებრული ქერქის რამდენიმე უბანზე, განსაკუთრებით, დიაბეტიან ცხოველებში.

„ვირუსის პირდაპირი შეღწევა სასუნთქ სისტემაში, პროდუქტიული ნეირო-ნული ინფექციები და თავის ტვინის მრავალ რეგიონში გადატანა, სავარაუდოდ, არის COVID-19-ის ნევროლოგიური გართულებების მიზეზი“, - ამბობს მორისონი. ერთ-ერთი ადგილი, სადაც ვირუსი იმყოფებოდა დიაბეტიან მაიმუნებში, იყო ენტორინალური ქერქი, რომელსაც მორისონი უწოდებს „თავის ტვინის ყველაზე დაუცველ ადგილს ალცჰაიმერის დაავადების მიმართ“. ასე რომ, როგორც კი ვირუსი გამოჩნდება, მას შეუძლია დიდი როლი შეასრულოს მსუბუქი კოგნიტური უნარების დაქვეითებასა და დემენციაში.

კვლევის კიდევ ერთი სფეროა COVID-ის გავლენა ტვინის ფუნქციონირებაზე. რამდენიმე კანადური ინსტიტუტის ელექტროენცეფალოგრაფიულმა კვლევებმა როტმანის, მაკმასტერის, ტორონტოს და სანიბრუკის ინსტიტუტებში, აჩვენა, რომ COVID-ის მსუბუქ შემთხვევებსაც კი შეუძლია ტვინის აქტივობის შეცვლა. მკვლევრებმა შეისწავლეს 42 ადამიანი, რომლებიც COVID დადებითი იყვნენ, ისინი შემდეგ კარანტინში მოათავსეს სახლში და შეადარეს 14 ადამიანთან, რომლებსაც ჰქონდათ გრიპის სიმპტომები და COVID უარყოფითები იყვნენ. როდესაც შეფასდა კვლევის შედეგი დაახლოებით ოთხი თვის შემდეგ, აღმოჩნდა, რომ ტვინის ტალღის კომპოზიტური სიძლიერე უფრო დაბალი იყო COVID დადებით ჯგუფში, ვიდრე საკონტროლო ჯგუფში. COVID-დადებით შემთხვევებში ზოგიერთი გადამწყვეტი სიგნალი გაქრა რვა თვის შემდეგ. მაგრამ მაინც, ამ ჯგუფს მთლიანობაში ჰქონდა უფრო დაბალი მაჩვენებლები ზოგიერთი განზომილების მიხედვით. COVID-ის და სოციალური დისტანციის კომბინაციას შეიძლება ჰქონდეს გრძელვადიანი შედეგები.

„COVID-ის პირდაპირი ზემოქმედება EEG ძალაზე, იმ ეფექტების მსგავსია, რასაც ჩვენ ვუწოდებთ კოგნიტურ დარღვევას, რომელიც შეიძლება გადაიზარდოს ალცჰაიმერის დაავადებაში და ასოცირებულ დემენციაში“, - ამბობს ელისონ ბ. სეკულერი, როტმანის კვლევითი ინსტიტუტის უფროსი მკვლევარი. ეს სულაც არ ნიშნავს იმას, რომ ყველა, ვინც COVID-ით არის დაავადებული, დაავადებულია

ალცჰაიმერით. მაგრამ ეს, რა თქმა უნდა, მოითხოვს მეტ კვლევას, რათა დადგინდეს, ზრდის თუ არა ტვინზე COVID-ის პირდაპირი ზემოქმედება დემენციის რისკს.

(<https://www.scientificamerican.com/article/how-covid-might-sow-chaos-in-the-brain>)

I.4. ალცჰაიმერის გავრცელების თავისებურებანი. ალცჰაიმერის სადიაგნოსტიკო კრიტერიუმები

ალცჰაიმერის დაავადება, რომელიც ნეიროდეგენერაციული დაავადებაა და რომელიც დემენციის ყველაზე გავრცელებულ ფორმას მიეკუთვნება, დემენციის შემთხვევების 60-70%-ს შეადგენს. მსგავსი სიმპტომების მიუხედავად, დემენციის გამომწვევი მიზეზები განსხვავებულია (Marina Janelidze et al, 2016). ალცჰაიმერის დაავადება ყველაზე ხშირად 50 წლის შემდეგ (უმეტესად, 65 წლის ასაკიდან) ვითარდება, თუმცა, გვხვდება დაავადების ადრეული შემთხვევები. დაავადება ატარებს გერმანელი ფსიქიატრის - ალოის ალცჰაიმერის სახელს.

დღეისათვის მსოფლიოში ამ დაავადებით დიაგნოსტირებულია 47 მილიონამდე ადამიანი. მეცნიერების პროგნოზით, უახლოეს 30 წელიწადში, შესაძლოა, ეს ციფრი 3-ჯერ გაიზარდოს. ამ დაავადების დროს სიმპტომურ თერაპიას შეუძლია შეასუსტოს გამოვლინებები, თუმცა მისი, როგორც უკურნებელი დაავადების პროგრესირების შეჩერება შეუძლებელია.

მკვლევართა აზრით, ალცჰაიმერის დაავადება განუკურნებელია. დღეისთვის შესაძლებელია მხოლოდ სიმპტომების შემსუბუქება. თანამედროვე პრეპარატები ორი მიმართულებით მოქმედებენ: 1. ანელებენ პროცესს, რომლის შედეგადაც ზიანდება ნეიროტრანსმიტერები; 2. არეგულირებს ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ნეიროტრანსმიტერის - გლუტამატის აქტივობას (Current Alzheimer's Treatments ,FDA-approved drugs, n.d.).

მეცნიერთა აზრით, ალცჰაიმერის გამომწვევი მიზეზებია: ნერვული იმპულსების გადაცემისათვის აუცილებელი ნივთიერებების უკმარისობა, მემკვიდრეობა, თავის ტვინის ტრავმა, ტოქსიკური ლითონებით ინტოქსიკაცია, თავის ტვინის სიმსივნე, რაც ხასიათდება შემდეგი ნიშნებით: დეზორიენტაციით, ნაცნობი საგნების შეცნობის

უუნარობით, დეპრესიით, ემოციური მოშლილობით, მოუსვენრობით, აპათიით (განურჩევლობა) ირგვლივ მყოფი საგნების, ხალხისა და მოვლენებისადმი, გულმავიწყობით (<https://megatv.ge/news/7411-ra-aris-alchaimeris-daavadeba.html>).

დაავადებას ახასიათებს:

1. მეხსიერების დაქვეითება, რომელიც აუარესებს ყოველდღიურ ცხოვრებას. ალცჰაიმერის დაავადების (განსაკუთრებით კი ადრეულ სტადიაზე) ერთ-ერთი გავრცელებული ნიშანია ახლახანს მიღებული ინფორმაციის დავიწყება;

2. ეჭვის შეტანა საკითხების დაგეგმვასა თუ გადაწყვეტაში: ზოგ ადამიანს შეიძლება შეეცვალოს მისი შესაძლებლობა ამა თუ იმ პრობლემის გადაწყვეტისას, რიცხვებთან მუშაობისას და ა.შ.

3. საშინაო საქმეებისა და სამუშაო დავალებების შესრულების გართულება: ალცჰაიმერით დაავადებულ ადამიანებს უჭირთ ყოველდღიური საქმიანობის შესრულება. ხანდახან მათ უჭირთ საცხოვრებელ ადგილას მანქანით მისვლა, საყვარელი თამაშის წესების დამახსოვრება;

4. დეზორიენტაცია დროსა და სივრცეში. ალცჰაიმერით დაავადებულ პაციენტებს ხშირად ავიწყდება თარიღები, სეზონები და დროის მონაკვეთები;

5. სივრცითი ურთიერთქმედებებისა და ვიზუალური სურათის აღქმის გართულება. ზოგიერთ შემთხვევაში მხედველობის პრობლემა ალცჰაიმერის ნიშანიცაა. ასეთ ადამიანებს უჭირთ კითხვა, სივრცეში დისტანციის შეფასება, კონტრასტული ფერის გარჩევა;

6. ახალადმოცნებული პრობლემები სიტყვებთან - წერისა და კითხვისას. ალცჰაიმერით დაავადებულ ადამიანს შეიძლება უჭირდეს საუბარში ჩართვა. შეიძლება ასეთი ადამიანი შუა საუბრისას გაჩერდეს და ვეღარ შეძლოს საუბრის გაგრძელება ან ელაპარაკოს საკუთარ თავს;

7. საგანთა გადანაცვლება და პროფესიული უნარების დაკარგვა. შესაძლებელია, ალცჰაიმერით დაავადებულმა ნივთებს არასწორი ადგილი მიუჩინოს. ასევე, შეიძლება, რომ მან დაკარგოს რაიმე ნივთი და ვეღარ შეძლოს იმის გახსენება, თუ როგორ მოხდა ეს;

8. დაქვეითებული, გაღარიბებული აზროვნება, დასკვნების გამოტანა. ალცჰაიმერით დაავადებულ ადამიანს შეიძლება შეეცვალოს დასკვნის გაკეთების ან შეფასების უნარი.

მაგალითად, შეიძლება შეცდომა დაუშვას ფულის დათვლაში. ასევე, შესაძლებელია, რომ დაავადებულმა ადამიანმა ნაკლები ყურადღება დაუთმოს პირად ჰიგიენას და საერთოდ, სისუფთავეს.

9. სამუშაოს ან სოციალური აქტივობებისგან ჩამოშორება. ალცაიმერით დაავადებული ადამიანი შეიძლება ჩამოშორდეს პროფესიას, სოციალურ აქტივობებს, პროექტებს, სპორტს ან საყვარელ საქმეს. მათ შეიძლება გული აიცრუონ საყვარელ გუნდზე ან დაავიწყდეთ თავიანთი ჰობი; ასევე, შეიძლება, თავი აარიდონ სხვადასხვა სოციალურ აქტივობას;

10. პიროვნული და ხასიათის ცვლილებები. კერძოდ, ალცაიმერით დაავადებულები შეიძლება გახდნენ დაბნეულები, დეპრესიულები, ეჭვიანები, ადვილად დაავადდნენ შიშებით (https://www.alz.org/alzheimers-dementia/10_signs).

ექიმთან კონსულტაციები და დროული დიაგნოზი ალცაიმერით დაავადებულს და მის საყვარელ ადამიანებს ერთად გასატარებლად უფრო მეტ სრულფასოვან დროს აძლევს.

ალცაიმერის (AD) გავრცელება და შემთხვევები იმას მოწმობს, რომ ასაკი დაავადების განვითარებაში ყველაზე დიდ რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს. მართლაც, ალცაიმერი გაცილებით მატულობს ასაკის მატებასთან ერთად. დაავადების შემთხვევები იზრდება ყოველ 65-69 წლის ადამიანთა შორის 2,8%-ით, ყოველ 90 წელს გადაცილებულ ადამიანთა შორის 56,1%-მდე, 70 წელს გადაცილებულ ადამიანთა შორის 10%-ს აღენიშნება მეხსიერების მნიშვნელოვანი დაკარგვა, მათ ნახევარს კი, შესაძლო ალცაიმერი. 85 წელს გადაცილებული პაციენტების დაახლოებით 25%-45%-ს დემენცია აღენიშნება.

(<https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-causes-and-risk-factors/what-causes-alzheimers-disease>)

დაავადების სიმპტომების გამოვლენის დაწყების ასაკიდან გამომდინარე, დაავადება იყოფა 2 ქვეტიპად: ადრეული ალცაიმერი (EOAD) და გვიანი ალცაიმერი (LOAD). ადრეული ალცაიმერი შეადგენს დაავადების ყველა შემთხვევის 1-6%-ს და მერყეობს 30-დან 60-65 წლამდე. თუმცა, გვიანი ალცაიმერი, რომელიც უფრო გავრცელებულია, ვლინდება 60-65 წლის ასაკში ან უფრო გვიან (Garre-Olmo J, et al.

2010). ადრეული და გვიანი ფორმაც, შესაძლოა, გამოვლინდეს ადამიანებში, რომელთაც ალცჰაიმერის დადებითი **ოჯახური ისტორია** გააჩნიათ. ადრეული ალცჰაიმერის დაახლოებით 60%-ში აღინიშნება ოჯახური შემთხვევა. ამ შემთხვევებიდან 13%-ს - მემკვიდრეობის აუტოსომურ-დომინანტური ტიპი შეადგენს, მინიმუმ, 3 თაობაში (Mayeux R. Et al 2003).

ადრეულ AD (EOAD) და გვიან AD (LOAD) ალცჰაიმერს ერთი და იგივე ძირითადი ნეიროპათოლოგიური ნიშნები ახასიათებს. მაგრამ ისინი განსხვავებულია რამდენიმე ნიშნით (Graff-Radford J, et al, 2021)(Harvey R et al, 2003). მეხსიერების დაქვეითება, როგორც სიმპტომი, ფართოდაა გავრცელებული LOAD-ში, მეტყველებისა და აზროვნების დისფუნქცია კი იშვიათია ადრეულ ფორმაში (~5%) (Koedam ELGE, et al 2010), თუმცა, შეიძლება განვითარდეს დაავადების ადრეულ ფორმაშიც (Balasa M, et al 2011).

დაავადების ორივე ქვეტიპი - ადრეულიც და გვიანიც, მჟღავნდება დემენციის სახით, რომელიც იწყება მეხსიერების თანდათანობითი დაქვეითებით და შემდგომ ძლიერდება უნარშეზღუდულობამდე.

დაავადების პროგრესირების ფონზე, დარღვევები ცნობიერების სხვა სფეროში (ენა, აბსტრაქტული აზროვნება და აღმსრულებლობითი ფუნქცია თუ გადაწყვეტილებების მიღების უნარია) სხვადასხვა ხარისხით ვლინდება და, როგორც წესი, დაკავშირებულია სირთულეებთან სამსახურში, სოციალურ სიტუაციებსა თუ საოჯახო საქმიანობაში. მეხსიერების დაქვეითებას ხშირად თან ახლავს ხასიათის ცვლილება და აფექტები. ბოდვა და ჰალუცინაციები არ წარმოადგენს დაავადების ტიპურ ნიშნებს, მაგრამ შეიძლება გამოვლინდეს დაავადების ნებისმიერ დროს. მოგვიანებით, დაავადების მიმდინარეობის პროცესში შეიძლება თავი იჩინოს ნევროლოგიურმა სიმპტომებმა, როგორიცაა: შეტევები, ჰიპერტონია, მიოკლონია, შეუკავებლობა და სიმუნჯე (Wattmo C, et al. 2017).

ალცჰაიმერის კრიტერიუმები. დაბერების ეროვნული ინსტიტუტისა (NIA) და ალცჰაიმერის ასოციაციის (AA) მიერ 2011 წელს მოწოდებული იქნა ალცჰაიმერის დაავადების განახლებული კრიტერიუმები. ახალ კრიტერიუმებში სამი მნიშვნელოვანი ცვლილება შევიდა:

1. გამოიყოს ალცჰაიმერის დაავადების ორი სტადია: ალცჰაიმერის დაავადებით განპირობებული მსუბუქი კოგნიტური დაზიანება (მკდ) და ალცჰაიმერის დაავადებით განპირობებული დემენცია.

2. შეიქმნა ალცჰაიმერის დაავადების პრეკლინიკური ფაზის სადიაგნოზო კრიტერიუმები, რომელთა გამოყენება სამეცნიერო კვლევებით შემოიფარგლება.

3. კრიტერიუმებში გათვალისწინებული იქნა ალცჰაიმერის დაავადების ბიომარკერები. დემენციის სკრინინგის ოქროს სტანდარტს წარმოადგენს Folstein-ის მიერ 1975 წელს მოწოდებული Mini Mental State Examination (MMSE) – მინი მენტალური ტესტი.

NIA-AA-ს სამუშაო ჯგუფის მიერ სამეცნიერო მიზნებისათვის ცალკე გამოიყოს ალცჰაიმერის დაავადებით განპირობებული მსუბუქი კოგნიტური დაზიანების დიაგნოსტიკური ალგორითმი. ამ ალგორითმის მიხედვით, კლინიკური კრიტერიუმების საფუძველზე მსუბუქი კოგნიტური დაზიანების გამოვლენის შემდეგ, ალცჰაიმერის დაავადების ბიომარკერების შეფასების გზით შესაძლებელია, განვსაზღვროთ მისი ეტიოლოგიური ქვეტიპი. ამ მიზნით იკვლევენ ბიომარკერების ორ ძირითად ტიპს:

1. ბეტა ამილოიდის დაგროვების მარკერები;

2. ნეირონული დაზიანების/ნეიროდეგენერაციის მარკერები. ბეტა ამილოიდის მარკერებია: თავ-ზურგ-ტვინის სითხეში ამილოიდ $\beta 42$ -ის დაბალი კონცენტრაცია და ამილოიდ PET-ის (პოზიტრონულ-ემისიური ტომოგრაფია) კვლევით საკონტრასტო ნივთიერების გაძლიერებული ჩართვა, რაც თავის ტვინში ამილოიდური ჩანართების დაგროვების ინდიკატორია.

ნეიროდეგენერაციის მარკერებია:

1. ფოსფორილებული ტაუ-ცილის (Tau/Phosphorylated) მაღალი კონცენტრაცია თავ-ზურგ-ტვინის სითხეში;

2. ჰიპოკამპის მოცულობის შემცირება ან მედიალური ტემპორული ატროფია, რომელიც ფასდება მაგნიტურ-რეზონანსული ვოლუმეტრიის საშუალებით;

3. FDG (ფლუოროდეოქსიგლუკოზა) - PET კვლევით გამოვლენილი ალცჰაიმერის დაავადებისათვის დამახასიათებელი ჰიპომეტაბოლიზმის სურათი. ბიომარკერების მონაცემებზე დაყრდნობით, შეიძლება ვივარაუდოთ, რამდენად მაღალია მკდ-ის მქონე პირებში ალცჰაიმერის დაავადების განვითარების ალბათობა (მსუბუქი კოგნიტური დაზიანება - კლინიკური გზამკვლევი. 2016 წელი)

ალცჰაიმერის პათოგენეზი. ალცჰაიმერის დაავადების (AD) პათოგენეზი ძირითადად უცნობია. ყველაზე ფართოდ გავრცელებულია ამილოიდური ჰიპოთეზა (A.Mietelska-Porowska et al. 2017) (M.Ewers et al. 2010) (T.Yoshinaga, et al. 2017) (J.A. McIntyre et al. 2015), ასევე, ალცჰაიმერის დაავადების პათოგენეზში მნიშვნელოვანია კალციუმის, ქოლესტერინის, გლუკოზისა და ჰომეოსტაზის ცვლილებით გამოწვეული დარღვევები, როგორც ხელშემწყობი ფაქტორები (H.Tatebe et al. 2017).

გარდა ამისა, მიკრო- და მაკროვასკულურმა დაავადებებმა, შესაძლოა, ხელი შეუწყოს სენილური ფოლაქების (უჯრედთა წანაზარდები დეგენერაციული ცვლილებებით) და ნეიროდეგენერაციის განვითარებას, რასაც წინ უსწრებს ალცჰაიმერის დაავადებასთან ასოცირებული დემენციის განვითარება (M. Ewers, et al. 2010).

ნეიროდეგენერაციული პროცესების განვითარება იწყება სიმპტომების დაწყებამდე 20-30 წლით ადრე (K.A. Jellinger et al. 2008); (D.S. Knopman et al.2013).

ალცჰაიმერის დაავადების ადრეული გამოვლენა პრესიმპტომურ სტადიაზე, საშუალებას აძლევს ექიმს, თერაპიული ჩარევა უფრო ადრე განახორციელოს, კერძოდ, სინაფსურ დაზიანებამდე და ნეირონების დეგრადაციამდე. ამდენად, მნიშვნელოვანია ბიომარკერების ჩართვა ამ კვლევის პროცესში (M.S. Fiandaca et al. 2015).

შორსწასული ალცჰაიმერის დაავადების დროს ვითარდება ტვინის დიფუზიური ატროფია, რაც ტვინის მასის 20%-ით შემცირებით სრულდება. ატროფია უპირატესად, მოიცავს შუბლის, საფეთქლის, თხემის წილებს. ასევე, აღინიშნება გვერდითი პარაკუჭების სხვადასხვა ხარისხით გამოხატული სიმეტრიული გაფართოება, ჰიპოკამპის მკვეთრი ორმხრივი ატროფია, რაც აისახება მაგნიტურ-რეზონანსულ

ტომოგრაფიაზე. ტვინის პარენქიმაში სამი სახის მიკრომორფოლოგიური ცვლილებებია (სურ.4).

- სენილური ფოლაქები (უჯრედთა წანაზარდები დეგენერაციული ცვლილებებით);
- ნეიროფიბრილური წნულები (ალცჰაიმერის დაავადების ერთ-ერთი პათომორფოლოგიური მახასიათებელი);
- გრანულოვასკულური დეგენერაცია (ნეირონების დეგენერაციული ცვლილება).



სურ. 4. ნეიროპათოლოგიური ფაზები ალცჰაიმერის დაავადების დროს -
β ამილოიდის დეპონირება.

1-ლი ფაზა - წითელი ზონა ასახავს კორტიკულურ უბნებს β ამილოიდის საწყისი დაგროვებით ადრეულ პრეკლინიკურ სტადიაზე და მოიცავს მთლიან ქერქს. იმავე უბნებში მუდმივი დეპონირება ნაჩვენებია უფრო მუქ ფერებში. შემდგომ ეტაპებზე, ახალ უბნებში β ამილოიდი ყველა ფაზაში ნაჩვენებია წითლად. დამატებითი დაგროვება შეინიშნება კორტიკულურ უბნებში და შუა ტვინში (ფაზა 2 და 3), დიდ ტვინსა და ტვინის ღეროში ხდება β-ამილოიდის დაგროვება. კლინიკური ფაზის შემდგომ ეტაპებზე (4 და 5 ფაზაში), მუქი ჩრდილი მიუთითებს β ამილოიდის უწყვეტ დაგროვებაზე (Thal DR, et al. 2002).

ალცჰაიმერის დაავადების პრესიმპტომურ სტადიაზე ბეტა-პროტეინი აკუმულირდება დიფუზიურ ფოლაქებში. ფოლაქების მახლობლად, მათ შიგნით აქსონები და დენდრიტები სტრუქტურულად ნორმაშია. სიმპტომური სტადიის დროს მრავალი

ფოლაქი მწიფდება. ბეტა-პროტეინი აგრეგაციას განიცდის, ხოლო სხვა ცერებრული პროტეინები აკუმულირდება, რაც საბოლოო ჯამში, აქსონებისა და დენდრიტების დეგენერაციას იწვევს (კლინიკური ნევროლოგია. მარინა ჯანელიძე. 2013).

1.5. ალცჰაიმერის დაავადების სადიაგნოსტიკო ბიომარკერები

სისხლი შეიძლება გამოყენებული იქნეს, როგორც ბიომარკერების წყარო AD-ს სკრინინგისა და დიაგნოსტიკისთვის. ბიომარკერები უნდა იყოს დაკავშირებული დაავადების სპეციფიკურ მახასიათებლებთან და ჰქონდეს მაღალი დონის მგრძნობელობა და სპეციფიკა ალცჰაიმერის დაავადებისთვის (AD) (N. Janel, et al. 2014). ამ მოსაზრებებიდან გამომდინარე, სისხლის ბიომარკერებს შეუძლია AD-ს განვითარების რისკის ქვეშ მყოფი პაციენტების იდენტიფიცირება მსუბუქი კოგნიტური უკმარისობიდან AD-მდე და კლინიკურად დიაგნოზირებულ AD-მდე (S. Shekhar, et al. 2016).

ალცჰაიმერით დაავადებისას სისხლის ბიომარკერების იდენტიფიცირების ერთ-ერთი სირთულე ის არის, რომ ალცჰაიმერი არის ნელა პროგრესირებადი დაავადება და ჰემატოენცეფალური ბარიერის მთლიანობის დაკარგვის ხარისხი ამ შემთხვევაში უცნობია.

ჰემატოენცეფალური ბარიერის დისფუნქციამ AD-ით დაავადებულ პაციენტებში შეიძლება გამოიწვიოს ცილების და სხვა მოლეკულების გაცვლა ცერებროსპინურ სითხესა და სისხლს შორის (K. Henriksen et al. 2014) (ჰემატოენცეფალური ბარიერის ფიზიოლოგიური მექანიზმი, რომელიც არეგულირებს ნივთიერებათა ცვლას სისხლსა და თავ-ზურგ ტვინის სითხეში (ლიქვორში). ამავე დროს, ულტრაბგერის ზემოქმედებით თავის ტვინში აქტიურდება იმუნური უჯრედები, რომლებიც ცნს-დან ბეტა ამილოიდის ტრანსპორტირებას აჩქარებს).

სისხლი რთული სითხეა. ნიმუშის მომზადებისა და ანალიზისთვის საჭიროა სტანდარტული პროტოკოლები (S. Lista et al. 2015); (S.E. O'Bryant, et al. 2018).

ალცჰაიმერის დაავადების დროს სისხლის ბიომარკერების იდენტიფიცირება შეიძლება კლასიფიცირდეს მიდგომებით, რომლებიც მიზნად ისახავს ცნობილ პათო-

გენურ მექანიზმებთან დაკავშირებული კონკრეტული მოლეკულების იდენტიფიცირებას. (S.E. O'Bryant, et al. 2018).

ჰიპოთეზის თანახმად, ნეიროანთეზა არის არა ნეიროდეგენერაციის შედეგი, არამედ პათოგენური ფაქტორი დაავადების საწყის ეტაპებსა და პროგრესირებაში, რომელიც აგრძელებს ნეირონების დაზიანებას იმუნური სისტემის ჩართულობით (A. Mietelska-Porowska et al, 2017).

ცერებროსპინურ სითხესა და სისხლში ანთებითი შუამავლები, განსაკუთრებით, ციტოკინები და ქემოკინები, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს უჯრედის სასიგნალო სისტემებში, შეიძლება გამოყენებული იქნეს ბიომარკერებად AD-ის ადრეული დიაგნოსტიკისთვის (H. Tatebe, et al. 2017); (N. Sharma, et al. 2016); (D. Gezen-Ak et al. 2013). გაზრდილი β -სეკრეტაზა-1-ს აქტივობა, მონოამინოქსიდაზა- B-ს ექსპრესია და ფოსფოლიპაზა A2-ის აქტივობა დაფიქსირდა ალცჰაიმერით დაავადებული პაციენტების თრომბოციტებსა და თავის ტვინში (K.A. Jellinger, et al. 2008); (S. Lista et al, 2015).

სისხლძარღვთა სისტემის რისკ-ფაქტორები განიხილება, როგორც AD-ის გაზრდის შესაძლებლობა.

გარდა ამისა, ადრენომედულინის დონის მატება დაფიქსირდა AD პაციენტების ტვინში (H. Ferrero et al. 2017), რაც განსაზღვრავს ამ ცილის როლს, როგორც პოტენციურ ბიომარკერს, რომელიც დაკავშირებულია დაავადების პათოგენეზთან.

ჰომოცისტეინის დონე პლაზმაში პირდაპირ კავშირშია $A\beta$ 42-ს დონესთან. ჰიპერჰომოცისტეინემია ამცირებს ნეიროგენეზს. ჰომოცისტეინის ზომიერად მაღალი დონე სისხლძარღვთა ჩაკეტილ სისტემაში დემენციისა და ალცჰაიმერის დაავადების რისკის ფაქტორია (N. Janel, et al. 2014). გარდა ამისა, აღწერილია კავშირი AD-სა და პლაზმაში ფოლიუმის მჟავას დაბალ დონეს შორის. ფოლიუმის მჟავა აუცილებელია ჰომოცისტეინის მეტაბოლიზმისთვის.

ფოლიუმის მჟავა არეგულირებს დნმ-მეთილტრანსფერაზას, აქვეითებს $A\beta$ -ს წარმოქმნას. დნმ-მეთილტრანსფერაზას აქტივობა დაკავშირებულია მოკლევადიანი მეხსიერების ფორმირებასთან და გრძელვადიანი მეხსიერების შენარჩუნებასთან.

ვარაუდობენ, რომ ფოლიუმის მჟავას, ჰემოგლობინის და APOE დონის კომბინაცია წარმოადგენს უფრო დიდ პროგნოზირებად მგრძნობელობას, ვიდრე მარტო ფოლატი, როგორც AD-ს დიაგნოსტიკური ბიომარკერი.

ჰემოგლობინი ხელს უწყობს A β -ს აგრეგაციას, ამიტომ, ჰომოცისტეინის მაღალი კონცენტრაცია შეიძლება ჩაითვალოს AD-ს რისკ-ფაქტორად (T. Yoshinaga, et al. 2017).

ცისტატინი C არის ენდოგენური ცისტეინის ინჰიბიტორი, რომელიც წარმოიქმნება ადამიანის თითქმის ყველა უჯრედში და იმყოფება სხეულის თითქმის ყველა სითხეში. ასევე, განიხილება სისხლძარღვთა დაზიანების პოტენციურ მარკერად. ცისტატინი C ხელს უშლის ამილოიდის წინამორბედ ცილებთან და A β 40 და A β 42 პეპტიდებთან A β -ს აგრეგაციას და დეპონირებას (J. Sundelof, et. Al. 2008).

ცისტატინის C დონეს დაქვეითება შრატში და ცერებროსპინურ სითხეში შეინიშნება ალცჰაიმერის დაავადების მქონე პაციენტებში ადრეული სტადიებიდან.

1.6. ალცჰაიმერის დაავადების გენეტიკური ფაქტორები

ადამიანის კოგნიტური დარღვევის განვითარებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გენეტიკური ფაქტორები. სხვადასხვა გენში მომხდარი ცვლილებები ხელს უწყობს, როგორც ზოგადად დაავადების, ასევე ალცჰაიმერის სხვადასხვა ფორმის განვითარებას.

მე-3 ცხრილში მოცემულია ალცჰაიმერის დაავადების გენეტიკური მახასიათებლები:

ალცჰაიმერის დაავადების გენეტიკური მახასიათებლები

APOE	ცილის ნიშან- თვისებანი	ნორმალური ფუნქცია	როლი FAD-ში		გენის ლოკაცია	FAD - ის %	მემკვიდ რეობა
	აპოლიპროტეინ E (APOE) რამდენიმე პლაზმის ლიპოპროტეინის მაგ: (VLDL) ცილოვანი კომპონენტი APOE-ს ი-რნმ არ ტრანსკრიბირდება ნეირონებში. ხდება ცილის ომპორტი უჯრედგარე სივრციდან ციტოპლაზმაში	ნეირონების ნორმალური ფუნქცია უცნობია. ტვინის გარეთ APOE მონაწილეობს ლიპიდების ტრანსპორტში ქსოვილებსა და უჯრედებს შორის. ფუნქციის დაკარგვა იწვევს ჰიპერლიპოპროტეინის ერთ-ერთ ფორმას.	ალცჰაიმერის დაავადებისადმი წინასწარგანპირ ობებულობის გენი APOE ფოლაქების კომპონენტს წარმოადგენს.		19q13	გამოუ სადეგა რი	
APP	ამილოიდის წინამორბედი ცილა (ბეტა APP) ტრანსმემბრანული ცილა, აღმოჩენილი ლიზოსომებში, ენდოპლაზმურ ბადეში და გოლჯის აპარატში. ნორმაში, ბეტა APP განიცდის ენდოპროტეოლიზურ დახლეჩას ტრანსმემბრანული დომენის შიგნით. ისე, რომ ძალიან მცირე რაოდენობით	არ არის ცნობილი	ბეტა ამილოიდური პეპტიდი სიბერის ფოლაქებია, FAD- ში 10 -ზე მეტი მუტაციაა		21	1-2%	AD

	წარმოიქმნება ბეტა ამილოიდის პეპტიდი						
PSEN1	1-ელი პრესელინი 5-10 მემბრანასთან დაკავშირებული დომენის ცილა, რომელიც გვხვდება მრავალი ტიპის უჯრედებში, თავის ტვინსა და ტვინის გარეთ.	არ არის ცნობილი, მაგრამ საჭიროა ბეტა APP-ს Y- სეკრეტაზული დახლეჩისთვის.	შესაძლოა, მონაწილეობდეს ბეტა APP-ს და მისი დერივატი ცილების ანომალურ გახლეჩაში 42-ე პოზიციაში.		14q24.3	50%	AD
PSEN2	პრესელინი 2	PS1-ის მსგავსი სტრუქტურაა. ექსპრესიის მაქსიმუმი არის თავის ტვინის გარეთ.	იდენტიფიცირებულია, არანაკლებ 5 მისენს მუტაცია		1q42.1	1-2%	AD

AD ავადმყოფთა I რიგის ნათესავები ატარებენ 38%-იან რისკს იმისა, რომ 85 წლის ასაკისათვის გამოუვლინდებათ ეს დაავადება. ოჯახური აგრეგაციის შემთხვევათა უმეტესობაში იგი კომპლექსური გენეტიკური მნიშვნელობისაა. ასეთი შედეგი შეიძლება გამოწვეული იყოს სხვადასხვა მიზეზით: ერთი ან რამდენიმე არასრული პენეტრანტობის უნარის მქონე დამოუკიდებლად მოქმედი გენით; მრავლობითი ურთიერთმოქმედი გენებით ან გენეტიკური და გარემო ფაქტორების სპეციფიკური კომბინაციებით. ავადმყოფების 7-10%-ს აქვს AD-ს მონოგენური პაღალპენეტრანტული ფორმა, რომლებშიც მემკვიდრეობით ვლინდება აუტოსომურ-დომინანტური ნიშანი (ტომპსონი & ტომპსონი. 2008 წელი).

1990-იან წლებში იდენტიფიცირებული იქნა AD-სთან ასოცირებული ოთხი გენი. მათგან სამის (ბეტა APP, პრესელინი I და პრესელინი 2) მუტაციები იწვევს AD-ს აუტოსომურ-დომინანტურ ფორმას. მეოთხე გენი - APOE აკოდირებს E აპოლიპროტეინს - რამდენიმე პლაზმური ლიპოპროტეინის ცილოვან კომპონენტს.

APOE-ს (აპოლიპროტეინ E) მუტაციები დაკავშირებული არ არის მონოგენურ AD-თან. APOE-ს E4 ალელი ზომიერად ზრდის წინასწარგანპირობებულობას AD-ს არაოჯახური ფორმის მიმართ და ზოგიერთი მონოგენური ფორმის შემთხვევაში გავლენას ახდენს დაავადების დაწყების ასაკზე.

ორი E4 ალელის მატარებელი პაციენტები (რეცესიული ჰომოზიგოტები) ალცჰაიმერით უფრო ადრეულ ასაკში ავადდებიან, ვიდრე ერთი ალელის მატარებელი პაციენტები. გამოკვლევებით აღმოჩნდა, რომ ალცჰაიმერის ადრეული განვითარება ყველაზე ხშირია E4/E4 ჰომოზიგოტებში, შემდეგ E4/E3 ჰეტეროზიგოტებში, გაცილებით ნაკლები სიხშირით გვხვდება სხვა გენოტიპის მქონე პაციენტებში. E4 ალელი არის მემკვიდრულად განმპირობებელი ფაქტორი, რომელიც ზრდის დაავადების განვითარების რისკს შედარებით დაბალ ასაკში. გაზრდილი რისკის მიუხედავად, ამ დაავადების განვითარებაში მნიშვნელოვანია სხვა გენეტიკური თუ გარემო ფაქტორების როლი, რაზედაც მიუთითებს ის ფაქტი, რომ E4/E4 ჰომოზიგოტების დიდი ნაწილი ღრმა მოხუცებულობის ასაკამდე ცოცხლობს ისე, რომ მათში არ ვლინდება ამ დაავადების განვითარების არავითარი სიმპტომი. ჰეტეროზიგოტების 50-75%-ში კი, რომლებიც ერთ E4 ალელს შეიცავენ, არასდროს ავადდებიან ალცჰაიმერით (ტომპსონი & ტომპსონი. 2008 წელი).

მეცნიერთა აზრით, პოპულაციაში APP, BACE1 და ApoE გენების პოლიმორფიზმის შესწავლა დაავადებისადმი მგრძნობიარე ალელებისა და გენოტიპების გამოყოფის შესაძლებლობას იძლევა, რაც მნიშვნელოვნად შეუწყობს ხელს ადრეულ დიაგნოსტიკას.

ბოლო წლებში სულ უფრო აქტიურად მიმდინარეობს სხვადასხვა პოპულაციაში APP გენის პოლიმორფიზმების შესწავლა, რათა დადგინდეს მათი შესაძლო კავშირი ალცჰაიმერის დაავადების განვითარების რისკთან. ამ კონტექსტში განსაკუთრებით საყურადღებოა კვლევა აჭარის პოპულაციაში (შ.ვაშაძე), რომლის მიზანი იყო APP გენის კონკრეტული SNP-პოლიმორფიზმის (rs463946) შესწავლა ალცჰაიმერის დაავადების მქონე პაციენტებში და საკონტროლო ჯგუფში. აღნიშნული კვლევის მიხედვით, OR-ის მნიშვნელობა - 2.49 აჩვენებს, რომ CC გენოტიპის მქონე ინდივიდებს აქვთ დაავადების განვითარების უფრო მაღალი რისკი ჰეტეროზიგო-

ტებთან GC შედარებით ($P=0.04$). გარდა ამისა, OR აჩვენებს, რომ C ალელი ნაკლები სიხშირითაა გავრცელებული (შემთხვევები $P=0.043$), რაც იმის მაჩვენებელია, რომ C ალელს აქვს ალცჰაიმერის დაავადებისგან დამცავი ეფექტი (<https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.3.2025.1172>)

აღსანიშნავია, რომ APP (მოთავსებულია 21-ე ქრომოსომაში) გენში მომხდარი მუტაციები ხელს უწყობს დაავადების განვითარებას. შესაბამისი გამოკვლევები ცხადყოფს, რომ APP გენში მომხდარი ცვლილებები დაკავშირებულია კოგნიტური ფუნქციის დარღვევის სხვადასხვა ფორმის განვითარებასთან. ასევე, გამოკვლევებით დადგენილია, რომ APP-ის მ-რნმ-ას ექსპრესია მაღალია ნეიროკოგნიტური ფუნქციის დაქვეითებით ასაკოვან ადამიანებში. განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია APP გენის პრომოტორის ცალკეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმის შესწავლა. კვლევებმა აჩვენა, რომ აღნიშნული rs463946 SNP განიხილება ნეიროკოგნიტური დაავადებების განმაპირობებელ ფაქტორად.

გარდა აღნიშნულისა, ცნობილია, რომ ApoE (ალოპიპოპროტეინ E) გენის პოლიმორფიზმი (კერძოდ, 2 ალელი: rs429358-T + rs7412-T) ასრულებს მნიშვნელოვან როლს კოგნიტური ფუნქციის დარღვევების განვითარებაში.

AD-ს (ალცჰაიმერის დაავადება) ყველაზე სერიოზული პათოლოგიური გამოვლინებაა თავის ტვინში ორი ფიბრილური ცილის - ბეტა-ამილოიდური პეპტიდის და tau-ცილის დალექვით. ბეტა ამილოიდის პეპტიდი წარმოშობილია შედარებით დიდი ზომის ბეტა APP ცილისგან და იგი ვლინდება AD-თი დაავადებულის თავის ტვინის უჯრედგარე სივრცეში, გარეუჯრედული ამილოიდური ან ხანდაზმულებში სიბერით გამოწვეული ფოლაქების სახით. tau არის მიკროტუბულინთან დაკავშირებული ცილა, რომელიც ჭარბად ექსპრესირდება თავის ტვინის ნეირონებში.

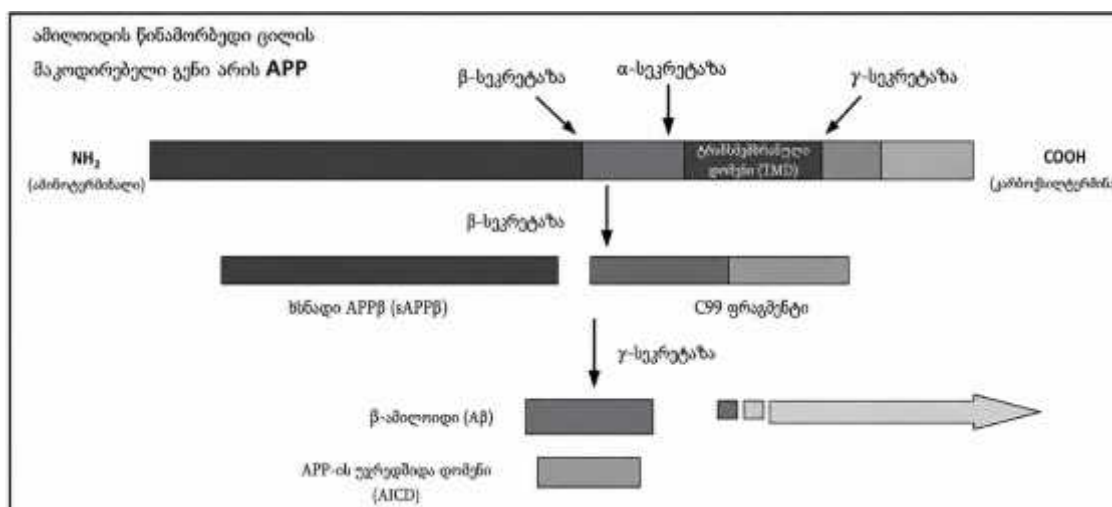
ჰიპერფოსფორილებული ფორმები შედგება ნეიროფიბრილური წნულისგან, რომლებიც გარეუჯრედული ამილოიდური ხლართებისგან განსხვავებით, აღმოჩენილია AD ნეირონების შიგაუჯრედულ ამილოიდურ სივრცეში. ნორმალურ პირობებში tau ცილა ხელს უწყობს მიკროტუბულების აწყობას და მისი სიმტკიცის შენარჩუნებას, აგრეთვე ფოსფორილებით გამოწვეული დაქვეითებული ფუნქციების

გაუმჯობესებას. Taus-ს ნეიროფიბრილური ხლართების ფორმირება AD-ში ნეირონული დეგენერაციის ერთ-ერთი მიზეზია. tau-ს გენის მუტაციები უკავშირდება, არა AD-ს, არამედ დემენციის აუტოსომურ-დომინანტურ ნიშანს (ტომპსონი & ტომპსონი. 2008 წელი).

ლიტერატურული წყაროების შესაბამისად, APP, BACE1 და APOE გენები ერთიან პათოგენეტიკურ ჯაჭვს ქმნიან, რომელშიც APP- წარმოადგენს ამილოიდ ბეტას წყაროს, BACE1- განსაზღვრავს მისი წარმოქმნის ინტენსივობას, APOE -არეგულირებს მისი ელიმინაციის ეფექტურობას.

ამ გენების პოლიმორფიზმის ერთობლივი შესწავლა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, ვინაიდან სწორედ მათი კომბინირებული ეფექტი განსაზღვრავს ინდივიდის გენეტიკურ განპირობებულობას ალცჰაიმერის დაავადების განვითარების პროცესში.

BACE1 გენი აკოდირებს (Beta-site APP-cleaving enzyme 1) ფერმენტ β -სეკრეტაზას, რომელიც ჭრის APP-ის (ამილოიდის წინამორბედი ცილის მაკოდირებელი გენი) უჯრედგარე მემბრანულ რეგიონს (β -გაწყვეტა). APP-ის გაყოფა β -სეკრეტაზას მიერ ათავისუფლებს APP-ის N-ბოლოს (sAPP β), ხოლო C ტერმინალური ფრაგმენტი (CTF- β ან C99) რჩება მემბრანასთან დაკავშირებული. ორი მუტაცია APP-ის β -სეკრეტაზას დაშლის ადგილზე დაკავშირებულია EOAD- თან და sAPP β -ის უფრო მაღალ დონეებთან (სურ.5).



სურ. 5 ამილოიდოგენური პროცესის სქემა.

ცნობილია, რომ APP-ს A673T ვარიანტი იცავს AD-ისგან BACE1-ის დაბალი აფინურობის (ანტისხეულის მოლეკულის აქტიური ცენტრების შეკავშირების სიმტკიცე ანტიგენის დეტერმინანტურ ჯგუფებთან) გამო APP-ის შეკვრის ადგილას (Di Fede G, et al. 2009); (Mullan M, et al.1992); (Jonsson T, et al. 2012).

BACE1-გენის მაღალი ფერმენტული აქტივობა აღმოაჩინეს ადამიანის თავის ტვინში ალცჰაიმერის დაავადებისას, რომელიც შეესაბამება ექსპერიმენტულ მონაცემებს (Hampel H, et al. 2021). ნეირონები A β -ს უფრო მაღალ დონეს აწარმოებენ ალცჰაიმერის დროს, ვიდრე „ნორმალური“ დაბერებისას (Jonsson Tet al. 2012). ალცჰაიმერით დაავადებული ადამიანების თავის ტვინში BACE1, ასევე, გროვდება A β ფოლაქების მახლობლად (Zhao J, et al. 2007); (Kandalepas PC et al. 2013); (Sadleir KR et al. 2016).

ინდუცირებული აუტოფაგია ადამიანის მუტანტურ ნეირონებში საშუალებას იძლევა, BACE1 შეინარჩუნოს დისტალურ აქსონებში, რაც მიდის β APP (ბეტა ამილოიდის წინამორბედი ცილა) შეწყვეტის ადგილამდე (Feng T et al. 2017).

β - APP არის ტრანსმემბრანული ცილა, რომელიც შეიძლება ჩაერთოს სამგვარ პროტეოლიზურ მეტაბოლურ ცვლაში, რაც დამოკიდებულია სამი სხვადასხვა პროტეაზას აქტივობაზე. ესენია: α -სეკრეტაზა, β -სეკრეტაზა, უჯრედის ზედაპირული პროტეაზები და კიდევ α -სეკრეტაზა, ატიპური პროტეაზა, რომელიც ხლეჩს მემბრანულ ცილებს მათ ტრანსმემბრანულ დომენში.

β APP-ს დაახლოებით 90%-ის პრედომინანტური მეტაბოლური გზა მდგომარეობს α -სეკრეტაზით მათ დახლეჩაში. ეს მოვლენა წინ უსწრებს A β -ის (ბეტა ამილოიდის) ფორმირებას, რადგან α -სეკრეტაზით β APP დახლეჩა მიმდინარეობს A β პეპტიდის დომენში. β APP-ს დანარჩენი 10% დაიხლიჩა β და α სეკრეტაზებით და ფორმირდება არატოქსიკური A β 40 ან A β 42 პეპტიდი (Knowles TP, et al. 2014); (Vecchi G et al. 2020).

A β 42 პეპტიდი გაცილებით ფიბრილოგენურია, ვიდრე მისი ანალოგი A β 40 პეპტიდი. ნორმალურ პირობებში პროდუცირდება A β 40 -ის მცირე რაოდენობა. (Halim A, et al 2011); (Takeuchi M et al 2008).

მონოგენური AD განპირობებულია β APP-ს მავადირებელ გენში წარმოშობილი მუტაციით. ხდება მისენს ჩანაცვლება β APP-ის მავადირებელ გენში. β APP-ს გენის ზოგიერთი მუტაცია შერჩევითად ზრდის A β 42-ის პეპტიდის პროდუქციას. ასეთი ზრდა იწვევს ნეიროტოქსიკური A β 42-ის აკუმულირებას, რაც პათოგენური ნიშანია AD-ს ნებისმიერი ფორმის შემთხვევაში (Iannuzzi C, et al. 2014).

ეპიდემიოლოგიური კვლევები მიუთითებს, რომ გენეტიკური ფაქტორები 40%-მდე ზრდის AD-ის განვითარების რისკს პოპულაციაში (Liu CC, et al. 2013). ალცჰაიმერის დაავადების მიზეზები, რთული და ბოლომდე ჯერ კიდევ ამოუცნობია. ამ დაავადების გენეტიკური ფაქტორების განვითარების რისკი 70%-მდე მერყეობს.

ალცჰაიმერით დაავადებულთა 90% სპორადულს ჰგავს. უფრო გვიანი დასაწყისი აქვთ 60-დან 65 წლამდე ადამიანებს (გვიანი ალცჰაიმერი LOAD). გვიანდელ ალცჰაიმერში (LOAD) დაავადების გამომწვევი გენი ჯერ კიდევ არ არის იდენტიფიცირებული. ფაქტობრივად, გვიან ალცჰაიმერთან ასოცირებული ერთადერთი გენი, რომელიც თანმიმდევრულად იჩენს თავს მრავალი გენეტიკური გამოკვლევის მანძილზე, არის აპოლიპროტეინ გენი E (APOE). მიუხედავად ამისა, ბევრი (APOE) სარისკო ალელური გენის (ϵ 4) მატარებლები ცოცხლობენ 90 წელზე მეტ ასაკშიც, რაც მეტყველებს გვიანი ალცჰაიმერის სხვა გენეტიკური და /ან გარემო ფაქტორების არსებობაზე, რომლებიც ჯერ კიდევ არაა იდენტიფიცირებული (<http://www.alzforum.org/res/com/gen/alzgene/default.asp>).

გენი ApoE აკოდირებს ცილა აპოლიპროტეინ E (ApoE)-ს, რომელიც დიდ როლს ასრულებს ცილების მეტაბოლიზმის პროცესში. იგი წარმოდგენილია სამალელიანი პოლიმორფიზმით ϵ 2- ϵ 3- ϵ 4. აღნიშნული გენი, ლოკალიზებულია 19q ქრომოსომაში 13.32 ლოკუსის უბანში.

გენეტიკური მარკერები. არსებობს აპოლიპროტეინ E-ს სამი იზოფორმა (Apo-E2; E3; E4), რომლებსაც აკოდირებს სამი სხვადასხვა ალელი. E2, E3 და E4 იზოფორმები განსხვავდება ამინმჟავების თანმიმდევრობით ორ ადგილას: 112-ესა (საიტი A) და 158-ში (საიტი B), სადაც მიმდინარეობს ამინმჟავა ცისტეინის ჩანაცვლება არგინინით.

ApoE3 ალელისთვის დამახასიათებელია ამინმჟავა ცისტეინის არსებობა 130-ე პოზიციაზე და არგინინის - 176-ე პოზიციაზე: Apo-E3 (cys-130, arg-176).

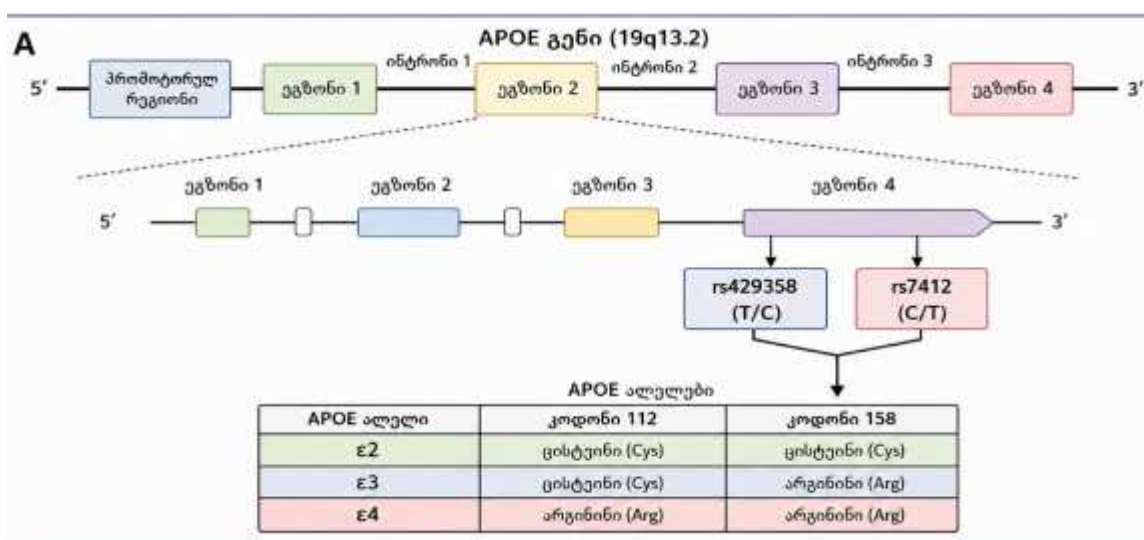
- ApoE2-ს აქვს ცისტეინი, როგორც 130-ე, ისე 176 პოზიციაზე: Apo-E2 (cys130, cys176).
- Apo-E4-ს აქვს არგინინი 130-ე და 176-ე პოზიციებზე: Apo-E4 (arg130, arg176).

APO-E4 გენი ძირითადი რისკ-ფაქტორია ალცჰაიმერის დაავადებისთვის. მნიშვნელოვანია კავშირი დაავადების დაწყების ასაკსა და კოგნიტური ფუნქციების დარღვევას შორის. 65 წლის ასაკიდან იზრდება ალცჰაიმერის რისკი ოჯახის წევრებში იმის მიხედვით, თუ რა რაოდენობითაა წარმოდგენილი E4 ალელი დაავადებულ ინდივიდებში (Loy CT, et al. 2014); (Liu CC, et al. 2013).

APO-E2/2 და 2/3- გენოტიპების მქონე ოჯახის წევრებისათვის რისკები APO-E 3/3 გენოტიპის მქონე ოჯახის წევრების რისკების თითქმის იდენტურია ყველა ასაკში. APO-E 3/3 გენოტიპის მქონე ოჯახის წევრებში, სიცოცხლის მანძილზე ალცჰაიმერის განვითარების რისკი 90 წლის ასაკში, შესაძლოა, 3-ჯერ უფრო მეტი იყოს, ვიდრე APO-E4-ს გენოტიპებში, რაც იმაზე მეტყველებს, რომ ალცჰაიმერის განვითარებას უფრო სხვა ფაქტორები უწყობს ხელს, ვიდრე APOE გენი. ამასთანავე, APO-E 4/4-ს მატარებელი ოჯახის წევრებში 93 წლის ასაკში ალცჰაიმერის განვითარების 44% მიუთითებს იმაზე, რომ მინიმუმ, 1 E4 ალელის მატარებელი ადამიანების 50%-ს ალცჰაიმერი არ უვითარდება. როგორც ჩანს, ასევე, არსებობს გენდერული მოდიფიკაციის გავლენა, რადგანაც ოჯახებში APO-E3/4 გენოტიპების მქონე მამაკაცი წევრებისთვის რისკი იგივეა, რაც APO-E 3/3 გენოტიპების მქონეთათვის, მაგრამ ის მნიშვნელოვნად დაბალია, ვიდრე APO-E 4/4-ისთვის, მაშინ, როცა ქალებს შორის APO-E 3/4-ის მატარებელთათვის რისკი თითქმის 2-ჯერ უფრო მეტია, ვიდრე APO-E 3/3 - ის გენოტიპებში.

APOE გენი მდებარეობს 19q13.2 ქრომოსომაზე და შედგება 4 ეგზონისაგან, რომელიც აკოდირებს 299-ამინმჟავასგან შემდგარ ცილას. APOE შედის ჯგუფში სხვა აპოლიპროტეინებთან ერთად: APOC1, APOC2 და APOC4. APOE E4 ლოკუსი მდებარეობს ეგზონ 4-ში. 3 APOE-ს (E2, E3 და E4) E4 ალელი განსაზღვრულია ორი

ცალკეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმით - rs429358 და rs7412, რომელიც აკოდირებს 3 ცილის იზოფორმას (E2, E3 და E4). APOE-ს ყველაზე ხშირი იზოფორმაა APO-E3, რომელიც შეიცავს ამინმჟავებს ცისტეინსა და არგინინს 112-ე და 158-ე პოზიციებზე. ეს პოზიციები კი, პირიქით, შეიცავს მხოლოდ ცისტეინის დანალექს APO-E2-ში და მხოლოდ არგინინის დანალექს - APO-E4-ში. ცისტეინისა და არგინინის ჩანაცვლება გავლენას ახდენს APOE ცილის სამგანზომილებიან სტრუქტურასა და მისი იზოფორმების ლიპიდებთან ურთიერთქმედების უნარზე. APOE (აპოლიპროტეინ E) გენში არსებული ორი ძირითადი SNP (rs429358 და rs7412) განსაზღვრავს APOE ცილის სამ მთავარ ფორმას: APOE2, APOE3 და APOE4. APOE4-ის იზოფორმაში 112-ე პოზიციაზე, ცისტეინის ნაცვლად წარმოდგენილია არგინინი, რაც იწვევს ცილაში დომენტაშორისი ელექტროსტატიკური ინტერაქციის (ბიომოლეკულურ სტრუქტურაში არსებულ სხვადასხვა ფუნქციურ დომენს შორის არსებული დამუხტული ამინომჟავების ურთიერთქმედება, რომელიც არაკოვალენტური ელექტროსტატიკური ძალებით რეალიზდება) წარმოქმნას. არგინინი 61-ე პოზიციაზე უერთდება, გლუტამინის მჟავას - 255 პოზიციაზე. ეს იწვევს ცილის N-დასაწყისისა და C-დასასრულის დომენების არასახარბიელო დაახლოებას და ცვლის მის სამგანზომილებიან კონფორმაციას (სურ.6):



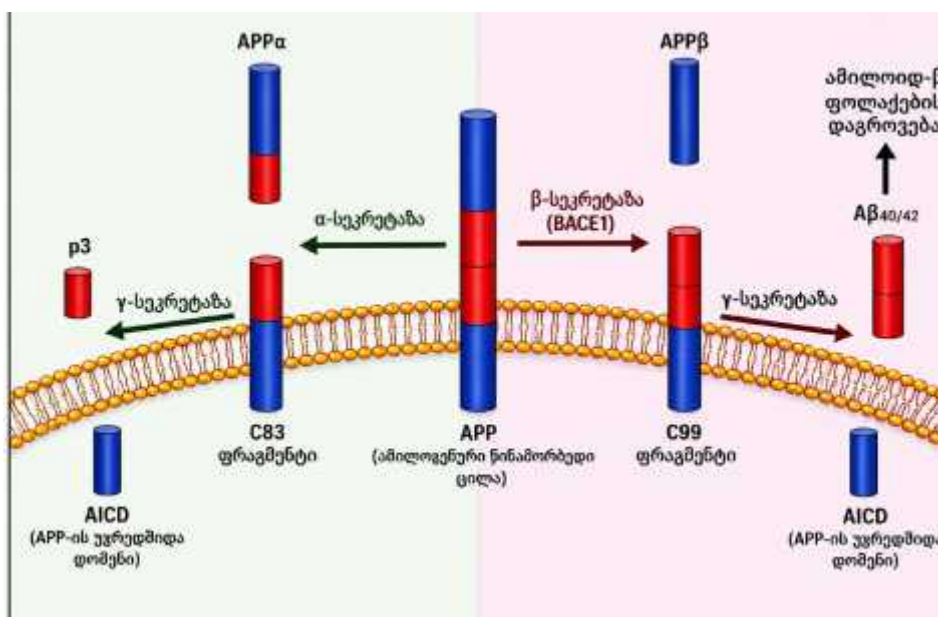
სურ. 6. აპოლიპროტეინ E (APOE)-ს სტრუქტურა და ცალკეული ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი (SNPs)

სურათზე ნაჩვენებია აპოლიპროტეინ APOE-ს ზოგადი პროტეინული სტრუქტურა. SNPs ეგზონ 4-ში და პროტეინების შესაბამისი განლაგება (rs429358 და C112R; rs7412 და R158C). 3 APO-E4 ალელი (E2, E3 და E4) განსაზღვრულია 2 SNPs-ით, rs429358 და rs7412, E2 განსაზღვრულია ნუკლეოტიდებით T-T; E3 განსაზღვრულია T-C-ით და E4 განსაზღვრულია, შესაბამისად, C-C-ით. რაც იმას ნიშნავს, რომ მთავარი პოლიმორფიზმები განლაგებულია SNPs ეგზონ 4-ში, რომელიც წარმოდგენილია ორი მნიშვნელოვანი SNP: rs429358, რომელიც იწვევს ამინომჟავის ჩანაცვლებას ცისტეინი → არგინინი (C112R); rs7412, რომელიც იწვევს არგინინი → ცისტეინის (R158C) ჩანაცვლებას. ამ ორი პოლიმორფიზმის კომბინაცია განსაზღვრავს APOE ალელებს: E2, E3 და E4. შესაბამისად, E2 ალელი წარმოდგენილია ნუკლეოტიდებით T-T; E3 ალელი — T-C; E4 ალელი — C-C.

I.7. BACE 1 როლი ალცჰაიმერის და დემენციის სხვადასხვა ფორმით დაავადების დროს

ალცჰაიმერის დაავადება მრავალფაქტორული და მრავალმხრივი დაავადებაა, რომელიც რთული და, ჯერ კიდევ, ბოლომდე ამოუცნობი პათოგენებით ხასიათდება (Cervellati et al., 2016; Iturria-Medina et al., 2016). მრავალი ჰიპოთეზა არსებობს დაავადების პათოფიოლოგიის ასახსნელად, სადაც ბეტა ამილოიდის როლი (Aβ) ამილოიდური ფოლაქების ჩამოყალიბებაში განუხილველი რჩება. ბეტა ამილოიდს (Aβ) შეუძლია ალცჰაიმერის მთელი ნეიროდეგენერაციული პროცესის დაწყება და სტიმულირება. დაავადების მიმდინარეობის დასადგენად, საჭიროა ბიოქიმიური, იმუნური და სისხლძარღვოვანი სისტემის კომპონენტების შესწავლა (Iturria-Medina et al., 2016). ეს სირთულე დაავადების თერაპიის არარსებობის ერთ-ერთი მიზეზია, რომელსაც შეუძლია დაავადების პროგრესირების შენელება. ბეტა ამილოიდის (Aβ) შემცირება ალცჰაიმერით დაავადებულ ადამიანებში არასაკმარია დაავადების დასადგენად. ეს ფერმენტი აკატალიზებს ბეტა ამილოიდს (Aβ), რის შედეგადაც წარმოიქმნება სხვადასხვა სიგრძის Aβ-პეპტიდები, მათ შორის - ნეიროტოქსიკური (Aβ42) ამინმჟავა (Hampel et al., 2020).

BACE1 გენი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ალცჰაიმერის განვითარების პათოფიზიოლოგიაში (Beta-site APP-cleaving enzyme 1). მისი ფერმენტი აკატალიზებს ამილოიდის წინამორბედი ცილის (APP) დაშლას, წარმოქმნის ამილოიდის წინამორბედ პროტეინს β (sAPP β) და მემბრანასთან შეკრულ C-ტერმინალურ ფრაგმენტს (C99) (სურ.7). ეს უკანასკნელი პეპტიდი შემდეგ იშლება γ -სეკრეტაზას მეშვეობით, რათა წარმოქმნას ამილოიდური β 42 პეპტიდის ფრაგმენტი (A β 42), რომელიც თავის მხრივ, შეიძლება აგრეგირებული იყოს და წარმოქმნას ნეიროფიბრილური წნულები, ე.ი. ალცჰაიმერის დაავადების ძირითადი ნეიროპათოლოგიური მახასიათებლები (Hampel H, et al., Vassar R. 2020).



სურ. 7. ალცჰაიმერის ბიოქიმიური მექანიზმი

ალცჰაიმერის დაავადების ბიოქიმიური მექანიზმები და BACE1-ის როლი. დემენცია ეს არის პროგრესირებადი ნეიროდეგენერაციული დარღვევა, რომლის ძირითადი პათომორფოლოგიური მახასიათებლებია β -ამილოიდური ფოლაქები და ნეიროფიბრილური წნულები (Selkoe & Hardy, 2016). ფოლაქები წარმოიქმნება ნეირონების გარეთ β -ამილოიდური (A β) პეპტიდების დაგროვების შედეგად, ხოლო წნულები - ნეირონების შიგნით ჰიპერფოსფორილებული ტაუ-ცილების დაგროვებით (Querfurth & LaFerla, 2010).

β-ამილოიდური პეპტიდები გვხვდება ორ ძირითად ფორმაში - Aβ40 და Aβ42. კვლევების მიხედვით, ოჯახური ალცჰაიმერის დაავადება (familial AD) მჭიდრო კავშირშია 42-ამინმჟავიანი პეპტიდის ჭარბ სინთეზთან (Selkoe, et al., 2001). აღნიშნული პეპტიდების დაგროვება იწყება მრავალი წლით ადრე, ვიდრე ვლინდება დაავადების კლინიკური სიმპტომები, რაც მიუთითებს, რომ β-ამილოიდის დეპონირება წარმოადგენს ალცჰაიმერის დაავადების პათოლოგიური პროცესის საწყის ეტაპს.

(Bateman et al., 2012). β-ამილოიდური პეპტიდები წარმოიქმნება ამილოიდის წინამორბედი ცილის (APP) ენდოპროტეოლიზის შედეგად. APP წარმოადგენს დიდი ზომის I ტიპის ტრანსმემბრანულ ცილას, რომელიც წარმოდგენილია თითქმის ყველა ტიპის უჯრედში და იშლება სამი ძირითადი პროტეაზის - α-, β- და γ-სეკრეტაზების მეშვეობით (Haass et al., 2012).

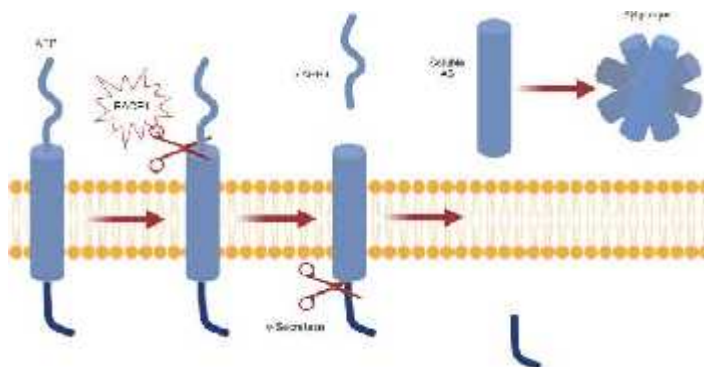
APP თავდაპირველად იშლება α- ან β-სეკრეტაზის მოქმედებით, რის შემდეგაც მემბრანასთან დაკავშირებული წარმოქმნილი ფრაგმენტი დამატებით იშლება γ-სეკრეტაზის მიერ (Vassar, 2004). β-სეკრეტაზა (BACE1) წარმოადგენს პროტეაზას, რომლის აქტიური ცენტრი შეიცავს ასპარაგინის მჟავას. მისი მოქმედების შედეგად წარმოიქმნება β-ამილოიდური პეპტიდი (Aβ) და C99 ფრაგმენტი, რომელიც მოიცავს APP-ის C-ტერმინალური უბნის 99 ამინმჟავას (Vassar et al., 1999). შემდგომში γ-სეკრეტაზა შლის დარჩენილ ფრაგმენტს და წარმოქმნის სხვადასხვა სიგრძის β-ამილოიდურ პეპტიდებს, მათ შორის პათოგენურად აქტიურ Aβ42-ს.

განსხვავებით β-სეკრეტაზისგან, α-სეკრეტაზა შლის APP-ს ისეთ უბანზე, რომელიც უშლის ხელს β-ამილოიდის წარმოქმნას, რის შედეგადაც წარმოიქმნება C83 ფრაგმენტი და არა ამილოიდური sAPPα ფორმა (Postina, 2008). ამგვარად, α-სეკრეტაზა მონაწილეობს APP-ის მეტაბოლურ გზაში და არ იწვევს ამილოიდური ფოლაქების ფორმირებას.

β- და γ-სეკრეტაზების თანმიმდევრული მოქმედება იწვევს β-ამილოიდური პეპტიდების დაგროვებას ტვინში, რაც წარმოადგენს ალცჰაიმერის დაავადების პათოგენეზის ერთ-ერთ ძირითად მექანიზმს (Hardy & Selkoe, 2002). ამ ბიოქიმიურ ჯაჭვში β-სეკრეტაზა წარმოადგენს საკვანძო ფერმენტს, რომლის აქტივაცია ან ინჰიბირება გადამწყვეტ როლს თამაშობს როგორც დაავადების განვითარებაში, ისე თერაპიული ჩარევის პოტენციურ მიმართულებებში (Yan & Vassar, 2014).

β -სეკრეტაზას გააჩნია ორი იზოფორმა - BACE1 (β -site APP-cleaving enzyme 1) და BACE2 (β -site APP-cleaving enzyme 2). მიუხედავად მათი სტრუქტურული მსგავსებისა, BACE1 ითვლება ძირითად ფერმენტად, რომელიც პასუხისმგებელია β -ამილოიდური პეპტიდების სინთეზისა და ამილოიდური ფოლაქების ფორმირებაზე (Vassar, 2020).

BACE1 არის მემბრანასთან დაკავშირებული ასპარტილური პროტეაზა, რომელიც მიეკუთვნება პეპსინის ოჯახს და შლის პეპტიდურ ბმებს ასპარაგინის და გლუტამინის მჟავებს შორის APP-ში (Hampel et al., 2020). მისი დისრეგულაცია დაკავშირებულია ამილოიდოგენურ პროცესებთან, რაც განაპირობებს ალცჰაიმერის დაავადების განვითარებასა და პროგრესირებას (სურ.8).



სურ. 8. ალცჰაიმერის დაავადების მოლეკულური მექანიზმი
(DOI:10.4103/1673-5374.313041)

ალცჰაიმერით დაავადებული პაციენტების ლიქვორში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, BACE1 გენის მაკოდირებელი Beta-site APP-cleaving enzyme 1 ბეტა-სეკრეტაზას კორელაცია მაღალი აღმოჩნდა შერეული ტიპის დემენციაში. ეს განსხვავება დაავადების პრეკლინიკური სტადიის დასაწყისში აღინიშნება. BACE1 შეიძლება ფუნქციონირებდეს, როგორც სტრესის საპასუხო ცილის სინთეზით, რომელიც ალცჰაიმერით დაავადებულ პაციენტებში, სხვადასხვა სტადიაზე აქტიურდება.

შესაბამისი კვლევებით ნაჩვენებია, რომ BACE1 გენის პოლიმორფიზმი (rs638405) ასოცირდება დემენციის განვითარების მაღალი რისკთან კავკასიურ და აზიურ პოპულაციაში. ერთეული ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის გენეტიკური ანალიზი.

კვლევებმა, რომლებიც ჩატარდა მექსიკაში 598 ინდივიდზე, აჩვენა, რომ BACE1 გენის პოლიმორფიზმი არ ასოცირდება ალცჰაიმერით დაავადებულ პაციენტებში, მაგრამ გამოიკვეთა კორელაცია სისხლძარღვოვან და შერეული ტიპის დემენციას შორის. ბიოლოგიურ მასალაში BACE1-ის დონე მნიშვნელოვნად გაიზარდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (Cervellati et al., 2020).

სისხლძარღვოვანი დემენციის მეორე მიზეზი ხანდაზმულებში არის ნერვული დაავადებების ჰეტეროგენული ჯგუფი, რაც გამოწვეულია ცერებროვასკულური დარღვევების გაუარესებით, კორტიკულური, სუბკორტიკულური იშემიური ინფარქტით და ლეიკოარაიოზით (თავის ტვინის თეთრი ნივთიერების დიფუზური ცვლილება, რომელიც ვიზუალიზდება ტომოგრაფიული კვლევებით).

AD (ალცჰაიმერის დაავადება) და VAD-(სისხლძარღვოვანი დემენცია) თანამედროვე დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების საფუძველზე, ნოზოლოგიური თვალსაზრისით განიხილება, როგორც ორი განსხვავებული დაავადება (Iturria-Medina et al., 2016).

ცერებროვასკულური პათოლოგია, მათ შორის, ცერებრული ამილოიდური ანგიოპათია ვითარდება AD-ს პათოლოგიური პროცესის დასაწყისში, რაც გავლენას ახდენს მის კლინიკურ პროგრესირებაზე (Iturria-Medina et al., 2016). შესაბამისად, AD-ის ადრეულ სტადიებზე აღინიშნება ცერებრული ქრონიკული ჰიპოპერფუზია (შოკი, მაგალითად, დაკავშირებული დაბალ ან კლებად არტერიულ წნევასთან) და ცერებრული ქსოვილის ჰიპომეტაბოლიზმი. ცერებროვასკულური დარღვევებისა და ნეიროდეგენერაციული თავისებურებების თანაარსებობა, ასევე, მექანიკურად აიხსნება A β -სა და ნეიროვასკულურ დაზიანებას შორის. ცერებრულ სისხლძარღვებში აბერანტული (მცდარი, გამრუდებული) პეპტიდების დეპონირება იწვევს ზიანს, რაც თავის მხრივ, ტვინის ატროფიას განაპირობებს (Iturria-Medina et al., 2016).

BACE1 გენი, ძალიან მგრძნობიარეა ც.ნ.ს-ში მეტაბოლური პროცესების დარღვევის მიმართ, რომელიც იწვევს ტვინის ჰიპოპერფუზიას. იგი ამცირებს ჟანგბადის და გლუკოზის მიწოდებას ტვინში, იწვევს ჰიპოქსიას, ოქსიდაციურ სტრესს და ანთებას (De La Torre, 2004; Iturria-Medina et al. 2016).

არსებული იმემიური დაზიანებები ზრდის BACE1-გენის (მაგრამ არა α -სეკრეტაზას) ექსპრესიის და აქტივობის დონეს ნეირონებში, კაპილარების ენდოთელურ უჯრედებში და ტვინის დაზიანებულ უბნებში. ცილის აქტივაცია შეიძლება მოხდეს რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების (ROS) სტიმულაციის გზით, რაც განპირობებულია ჰიპოქსიით გამოწვეული მიტოქონდრიული ელექტრონების სატრანსპორტო ჯაჭვის უეცარი შეწყვეტით (Salminen et al., 2017). ჰომეოსტაზის დარღვევა იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს, რომელიც არის სისხლძარღვთა დისფუნქციისა და მეტაბოლური დისრეგულაციის მიზეზიც და შედეგიც.

ტვინის დაზიანებულ უბნებში ხშირია ოქსიდაციური დაზიანების სისტემური ნიშნები. ჭარბი ROS-ით წარმოქმნილი ჟანგვითი ქვეპროდუქტების დონე ასოცირდება ტვინის დაზიანებასთან, ექსპერიმენტული მონაცემები ამყარებს ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელობას ამ დაავადების პათოგენეზში. ასევე, ალცჰაიმერის დაავადებისას არსებობს მნიშვნელოვანი კორელაცია ACE1-ს აქტივობასა და ოქსიდაციურ მარკერებს შორის. ვარაუდობენ, რომ ROS-მა შეიძლება გაზარდოს BACE1-ის აქტივობა ტრანსკრიფციული, ტრანსლაციური და პოსტტრანსლაციური მექანიზმების მეშვეობით.

BACE1 გენის მაკოდირებელი ბეტა-სეკრეტაზა (Beta-site APP-cleaving enzyme 1) არის ძირითადი ფერმენტი, რომელიც მონაწილეობს ამილოიდური ბეტა პეპტიდების წარმოქმნაში. ის მაღალი დონით აღმოაჩინეს, როგორც ალცჰაიმერით დაავადებულ პაციენტებში, ასევე, ცერებროვასკულური დაავადების პაციენტებში, რასაც შეიძლება ჰქონდეს შემდეგი ახსნა: BACE1 გენის დისრეგულაცია AD პათოლოგიის გაღრმავებასთან ერთად შეიძლება იყოს, როგორც ცერებროვასკულური დაავადების გარეშე, ასევე, ცერებროვასკულური დაავადებით. ამ მოსაზრებებიდან გამომდინარე, ნოზოლოგიური თვალსაზრისით, ამ დაავადების არსებობა, სულ მცირე, საეჭვო შეიძლება იყოს (Durrant et al., 2020).

ამჟამად, AD-ს საბოლოო დიაგნოზი შეიძლება დაისვას ტვინის ბიოფსიის ან აუტოფსიის საფუძველზე. პაციენტებში AD-ის დიაგნოზი ეფუძნება კლინიკურ კრიტერიუმებს, რომლებიც ემყარება ბიომარკერების კომბინაციას, შეფასებულს ცერებროსპინური სითხის (CSF) და ტვინის ვიზუალიზაციის (რადიოლოგიური

კვლევის) გამოყენებით. თუმცა, ორივე ტიპის ბიომარკერის გამოყენება დიდ თანხებთანაა დაკავშირებული. ცერებროსპინური სითხე იდეალური დიაგნოსტიკური საშუალებაა, ინვაზიური პროცესი კი ცუდად აისახება ხანდაზმულ პაციენტებში.

კვლევებით დადგენილი მონაცემების საფუძველზე პლაზმაში BACE 1-ს აქტივობა აკმაყოფილებს ამ კრიტერიუმების უმეტესობას. შრატში BACE1-ს განსხვავება საკონტროლო ვარიანტთან (ჯანმრთელი) შედარებით, ასახავს AD-ს მიმდინარეობას. მსუბუქი კოგნიტური უკმარისობის მქონე ადამიანებში BACE1-ს აქტივობის უფრო მაღალი დონე ასოცირდება AD-ს განვითარების ალბათობასთან. ამ კვლევამ, სხვებთან ერთად, დაადგინა მნიშვნელოვანი კორელაციები A β -თან და კოგნიტურ ფუნქციებთან (Hampel et al., 2020).

ბიოლოგიურ მასალაში BACE1-გენის მიერ კოდირებული ბეტა სეკრეტაზა არის ძირითადი ფერმენტი, რომელიც მონაწილეობს ამილოიდური ბეტა პეპტიდების წარმოქმნაში. გამოკვლევა არის პერსპექტიული დიაგნოსტიკური საშუალება კლინიკურ გარემოში დაავადების გამოსავლენად. თუმცა, AD-ს პათოფიზიოლოგიის გამოხატულების სირთულის გამო საეჭვოა ის ფაქტი, რომ სისხლის ერთ ბიომარკერს შეიძლება ჰქონდეს დამაკმაყოფილებელი დიაგნოსტიკური შედეგი. საჭიროა შემდგომი კვლევები, რათა შეფასდეს, შესაძლებელია თუ არა დაავადების ზუსტი დიაგნოზის დასადგენად BACE1-ს ცალკე თუ სხვა მარკერებთან ერთად სხვადასხვა კონტექსტში გამოყენება.

A β (ბეტა ამილოიდი) პეპტიდი გროვდება ამილოიდური ფოლაქების სახით, რაც კლავს ნეირონებს და იწვევს კოგნიტური ფუნქციის დარღვევას.

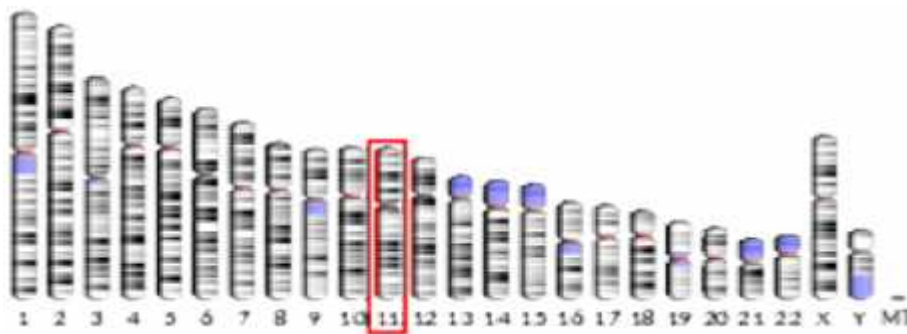
ინდონეზიაში ჩატარებული კვლევის საფუძველზე დაადგინეს, რომ BACE1 არის კოგნიტური ფუნქციის დარღვევის მარკერი. მის მიერ პროდუცირებული ცილა აღმოჩენილია სისხლის პლაზმაში და მისი მაჩვენებელი მაღალია მსუბუქი კოგნიტური დაზიანების მქონე პაციენტებში. გამოიკვეთა მისი კორელაცია ალცჰაიმერის განვითარებასთან (Cole et al. 2007).

BACE1 გენის ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი (rs638405) (SNP) გავლენას ახდენს BACE1-ს აქტივობაზე და გენის ექსპრესიაზე. β -ამილოიდური ჩანართები წარმოიქმნება ამილოიდის წინამორბედი პროტეინის - ენდოპროტეოლიზის მეშვეობით,

რომელიც ტრანსმემბრანული ცილაა. ამილოიდის წინამორბედი ცილა იშლება სამი პროტეაზას მიერ. ამათგან ერთი β სეკრეტაზაა. მას აქვს ორი იზოფორმა BACE1 და BACE2, სადაც ყველაზე მნიშვნელოვანია BACE1, რომელიც განაპირობებს ამილოიდური ჩანართების დაგროვებას, შესაბამისად, ნეირონების სიკვდილს (Tran L, et al.2015).

BACE1 გენი შეიცავს ექვს უნივერსალურ ფუნქციურ დომენს და სამ რთულ სტრუქტურულ დომენს, რომელსაც წინ უძღვის სასტარტო კოდონი: ა თ გ (Chashmpoosh M et al. 2018).

BACE1 გენი მდებარეობს მე-11 ქრომოსომაში (11q23.3) (სურ.9). ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი rs638405 (SNP), რომელიც ასევე ცნობილია როგორც Val262, მდებარეობს BACE1 გენის მე-5 ეგზონში. ამ გენში გენეტიკურმა ცვლილებამ შეიძლება გაზარდოს AD-ის განვითარების რისკი.



სურ.9. BACE1 გენის მდებარეობა მე-11 ქრომოსომაში

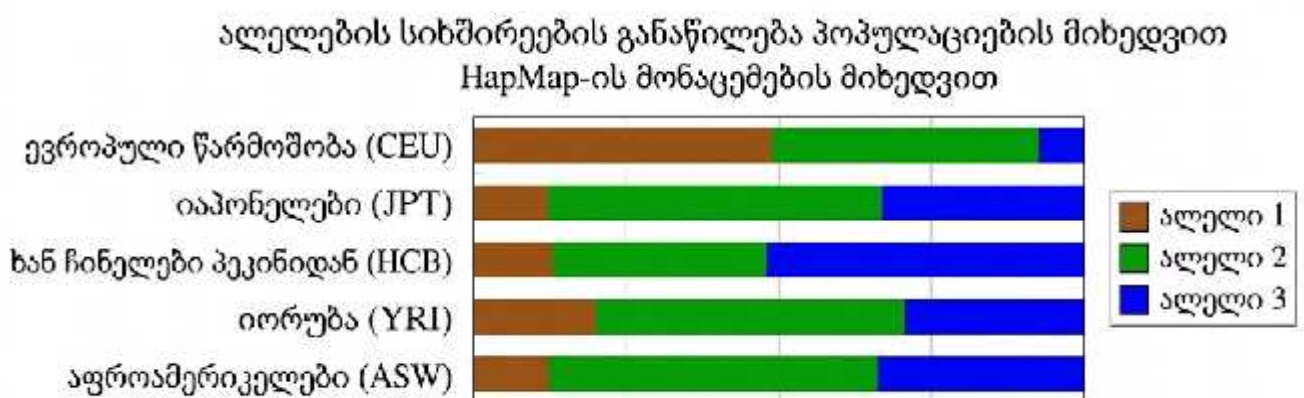
SNP ძალიან მნიშვნელოვანია ფენოტიპების შესაქმნელად. მიუხედავად იმისა, რომ გენში არის 23 გენეტიკური ლოკაცია BACE1-ს პოლიმორფიზმის შესაქმნელად, ამ საიტებიდან რამდენიმეს შეუძლია გაზარდოს AD-ს განვითარების რისკი. SNP-ს შეუძლია, აღმოაჩინოს, მიდრეკილია თუ არა ეს პაციენტი ამ დაავადებისადმი.

ჩრდილოეთ ირლანდიაში ჩატარებული კვლევის შედეგად დამტკიცდა, რომ 11 გენეტიკური ადგილი არ ასოცირდება AD-ს განვითარების რისკთან. ამასთან, BACE1 გენის პოლიმორფიზმი G/C (rs638405) ეგზონ 5-ში ძალიან მნიშვნელოვანია. ასევე, რამდენიმე გამოკვლევამ ცხადყო, რომ BACE1-ს G ალელმა, შესაძლოა, გაზარდოს AD-ს განვითარების რისკი. (Cai L et Kan R, et al. 2005).

სხვა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ აღნიშნული გენის პოლიმორფიზმი G/C (rs638405) ეგზონ 5-ში, პოპულაციების საკონტროლო ჯგუფში არ იყო კორელაციაში ალცჰაიმერის განვითარების რისკთან.

ირანში ჩატარებული კვლევის საფუძველზე, სტრატეგიცირების შედეგად აღმოჩნდა, რომ სქესი და ასაკი მნიშვნელოვანია ალცჰაიმერიის დაავადების განვითარებაში. დაავადებული და საკონტროლო ჯგუფის პაციენტების კვლევის შედეგად მიღებული შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ დაავადებულ და საკონტროლო ჯგუფებში არ აღმოჩნდა ალელის და გენოტიპების მნიშვნელოვანი ცვლილებები (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30555657/>).

მე-10 სურათზე ნაჩვენებია rs638405 ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის გენოტიპების გავრცელება სხვადასხვა პოპულაციაში HapMap მონაცემთა ბაზის მიხედვით (HapMap Project, Phase II). დიაგრამაზე წარმოდგენილია სამი გენოტიპი:



სურ. 10. rs638405 ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის გენოტიპების გავრცელება სხვადასხვა პოპულაციაში

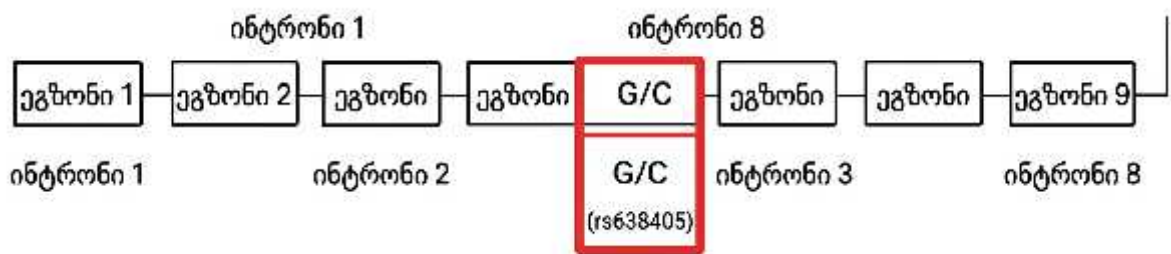
- (C;C) - დომინანტური ჰომოზიგოტა (მონიშნულია ყავისფრად),
- (C;G) - ჰეტეროზიგოტა (მონიშნულია მწვანედ),
- (G;G) - რეცესიული ჰომოზიგოტა (მონიშნულია ლურჯად).

როგორც ჩანს, გენოტიპების სიხშირე მნიშვნელოვნად განსხვავდება ეთნიკური ჯგუფების მიხედვით: ევროპულ (CEU) პოპულაციაში ჭარბობს (C;C) გენოტიპი, მაშინ

როცა აზიურ (JPT, CHB) პოპულაციებში შედარებით უფრო ხშირია (G;G) გენოტიპი. აღნიშნული განსხვავებები მიუთითებს BACE1 გენის რეგიონში არსებულ გენეტიკურ მრავალფეროვნებაზე, რაც შესაძლოა ასახავდეს ევოლუციურ, გეოგრაფიულ და დემოგრაფიულ თავისებურებებს და გავლენას ახდენდეს ნეიროდეგენერაციული დაავადებების, მათ შორის ალცჰაიმერის დაავადების მიმართ გენეტიკურ მგრძნობელობაზე.

მე-11 სურათზე დეტალურადაა ასახული გენის ეგზონური და ინტრონური ორგანიზაცია:

BACE1 (გენი)



სურ. 11. გენის ეგზონური და ინტრონური ორგანიზაცია

- BACE1 გენი შედგება 9 ეგზონისა და 8 ინტრონისგან.
- თითოეული ეგზონი მონიშნულია მართკუთხა ბლოკად, ხოლო მათ შორის არსებული ინტერვალები (ინტრონები) გამოსახულია ხაზებით.

განსაკუთრებული ყურადღებაა გასამახვილებელი მე-5 ეგზონზე, რომელიც არის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ფუნქციური უბანი ამ გენის ფარგლებში. სწორედ, ამ ეგზონში მდებარეობს ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი rs638405 (G/C, Val262), რომლის სტრუქტურული ვარიაციაც შესაძლოა, გავლენას ახდენდეს ფერმენტის ფუნქციურ აქტივობაზე და, შესაბამისად, ალცჰაიმერის დაავადების წინასწარგანპირობებულობაზე. გენური დიაგრამა ასახავს BACE1 გენის სტრუქტურულ ორგანიზაციას, რომელიც მოიცავს, როგორც კოდირებად, ისე არაკოდირებად უბნებს.

საწყისი უბანი (5'-untranslated region, 5'UTR) - წარმოადგენს გენის რეგულაციურ ზონას, სადაც მიმდინარეობს ტრანსკრიფციის ინიციაცია. აღნიშნული უბანი

მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გენური ექსპრესიის აქტივაციისა და კონტროლის პროცესში.

კოდირებადი უბანი (coding region) - რნმ-ის სპლაისინგის შემდეგ წარმოქმნილი მომწიფებული ი-რნმ გადადის ბირთვიდან ციტოპლაზმაში, სადაც ი-რნმ საბოლოოდ ტრანსლირდება შესაბამისი კოდირებული პოლიპეპტიდის ამინმჟავათა თანმიმდევრობად. ამ პროცესის თითოეულ საფეხურზე შეიძლება მოხდეს შეცდომები და მუტაციები, რაც თანდაყოლილი გენეტიკური დაავადების ფორმით გამოვლინდება. (BACE1) გენის კოდირების უნარი განსაზღვრავს β -სეკრეტაზას¹ ფერმენტის სტრუქტურას და ფუნქციურ აქტივობას.

საბოლოო უბანი (3'-untranslated region, 3'UTR) - პასუხისმგებელია ტრანსკრიპტის სტაბილურობაზე და მონაწილეობს გენური ექსპრესიის პოსტტრანსკრიფციულ რეგულაციაში.

მე-5 ეგზონი გამოსახულია დიაგრამაზე წითლად და წარმოადგენს კვლევის ძირითად ობიექტს. აღნიშნული უბანი პასუხისმგებელია გარკვეული გენეტიკური პოლიმორფიზმის რეგულაციაზე, მათ შორის, rs638405 (G-C) ვარიანტზე, რომელიც მდებარეობს BACE1 გენში. აღნიშნული პოლიმორფიზმი გავლენას ახდენს ამილოიდო-გენური პროცესის ბიოქიმიურ გზაზე - გუანინი-ციტოზინის - ჩანაცვლება, რაც იწვევს β ამილოიდის მეტაბოლიზმის ცვლილებას და ასოცირდება ალცჰაიმერის დაავადების განვითარების გაზრდილ რისკთან. ვინაიდან BACE1 ფერმენტი მონაწილეობს ამილოიდის წინამორბედი ცილის **დაყოფაში** და β ამილოიდის პეპტიდის წარმოქმნაში, რაც პათოგენური ინიციაციის საფუძველს ქმნის.

BACE1 გენის G/C (rs638405) პოლიმორფიზმის ასოციაცია ალცჰაიმერის დაავადებასთან. BACE1 გენის პოლიმორფიზმები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ალცჰაიმერის დაავადების პათოგენეზში. რამდენიმე ავტორის ნაშრომში ნაჩვენებია, რომ G/C პოლიმორფიზმი (rs638405), რომელიც განლაგებულია გენის მეხუთე ეგზონში, შესაძლოა, წარმოადგენდეს დაავადების განვითარების მნიშვნელოვან გენეტიკურ რისკ-ფაქტორს (Cai & Kan et al., 2005). თანაავტორთა კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ აღნიშნული პოლიმორფიზმი და განსაკუთრებით GG გენოტიპი წარმოადგენს ალცჰაიმერის დაავადების განვითარების მნიშვნელოვან რისკ-ფაქტორს ჩინეთის მოსახლეობაში.

Goldi et al. და თანამშრომელთა მიერ ჩატარებულმა კვლევამ, რომელშიც შეფასდა G/C (rs638405) პოლიმორფიზმის ასოციაცია APOE4 ალელთან, აჩვენა სინერგიული ეფექტი G ალელსა და APOE4 ალელს შორის, რაც ზრდის დაავადების განვითარების რისკს შვეიცარიის მოსახლეობაში. თუმცა, სხვა მკვლევართა (Shi et al.; Liu et al.) მონაცემებით, C ალელი, შესაძლოა, წარმოადგენდეს ალცჰაიმერის დაავადების რისკ-ფაქტორს, ხოლო (Liu et al.) და თანაავტორთა კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ აღნიშნული პოლიმორფიზმი არ არის ასოცირებული ტვინის ქსოვილში β -ამილოიდური ბალთების მომატებულ დონესთან.

ალელებისა და გენოტიპების სიხშირის განსხვავებული განაწილება G/C (rs638405) პოლიმორფიზმის მიხედვით სხვადასხვა პოპულაციებში მიუთითებს ეთნიკურ ვარიაბელობაზე.

ასევე, პირველად იქნა შესწავლილი BACE1 გენის G/C (rs638405) პოლიმორფიზმი ირანის ხუზესტანის, ისფაჰანისა და ფარსის პროვინციების მოსახლეობაში. მიღებული შედეგები ემთხვევა სხვა ავტორთა დასკვნებს, რომელთა მიხედვითაც ალცჰაიმერის დაავადების მქონე პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფს შორის არ გამოვლენილა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობა ალელებისა და გენოტიპების სიხშირეებში.

(Novotny et al., 2019), მოცემულ ნაშრომში BACE1 გენის G/C (rs638405) პოლიმორფიზმი შეფასდა APOE4 ალელთან ასოციაციაში, თუმცა, პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფს შორის განსხვავება კვლავ მნიშვნელოვნად არ დადასტურდა სტატისტიკურად.

კვლევამ აჩვენა ასოციაცია GG გენოტიპსა და APOE4 ალელს შორის, რაც შესაძლოა, მიუთითებდეს ალცჰაიმერის დაავადებისადმი მომატებულ მიდრეკილებაზე. თუმცა, წარმოდგენილი კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ აღნიშნული პოლიმორფიზმი, შესაძლოა, არ იყოს პირდაპირ დაკავშირებული სპორადულ ალცჰაიმერის დაავადებასთან ხუზესტანის, ისფაჰანისა და ფარსის პროვინციების მოსახლეობაში (Clarimón et al., 2003).

სქესის მიხედვით ჩატარებულმა ქვეჯგუფურმა ანალიზმა აჩვენა მცირე განსხვავება CC გენოტიპის სიხშირეში ქალებში - პაციენტებსა და საკონტროლო ჯგუფს შორის. აღნიშნული მონაცემები (Shi et al., 2004) თანამშრომელთა შედეგებს, რომლებმაც

დაადგინეს, რომ BACE1 გენის CC გენოტიპი ასოცირებულია სპორადულ ალცჰაიმერის დაავადებასთან ჩინეთის ჰანის ეთნიკურ ჯგუფში. GG გენოტიპისა და G ალელის ნაკლები ასოციაციის განმპირობებელი მიზეზი მამაკაცთა ქვეჯგუფში, შესაძლოა, იყოს პაციენტთა რაოდენობრივი დისბალანსი, კერძოდ, ალცჰაიმერის დაავადების მქონე მამაკაცთა შედარებით მცირე რაოდენობა.

ამრიგად, აუცილებელია მეტი რაოდენობით ადამიანის გამოკვლევა იმის დასადგენად, არსებობს თუ არა BACE1 გენის G/C (rs638405) პოლიმორფიზმის პირდაპირი ასოციაცია ალცჰაიმერის დაავადების განვითარების რისკთან ირანის ხუზესტანის, ისფაჰანისა და ფარსის პროვინციების მოსახლეობის მაგალითზე.

თავი II. კვლევის ობიექტი და მეთოდები

კვლევის მიზნიდან გამომდინარე, დემენციისა და დეპრესიის გავრცელების თავისებურებებს ვსწავლობდით აჭარაში მცხოვრებ 20 წლიდან 89 წლამდე ასაკის მოსახლეობაში.

კვლევა წარმოებდა შპს მაღალტექნოლოგიურ ჰოსპიტალ „მედ-ცენტრში“, მედიცინის დოქტორთან, პროფესორ შორენა ვაშაძესთან. სამიზნე ჯგუფში ვახდენდით ანამნეზის შეგროვებას, ვსწავლობდით და ვაანალიზებდით ნევროლოგიური გამოკვლევის შედეგებს (მინი-მენტალური ტესტით, დეპრესიის და ბეკისა სკალით მიხედვით), რომლებიც გამოიყენება დეპრესიის დასადგენად.

საკვლევ პაციენტებში განხორციელდა BACE 1 გენის ერთეული ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის გენეტიკური ანალიზი. კერძოდ, BACE1 გენის პოლიმორფიზმის შესწავლა, განხორციელდა BACE1 (rs638405) გენოტიპირების ანალიზი.

გენეტიკური კვლევა ჩატარდა თსსუ-ის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის ადამიანის გენომის კვლევის ცენტრში. ფუნქციური გენომის და ეპიგენომის ლაბორატორიაში.

თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანების დიაგნოსტიკისთვის გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება ანამნეზის შეგროვებას და ფიზიკურ გასინჯვას. თუმცა, დემენციის შექცევადი მიზეზების მეტი სიზუსტით იდენტიფიცირება მხოლოდ ნეიროვიზუალური გამოკვლევებითაა შესაძლებელი, რომელთა შორის აღსანიშნავია კომპიუტერული ტომოგრაფია. და თავის ტვინის მრტ კვლევა (დემენციის გამოვლენა და მართვა ზოგად საექიმო პრაქტიკაში გაიდლაინი 2009 წელი).

კომპიუტერული ტომოგრაფია- რადიოლოგიური დიაგნოსტიკის თანამედროვე მეთოდია, რომლის მეშვეობითაც შესაძლებელია ორგანოთა და ქსოვილთა შრეობრივი 3-D გამოსახულების მიღება რენტგენის სხივების გამოყენებით.

კოგნიტური ფუნქციების შეფასება. ზოგად საექიმო პრაქტიკაში კოგნიტური ფუნქციების შეფასებისთვის რეკომენდებულია მინი-ფქისიკური ტესტის გამოყენება, რომელიც ღირებულია ორიენტაციისა და მეხსიერების შესაფასებლად, მაგრამ არ

მოიცავს მეტყველებასა და მოტორულ სფეროს. ამ უკანასკნელთა შეფასება ტესტირების პროცესში დაკვირვებით შემოიფარგლება.

დემენციის კლინიკური დიაგნოზის დასადასტურებლად პაციენტში სიმპტომები გამოხატული უნდა იყოს, არანაკლებ, ექვსი თვის განმავლობაში. ამ ვადის ამოწურვამდე შესაძლებელია მხოლოდ სავარაუდო დიაგნოზის დასმა.

კოგნიტური ფუნქციების შეფასება ღირებულია, როგორც დემენციის გამოვლენის, ასევე, დიფერენციული დიაგნოსტიკისთვის. ნეიროფსიქოლოგიური ტესტირება დემენციის ძალიან ადრეული შემთხვევების დიაგნოსტიკის საშუალებას იძლევა და მისი გამოყენება რეკომენდებულია მაშინ, როდესაც დემენციის კლინიკური სურათი აშკარა არ არის. ნეიროფსიქოლოგიური ტესტირების განმეორება რეკომენდებულია 6-12 თვეში. თუ დიაგნოზი ნათელი არ არის, დინამიკაში დაკვირვება ინტელექტუალური დეფიციტის პროგრესირების შეფასების საშუალებას იძლევა. ნეიროფსიქოლოგიური ტესტირების შესრულება მხოლოდ სათანადოდ კვალიფიციური პერსონალის მიერაა შესაძლებელი.

დემენციის სიმძიმის ხარისხის შესაფასებლად გამოიყენება დემენციის კლინიკური შეფასების სკალა (Clinical Dementia Rating – CDR, J. C. Morris, 1993), რომლის მიხედვითაც ფასდება მეხსიერება, ორიენტაცია, პრობლემების გადაჭრის უნარი, პაციენტის სოციალური აქტივობის, საოჯახო პრობლემების გადაჭრის, თვით-მომსახურების უნარ-ჩვევები. იგივე პარამეტრებით ხასიათდება ფსიქიკური მდგომარეობის შეფასების შემოკლებული ტესტი, რომელიც ღირებულია ორიენტაციისა და მეხსიერების შესაფასებლად, მაგრამ არ მოიცავს მეტყველებასა და მოტორულ სფეროს.

საექიმო პრაქტიკაში კოგნიტური ფუნქციების შეფასებისთვის რეკომენდებულია **შემოკლებული მენტალური ტესტი**. ეს ტესტი ღირებულია ორიენტაციისა და მეხსიერების შესაფასებლად, მაგრამ არ მოიცავს მეტყველებასა და მოტორულ სფეროს.

ვასკულური დემენციის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების სიზუსტის შესაფასებლად გამოიყენება **ჰაჩინსკის სკალა**. ჰაჩინსკის (Hachinski Ischaemic Score) იშემიის სკალით შესაძლებელია ალცჰაიმერის დაავადებასა და ვასკულურ დემენციას შორის დიფერენცირება. ვასკულური დემენციის კლინიკური ნიშნები დაზიანების უბანზეა დამოკიდებული და დიდი მრავალფეროვნებით გამოირჩევა. **ჰაჩინსკის იშემიის სკალა**

(დანართი 1) ვასკულური დემენციის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების სიზუსტის შესაფასებლად გამოიყენება.

თუ ჯამური მაჩვენებელი 7 ქულა ან მეტია, ეს ვასკულურ დემენციაზე მიუთითებს, ხოლო თუ ქულა 4 ან ნაკლებია, ვასკულური დემენციის დიაგნოზი ნაკლებად სავარაუდოა. შეფასების კრიტერიუმებია: სწრაფი დასაწყისი, პროგრესირებს ეტაპობრივად, ტალღოვანი მიმდინარეობა, დეპრესია, სომატური ჩივილები, ანამნეზში ჰიპერტენზია, ინსულტი, გამოხატულია ლოკალური ნევროლოგიური სიმპტომები და სხვა.

მინი-მენტალური ტესტი. პაციენტების ფსიქიკური სტატუსის შემოწმება განხორციელდა მინი-მენტალური ტესტის გამოყენებით. ამ ტესტით პაციენტების ფსიქიკური სტატუსის შემოწმება ხდება ქულებით. ქულათა მაქსიმუმია 30. 28-30 ქულა გამორიცხავს დემენციის დიაგნოზს. 26-27 ქულა აღნიშნავს მოსაზღვრე მდგომარეობას. 26 ქულაზე ნაკლები შედეგის შემთხვევაში სავარაუდოა დემენციის არსებობა. ამ ტესტის ცალკეული პარამეტრები წარმოდგენას იძლევა სხვადასხვა კოგნიტურ სფეროზე: ორიენტაციაზე, მყისიერ, ხანმოკლე და ოპერატიულ მეხსიერებაზე, ყურადღებაზე, ვერბალურ და კონსტრუქციულ შესაძლებლობებზე. მე-9 სურათზე ასახულია მინი მენტალური ტესტის შედეგები (დანართი 2).

შემოკლებული მენტალური ტესტი. ამ ტესტით ხორციელდება პაციენტების ფსიქიკური სტატუსის შემოწმება. იგი გულისხმობს შემდეგი კომპონენტების შეფასებას: გარეგნობა, ქცევა და მანერები, მეტყველება, ხასიათი, აზროვნება, გაგება (შეცნობის უნარი).

ყოველ სწორ შეკითხვას ენიჭება თითო ქულა. ექვსი ან ნაკლები მაჩვენებელი მიუთითებს დემენციაზე (დანართი 3).

დეპრესიის სიმპტომების გამოვლენისა და შეფასებისათვის გამოიყენება BECK-ის დეპრესიის სკალა, რომელიც განსაზღვრავს დეპრესიის ხარისხს (მსუბიქი, საშუალო, მძიმე) და შედგება 21 კითხვისაგან (დანართი 4).

საკვლევ პაციენტებში BACE1 გენის პოლიმორფიზმის შესწავლის მიზნით განხორციელდა BACE1 rs 638405-ის გენოტიპირების ანალიზი.

პოლიმორფიზმები ადამიანის გენეტიკის თეორიული შესწავლისა და პრაქტიკული კვლევის მიმართულების ძირითადი ელემენტია. მის გავრცელებულ ფორმას ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმები წარმოადგენს. ერთეულ ნუკლეოტიდურ პოლიმორფიზმს გენომის ცალკეულ უბანში აქვს ორი სხვადასხვა ფუძის შესაბამისი მხოლოდ ორი ალელი. ისინი ხშირია და გვხვდება 1/1000 ფუძეთა წყვილში. აქ განსხვავებულია ერთეული ნუკლეოტიდი. (SNP)-ს არსებობა დაკავშირებულია დაავადების მიმართ გენეტიკურ წინასწარგანპირობებულობასთან. ისინი იშვიათად იწვევს რომელიმე სერიოზულ დაავადებას (ტომსონი & ტომსონი. 2008).

ჩვენი მიზანი იყო გენის - BACE1 SNP rs 638405 ერთ ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის შესწავლა აჭარის პოპულაციაში, რამდენადაა მიდრეკილი აღნიშნული პოლიმორფიზმი დაავადების განვითარებასთან.

როგორც აღნიშნული იყო, საკვლევ მასალად გამოყენებული იქნა, როგორც ჯანმრთელი, ისე დაავადებული ადამიანების ბიოლოგიური მასალა - სისხლი. პაციენტის თანხმობის საფუძველზე ეთიკური კომისიის გადაწყვეტილების შესაბამისად, მასალას ვაგროვებდით 2017 წლიდან 2023 წლამდე. საკვლევი მასალის საერთო რაოდენობა იყო 400 პაციენტი. აქედან პირველ ეტაპზე, 200 პაციენტის მონაცემები გამოყენებული იქნა დეპრესიისა და კოგნიტური უნარების შესაფასებლად, ხოლო გენეტიკურ კვლევაში კი ჩართული იყო 200 პაციენტის ბიოლოგიური მასალა. მათგან 150 იყო პაციენტი და 50 ჯანმრთელი საკონტროლო პირი, რომელთაც არ აღენიშნებოდათ კოგნიტური დარღვევები.

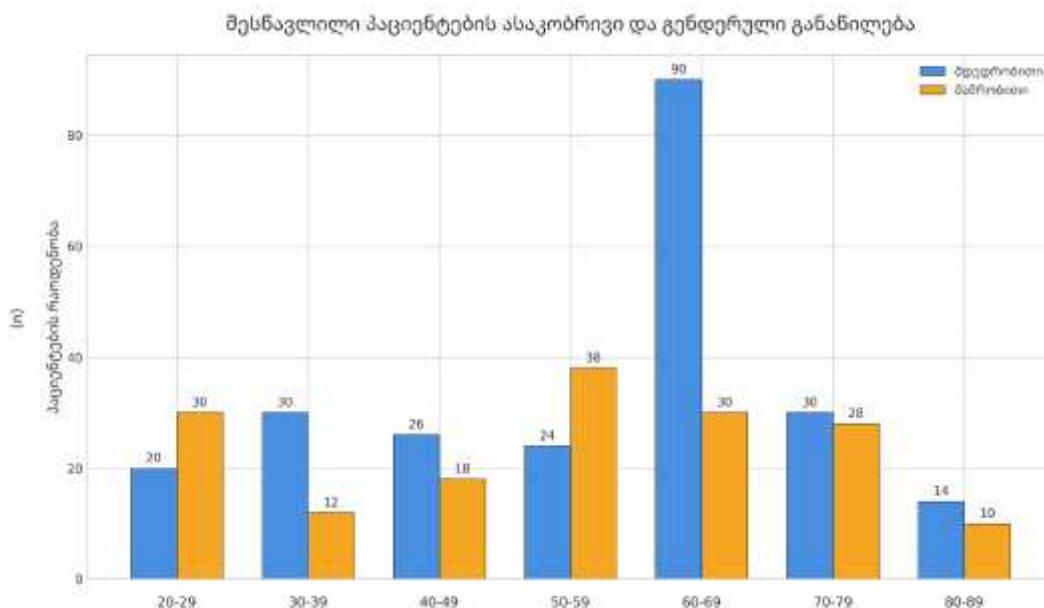
გენეტიკური კვლევა განხორციელდა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის ლაბორატორიაში. დნმ-ის გამოყოფა განხორციელდა შესაბამისი პროტოკოლით.

თავი III. კვლევის შედეგების ანალიზი

კვლევის პროცესში მონაწილე პაციენტები დაყოფილი იყვნენ ასაკობრივი ჯგუფის (20-დან 89 წლამდე) მიხედვით.

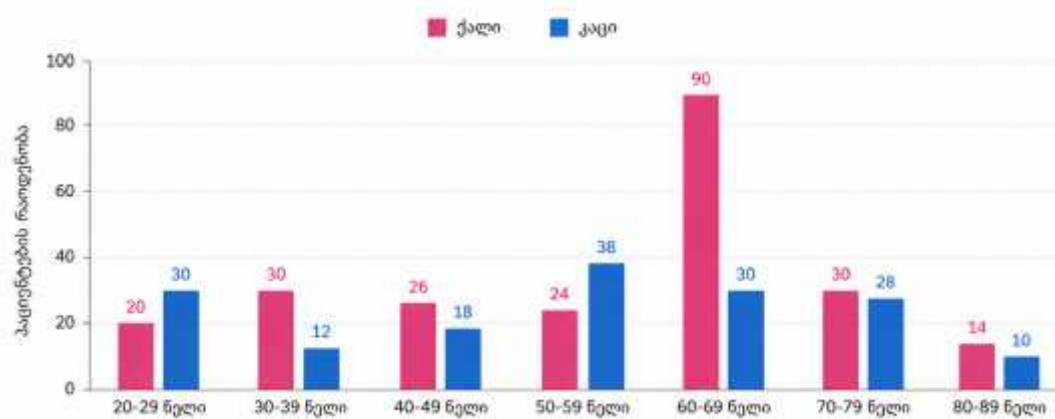
ახალგაზრდა ასაკობრივ ჯგუფად განისაზღვრა 20-დან 39 წლამდე ასაკი, რაც მოიცავს დიაგრამაზე პირველ ორ კატეგორიას 20დან-29 და 30დან-39 წელი (სურ.12). საშუალო ასაკობრივ ჯგუფში გაერთიანდა 40 დან 59 წლამდე ასაკის პაციენტები, ხანდაზმულთა ასაკობრივი ჯგუფი კი მოიცავს 60 წელს ზემოთ პირებს (60-დან 89 წლამდე). ასეთი დაყოფა შეესაბამება პაციენტთა დემოგრაფიული სტრუქტურის ანალიზის საერთაშორისოდ მიღებულ კლასიფიკაციას, რაც შესაძლებელს ხდის, შეფასდეს ასაკის გავლენა დაავადების გავრცელებასა და სიმძიმის ხარისხზე (alberts et al.WHO 2021).

შესწავლილი პაციენტების ასაკობრივი თანაფარდობა შემდეგნაირ სახეს იძენს (სურ. 12).



სურ.12. შესწავლილი პაციენტების ასაკობრივი თანაფარდობა

შესწავლილი პაციენტების ასაკობრივი განაწილება სქესის მიხედვით შემდეგ სურათს იძლევა: 234 ქალი და 166 მამაკაცი (სურ.13).



სურ. 13. შესწავლილი პაციენტების ასაკობრივი განაწილება სქესის მიხედვით

სქესი	რაოდენობა (n)	პროცენტული წილი (%)	საშუალო ასაკი ±SD (წელი)
მდედრობითი	234	58.5%	62.4 ± 14.1
მამრობითი	166	41.5%	67.3 ± 12.6
ჯამი	400	100.0%	64.4 ± 13.5

ცხრ.4. პაციენტთა ასაკობრივ-სქესობრივი თანაფარდობის კანონზომიერებები

როგორც წარმოდგენილი სტატისტიკური მონაცემებიდან (ცხრ.4) და სიხშირის მიხედვით განაწილების გრაფიკიდან იკვეთება, კვლევაში ვლინდება მკაფიო ასაკობრივ-სქესობრივი კანონზომიერებები. აუცილებელია ხაზი გაესვას, რომ საერთო საკვლევი ნიმუში (n=400) წარმოადგენს შერეულ პოპულაციას, რომელიც აერთიანებს, როგორც სხვადასხვა ნევროლოგიური პროფილის მქონე პაციენტებს, ისე კოგნიტურად ჯანმრთელ, საკონტროლო ინდივიდებს.

მოცემულ საერთო შერჩევაში ქალთა საშუალო ასაკი (62.4 ± 14.1 წელი) ნაკლებია მამაკაცისაზე (67.3 ± 12.6 წელი), რაც განპირობებულია 60 წლამდე ასაკობრივ კატეგორიებში ქალთა მაღალი ხვედრითი წილით. თუმცა, როდესაც ხდება მონაცემთა მიზნობრივი სტრატეფიკაცია და ანალიზი ეხება უშუალოდ კლინიკური ნეიროდეგენერაციის (დემენციის) მქონე პაციენტთა ქვეჯგუფს, სურათი არსებითად იცვლება. კერძოდ, დემენციის მქონე სუბპოპულაციაში ქალთა საშუალო ასაკი მნიშვნელოვნად იზრდება და აღწევს $78.5 (\pm 7.55)$ წელს, რაც აღემატება მამაკაცთა

ანალოგიურ მაჩვენებელს - 75.2 (± 12.83) წელს. ქალთა ამ ჯგუფში სტანდარტული გადახრის მკვეთრი შემცირება (± 7.55) მეცნიერულად ადასტურებს ჩვენს ჰიპოთეზას ესტროგენული მფარველობის ეფექტის შესახებ. რეპროდუქციულ ასაკში ესტროგენების მაღალი დონე უზრუნველყოფს კოგნიტური რეზერვის ხანგრძლივ შენარჩუნებას, რის გამოც უფრო ახალგაზრდა ასაკში ქალებში ნეიროდეგენერაცია ნაკლებად ვლინდება. მენოპაუზის შემდგომ პერიოდში კი, ჰორმონული მხარდაჭერის ხანგრძლივი დეფიციტის ფონზე, თავის ტვინის სტრუქტურები ნეიროტოქსიკური პროცესებისადმი მოწყვლადი ხდება. ეს იწვევს დაავადების მანიფესტაციის გადავადებას და მკვეთრ რაოდენობრივ კუმულაციას (პიკს) ხანდაზმულობის გვიან ეტაპზე (30.5% - საერთო პოპულაციაში).

მიღებული მონაცემები ცხადყოფს, რომ საკვლევ პოპულაციაში მდედრობითი სქესის პაციენტები რაოდენობრივად ჭარბობენ მამრობითი სქესის წარმომადგენლებს. აღნიშნული ტენდენცია იძლევა იმის ვარაუდის საფუძველს, რომ შესასწავლი პათოლოგია სქესთან ასოცირებულ ხასიათისაა. ქალებში დაავადების მაღალი პრევალენტობა, შესაძლოა, აიხსნას რამდენიმე ურთიერთდაკავშირებული ეგზოგენური და ენდოგენური ფაქტორით:

სტატისტიკური მონაცემების მიხედვით, ქალებში სიცოცხლის მოსალოდნელი საშუალო ხანგრძლივობა აღემატება მამაკაცების სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობას. ეს მოვლენა მრავალფაქტორული ეტიოლოგიისაა და მოიცავს, როგორც ბიოლოგიურ, ისე სოციალურ-დემოგრაფიულ ასპექტებს. სიცოცხლის ხანგრძლივობის მატება, თავის მხრივ, ზრდის ასაკობრივი ნეიროდეგენერაციული ცვლილებების ალბათობას (Mielke et al., 2018), ვინაიდან ხანდაზმული ასაკი დემენციის განვითარების უმთავრეს და ყველაზე ძლიერ რისკ-ფაქტორს წარმოადგენს.

ქალებში დემენციის რისკის მატება მნიშვნელოვნად უკავშირდება პოსტმენოპაუზურ პერიოდში ესტროგენების სეკრეციის მკვეთრ დაქვეითებას, რაც პირდაპირ გავლენას ახდენს ამილოიდური ბეტა-პროტეინის მეტაბოლიზმზე (Bean et al., 2021). ვინაიდან ესტროგენებს ახასიათებს გამოხატული ნეიროპროტექტორული თვისებები, მათი დეფიციტი ასოცირდება ალცჰაიმერის დაავადებისა და სხვა დემენციური

მდგომარეობების პროგრესირებასთან. მენოპაუზის ფონზე განვითარებული ჰორმონული დისბალანსი იწვევს მეტაბოლიზმის შენელებას და ხელს უწყობს ვისცერული (მუცლის არეში) ცხიმის დაგროვებას. ესტროგენების ნაკლებობა განაპირობებს ინსულინრეზისტენტობის განვითარებას, რაც ამლიერებს ლიპოგენეზს და ნივთიერებათა ცვლის მოშლას.

ქალთა პოპულაციაში უფრო მაღალია აუტოიმუნური, სისხლძარღვოვანი და დეპრესიული დარღვევების სიხშირე, რომლებიც მჭიდროდაა დაკავშირებული ნეიროდეგენერაციულ პროცესებთან. გარდა ამისა, დაბალი განათლების დონე და სოციალური იზოლაცია განიხილება, როგორც დამატებითი ფსიქოსოციალური რისკ-ფაქტორები, რომლებიც აუარესებს კოგნიტურ რეზერვს. აღნიშნულ პროცესებში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს, ასევე, არაგენეტიკური ფაქტორები: ცხოვრების სტილი, დაბალი ფიზიკური აქტივობა, კვების რაციონი.

ჩვენს მიერ კოგნიტური ფუნქციების კლინიკო-პათოლოგიური ანალიზისათვის გამოყენებული იქნა კლინიკური, ნევროლოგიური, ნეიროფსიქოლოგიური და ნეიროვიზუალიზაციის, ნეიროფიზიოლოგიური კვლევები. კოგნიტური ფუნქციების კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლების თავისებურებები შეფასებულია ექიმ-ნევროლოგის, პროფესორ შ. ვაშაძის მიერ.

III. 1. კოგნიტური ფუნქციების კლინიკო-პათოლოგიური

ანალიზის შედეგები

პაციენტების კლინიკური ნევროლოგიური გამოკვლევა მოიცავდა დაავადების ანამნეზის (პაციენტის და მისი ნათესავების გამოკითხვის) და ნევროლოგიური სტატუსის შესწავლას. დემენციის სიმძიმის ხარისხის შესაფასებლად გამოყენებული იქნა დემენციის კლინიკური შეფასების სკალა (Clinical Dementia Rating – CDR, J. C. Morris, 1993).

შესწავლილი პაციენტების თავის ტვინის კომპიუტერული ტომოგრაფიით მიღებულმა პათომორფოლოგიურმა სურათმა გამოავლინა თავის ტვინის კეროვანი დაავადებები.

შემოკლებული მენტალური ტესტი. ამ ტესტით პაციენტების ფსიქიკური სტატუსის შემოწმება ხდება. იგი გულისხმობს შემდეგი კომპონენტების შეფასებას: გარეგნობა, ქცევა და მანერები, მეტყველება, ხასიათი, აზროვნება, გაგება (შეცნობის უნარი).

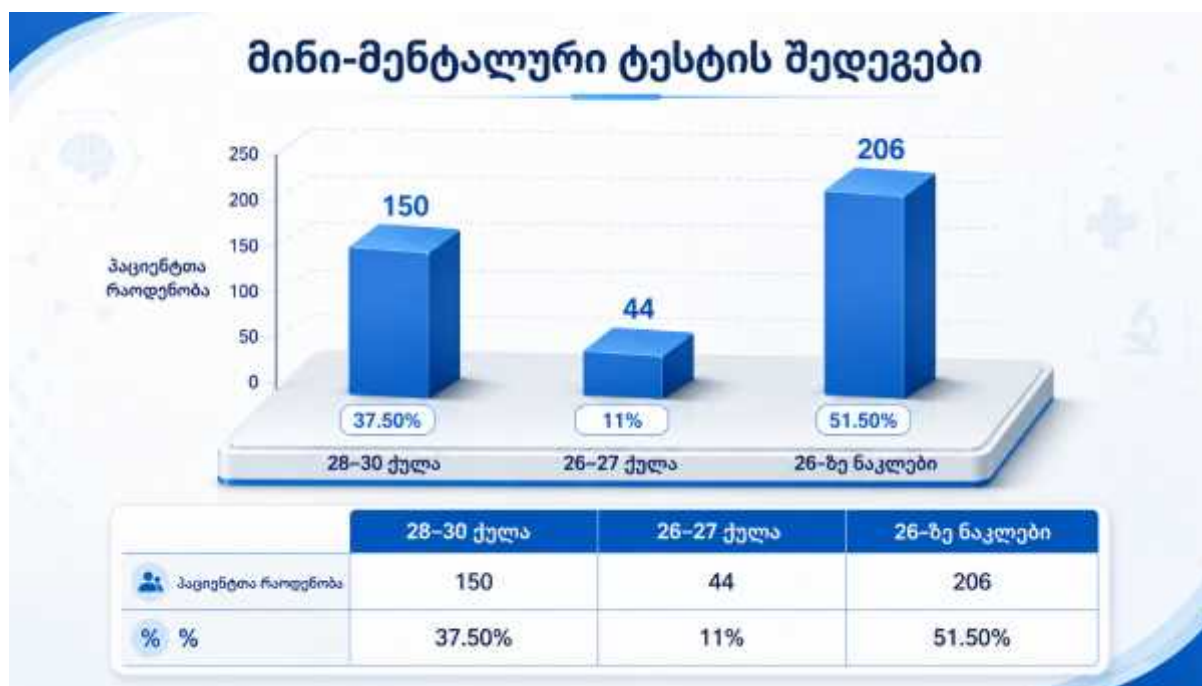
ყოველ სწორ შეკითხვას ენიჭება თითო ქულა. ექვსი ან ნაკლები მაჩვენებელი მიუთითებს დემენციაზე. 12-ზე ნაკლები შედეგი პათოლოგიის მაჩვენებელია და მინიმენტალური ტესტის 23-ზე ნაკლებ მაჩვენებელს შეესაბამება. ამ ტესტის შედეგზე მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენს პაციენტის ასაკი და განათლების დონე, მაგრამ 18-დან 12-მდე ზღვარი აბსოლუტურად მისაღებია პათოლოგიური და ნორმალური მდგომარეობის გასამიჯნად.

შემოკლებული მენტალური ტესტის მიხედვით, 400 პაციენტიდან 12 ქულაზე ნაკლები შედეგი, რომელიც პათოლოგიის მაჩვენებლად მიიჩნევა და შეესაბამება MMSE-ის 23 ქულაზე ნაკლებ მაჩვენებელს, გამოვლინდა 196 პაციენტში (49%). 12–18 ქულის შუალედი, რომელიც განიხილება ნორმალურ ან მოსაზღვრე მდგომარეობად, დაფიქსირდა 204 პაციენტში (51%) (სურ.14).



სურ.14 შემოკლებული მენტალური ტესტის შედეგები

მინი-მენტალური ტესტით პაციენტების ფსიქიკური სტატუსის შემოწმება ხდება ქულებით. ქულათა მაქსიმუმია 30. 28-30 ქულა გამორიცხავს დემენციის დიაგნოზს, 26-27 ქულა აღნიშნავს მოსაზღვრე მდგომარეობას, 26 ქულაზე ნაკლები შედეგის შემთხვევაში სავარაუდოა დემენციის არსებობა. მე-15 სურათზე ასახულია მინი მენტალური ტესტის შედეგები.



სურ.15. მინი მენტალური ტესტის შედეგები

შესწავლილი 400 პაციენტიდან მინი მენტალური ტესტის მიხედვით 28-დან 30-მდე ქულა გამოვლინდა 150 პაციენტში, რაც გამორიცხავს დემენციის არსებობას, 26-27- ქულა გამოვლინდა 44 პაციენტში, რაც აღნიშნავს მოსაზღვრე მდგომარეობას, 26-ზე ნაკლები კი გამოვლინდა 206 პაციენტში (სურ.16), რაც დემენციის სავარაუდო არსებობაზე მიუთითებს. მათგან 50%-ში აღინიშნა დემენციის მსუბუქი ფორმა, 35%-ში - საშუალო ფორმა, 15%-ში კი - მძიმე ფორმა.

შემოკლებული მენტალური ტესტის სტრუქტურული მაჩვენებლები

შეფასების სკალები	პაციენტთა რაოდენობა (n)	პროცენტული წილი (%)	χ^2 (ხი-კვადრატი)	df	p-value
კოგნიტური პათოლოგია (<12 ქულა)	196	49.0%	358.42	1	$p < 0.0001$
მოსაზღვრე მდგომარეობა (12–18 ქულა)	204	51.0%			
სულ	400	100.0%	-	-	-

მინი-მენტალური ტესტის სტრუქტურული მაჩვენებლები

შეფასების სკალები	პაციენტთა რაოდენობა (n)	პროცენტული წილი (%)
28-30 ქულა (ნორმა)	150	37.5%
26-27 ქულა (მსუბუქი ფორმა)	44	11.0%
26-ზე ნაკლები (გამოხატული პათოლოგია)	206	51.5%
სულ	400	100.0%

ცხრ.5 კოგნიტური სკალების შედარებითი ანალიზი და სტრუქტურული მაჩვენებელი

წარმოდგენილ კოგნიტურ სკალებს (ცხრ.5) — შემოკლებულ მენტალურ ტესტსა და მინი-მენტალურ ტესტს შორის არსებული სტრუქტურული კავშირისა და თანხვედრის გამოსავლენად ჩატარებულმა ხი-კვადრატის (χ^2) ტესტმა უაღრესად მაღალი სტატისტიკური სანდოობა დაადასტურა: $\chi^2 = 358.42$, $df = 1$, $p < 0.0001$.

ალბათობის მიღებული მაჩვენებელი ($p < 0.0001$) მათემატიკურად სრულად გამორიცხავს მონაცემთა შორის შემთხვევით თანხვედრას. AMTS სკალის მიხედვით, კოგნიტური პათოლოგია (<12 ქულა) დაფიქსირდა პაციენტთა 49.0%-ში ($n=196$), ხოლო მოსაზღვრე მდგომარეობა (12–18 ქულა) — 51.0%-ში ($n=204$). პარალელურად, MMSE სკალირებამ გამოავლინა, რომ გამოხატული პათოლოგია (26-ზე ნაკლები ქულა)

აღნიშნება პაციენტთა 51.5%-ს ($n=206$), მსუბუქი ფორმა (26–27 ქულა) ფიქსირდება 11.0%-ში ($n=44$), ხოლო ნორმის ფარგლებში (28–30 ქულა) იმყოფება პოპულაციის 37.5% ($n=150$).

ორივე კოგნიტური სკალის შედეგების ასეთი მკაფიო კორელაცია მათემატიკურად ამტკიცებს, რომ საკვლევ პოპულაციაში კოგნიტური დეფიციტის გავრცელების სტრუქტურული მაჩვენებლები მყარია და ობიექტურად ასახავს პაციენტთა ნეიროკოგნიტურ სტატუსს.



სურ.16. დემენციის ფორმები

დემენციის მსუბუქი (103 პაციენტი) სტადია ხშირად შეუმჩნეველი რჩება, რადგან თანდათანობით ვითარდება გულმავიწყობა, დროის დაკარგვის შემთხვევები, ნაცნობ ადგილებში ორიენტაციის დარღვევა. აღნიშნული ფორმა წარმოადგენს შემთხვევათა ნახევარს. ეს მიუთითებს, რომ დემენციის საწყისი სტადია ყველაზე გავრცელებულია, რაც შესაძლოა, ასოცირდებოდეს ადრეულ დიაგნოსტიკასა და დროული სამედიცინო ჩარევის აუცილებლობასთან.

საშუალო დემენციის (72 პაციენტი) დროს გამოხატული იყო მეხსიერების დარღვევა, მეტყველების დარღვევა, წაშლილია პიროვნული თვისებები, პაციენტები ვერ იცავენ ჰიგიენას, ახასიათებთ ბოლოდროინდელი მოვლენების და ადამიანთა

სახელების დავიწყება, სახლის მისაგნებად ორიენტაციის დარღვევა, ურთიერთობაში მზარდი სირთულეები, დახმარების საჭიროება თავის მოვლაში, ქცევითი სირთულეები, მათ შორის, უმიზნო სეირონობა და ერთი და იგივე კითხვების დასმა. აღნიშნული ჯგუფის პაციენტებში დაავადება უკვე პროგრესირებულია, მაგრამ ჯერ კიდევ კონტროლირებადია შესაბამისი თერაპიის პირობებში (სურ.16).

მძიმე დემენციის დროს (31 პაციენტი) გამოხატული იყო ამნეზიური სინდრომი, დეზორიენტაცია დროსა და სივრცეში, მეტყველების დარღვევა, ცნობიერების დარღვევები, მოტორული დარღვევები, შეცვლილია პიროვნული თვისებები, შესამჩნევი ხდება მეხსიერების დარღვევა, ხოლო ფიზიკური ნიშნები და სიმპტომები უფრო აშკარაა. სიმპტომები მოიცავს ორიენტაციის დაკარგვას დროსა და სივრცეში, ნათესავებისა და მეგობრების ცნობადობის სირთულეები, მზარდი საჭიროება თავის მოვლაში, სირთულეები გადაადგილების დროს, ქცევითი სირთულეები, რომლებიც შესაძლებელია გართულდეს და გამოიწვიოს აგრესია.

BECK-ის დეპრესიის სკალის ტესტის საფუძველზე გამოვლენილი იქნა დეპრესია, რაც ნეიროკოგნიტურ დაავადებებსა და დეპრესიას შორის ურთიერთკავშირზე მიუთითებს. კვლევის შედეგი ასახულია მე-17 სურათზე.



სურ. 17. დეპრესიის გავრცელება პაციენტებში

როგორც დემენციის მქონე პაციენტებში, ისე ჯანმრთელ პირებში გამოვლინდა საკმაოდ მაღალი დეპრესიის მაჩვენებელი. 400 პაციენტიდან დეპრესია აღნიშნა 270 პაციენტში, სადაც 220 ქალი იყო და 50 - მამაკაცი.

სქესის გავლენა დეპრესიის მაჩვენებელზე

შეფასების კრიტერიუმები	ქალი (n = 300)	მამაკაცი (= 100)	საერთო ჯამი (N = 400)	ხი-კვადრატი (χ^2)	df	p-value
დეპრესია	220	50	270	15.54	1	$p = 0.0001$
აღნიშვნა						
დეპრესია არ	80	50	130			
აღნიშვნა						
სულ პოპულაცია	300	100	400	-	-	-

დეპრესიული მდგომარეობის პროპორციული გადანაწილება სქესის მიხედვით (%)

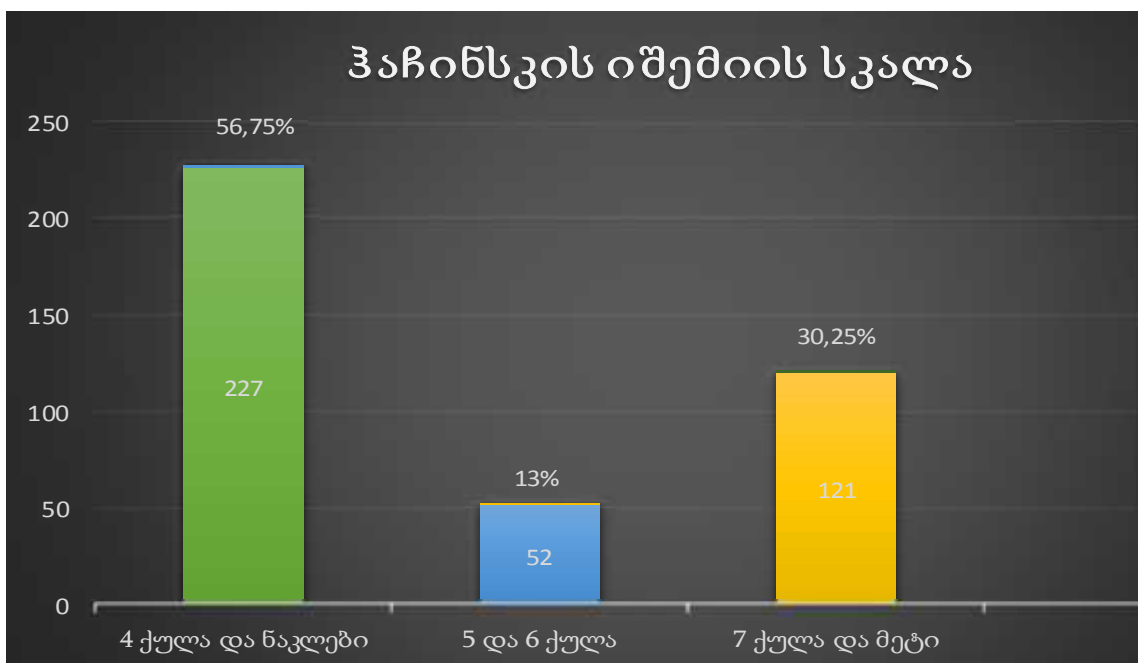
მდგომარეობა	ქალი (%)	მამაკაცი (%)
დეპრესია აღნიშვნა	73.3%	50.0%
დეპრესია არ აღნიშვნა	26.7%	50.0%
(%)	100.0%	100.0%

ცხრ. 6 სქესის გავლენა დეპრესიის მაჩვენებელზე

პაციენტის სქესსა და დეპრესიული მდგომარეობის გამოვლენას შორის არსებული დამოკიდებულება შეფასდა ხი-კვადრატის (χ^2) კრიტერიუმით (ცხრ.6) სტატისტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა მაღალი სანდო კავშირი აღნიშნულ ცვლადებს შორის: $\chi^2 = 15.54$,

$df = 1, p = 0.0001$. ალბათობის მიღებული მაჩვენებელი ($p = 0.0001$) მიუთითებს, რომ მონაცემთა შორის სხვაობა არ არის შემთხვევითი და სტატისტიკურად ადასტურებს ხანდაზმულ პოპულაციაში მდედრობითი სქესის წარმომადგენლებში დეპრესიული მდგომარეობის განვითარების მნიშვნელოვნად მაღალ სიხშირეს (73.3%), მამრობითი სქესის წარმომადგენლებთან შედარებით (50.0%).

გამოვლენილი იქნა ვასკულური დემენციის შემთხვევებიც. დიაგნოზი ემყარება **ჰაჩინსკის იშემიის სკალას**. იგი ვასკულური დემენციის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების სიზუსტის შესაფასებლად გამოიყენება. თუ ჯამური მაჩვენებელი 7 ქულა ან მეტია, ეს ვასკულურ დემენციაზე მიუთითებს, ხოლო თუ ქულა 4 ან ნაკლებია, ვასკულური დემენციის დიაგნოზი ნაკლებად სავარაუდოა. შესწავლილი 400 პაციენტიდან 4 ქულით და ნაკლებით შეფასდა 227 პაციენტი, სადაც ვასკულური დემენციის დიაგნოზი ნაკლებად სავარაუდოა. 5-6 ქულით შეფასდა 52 პაციენტი, რაც აღნიშნავს დაავადების მოსაზღვრე მდგომარეობას, 7 ქულით და მეტით შეფასდა 121 პაციენტი, რაც მიუთითებს ვასკულურ დემენციაზე (სურ.18).



სურ.18. კვლევის შედეგები ჰაჩინსკის იშემიის სკალის მიხედვით

კლინიკური ჯგუფები	ქულა	პაციენტთა რაოდენობა (n)	პროცენტული წილი (%)	χ^2 (ბი- კვადრატი)	df	pvalue
ვასკულური დემენცია ნაკლებად სავარაუდოა	≤ 4 ქულა	227	56.8%	122.95	2	$p < 0.0001$
მოსაზღვრე მდგომარეობა	5 – 6 ქულა	52	13.0%			
მიუთითებს ვასკულურ დემენციაზე	≥ 7 ქულა	121	30.3%			
საერთო ჯამი	-	400	100.0%	-	-	-

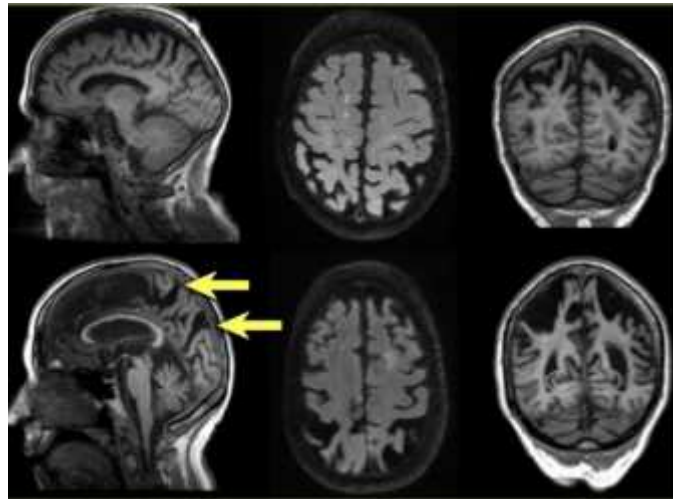
ცხრ. 7. ჰაჩინსკის იშემიის სკალის მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი

განსაკუთრებულ კლინიკურ ინტერესს იწვევს პაციენტთა 30.3% (n=121), რომელთა ქულა ≥ 7 -ზე მეტია, რაც ცალსახად ადასტურებს პირველად ვასკულურ დემენციას. მიღებული სტატისტიკური საიმედოობა შეფასდა ბი-კვადრატის (χ^2) თავსებადობის კრიტერიუმით. მიღებულმა მაჩვენებლებმა ($\chi^2 = 122.95$, $df=2$, $p < 0.0001$) მათემატიკურად დაადასტურა, რომ კლინიკური ჯგუფების ეს განაწილება მაღალსარწმუნოა და არ ატარებს შემთხვევით ხასიათს (ცხრ.7).

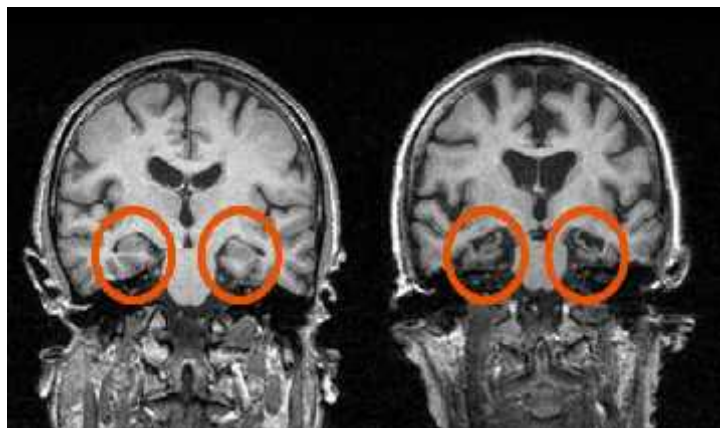
აღნიშნული კანონზომიერება, წინა კოგნიტური სკალების (AMTS და MMSE) მონაცემებთან კორელაციაში, მიუთითებს იმაზე, რომ ხანდაზმულ პოპულაციაში კოგნიტური დარღვევების მქონე ყოველი მესამე პაციენტი საჭიროებს მიზანმიმართულ ანტიტრომბოზულ და ანგიოპროტექტორულ თერაპიას ცერებროვასკულური დაზიანებების პროგრესირების შესაჩერებლად.

მსუბუქი კოგნიტური ფუნქციების პათოლოგიის დიაგნოსტიკა შესაძლებელია რადიოლოგიური გამოკვლევებით, რაც დაავადების ადრეულ ეტაპზე გამოვლენის და სწორი მკურნალობის გარანტიაა. ჩვენს ერთ-ერთ ამოცანას აჭარის პოპულაციებში რადიოლოგიური გამოკვლევებით ნეიროდეგენერაციული დაავადებების გამოვლენა წარმოადგენდა.

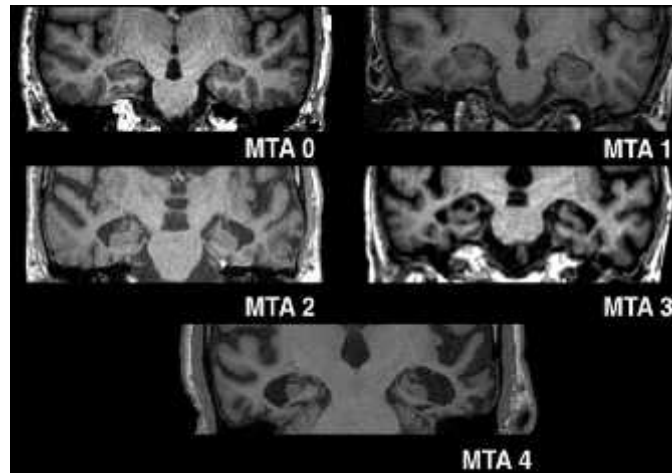
საკვლევ პაციენტებში გამოვლინდა მეზიალური ტემპორალური ატროფია, ტემპო-პარიეტული ქერქის ატროფია და სხვადასხვა წილის ატროფიები, რომლებიც წარმოდგენილია მე-19 – 23 სურათებზე (პათოლოგიები გამოვლენილია რადიო-ლოგიური კვლევების (MRI) (Diagnosis of Early Onse) საფუძველზე). სურათები აღებულია მიმდინარე კვლევაში ჩართული პაციენტების MRI მონაცემიდან (ინფორმირებული თანხმობის საფუძველზე).



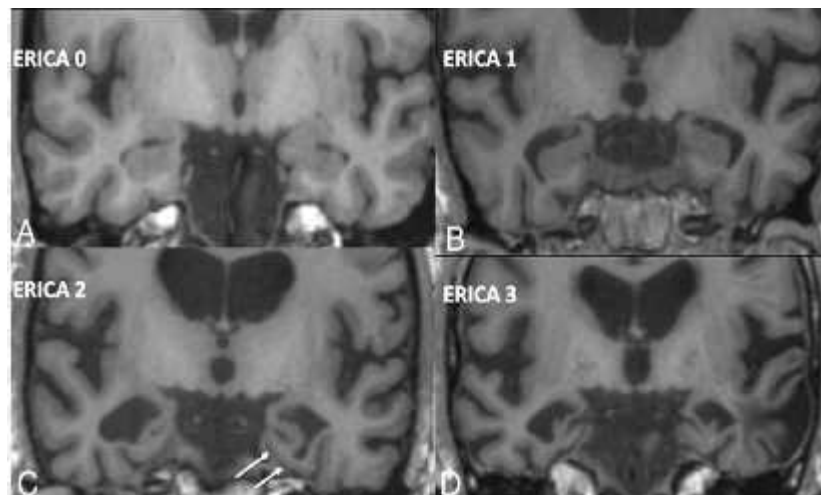
სურ.19. მედიალური ტემპორალური ატროფია - (hippocampus, entorhinal cortex and perirhinal cortex) ჰიპოკამპის, ენტორინალური და პერირინალური ქერქი.



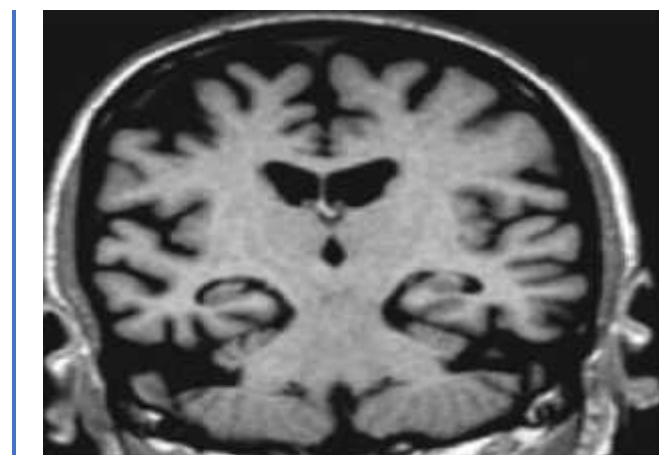
სურ.20. ტემპო-პარიეტული ქერქის ატროფია.



სურ.21. მედიალური ტემპორალური ატროფიის (MTA) შეფასება



სურ. 22. ენტორჰინალური კორტიკალური ატროფიის (ERICA) შეფასება



სურ.23. დორსალური კორტიკულური ატროფია (posterior cortical atrophy) სარტყლის ხვეულის დორსალური არისა და წინასოლის არეში (პარიეტო ოქციპიტალური და სარტყლის ღარის გაფართოვება-Koedam შეფასების სისტემა).

დორსალური კორტიკული ატროფია (Posterior Cortical Atrophy - PCA) არის იშვიათი ნეიროდეგენერაციული სინდრომი, რომელიც ძირითადად აზიანებს თავის ტვინის თხემისა და კეფის წილებს (უკანა ნაწილებს).

მე-8 ცხრილში მოცემულია კომპიუტერული ტომოგრაფიისა და თავის ტვინის მრტ კვლევის შედეგები დაავადებების პათოლოგიის მიხედვით. მასში ასახულია კვლევაში მონაწილე პაციენტებში გამოვლენილი ძირითადი კლინიკური ნიშნებისა და სიმპტომების განაწილება. აღნიშნული მახასიათებლები შეფასებულია რადიოლოგიური კვლევების საფუძველზე. მოცემული მონაცემების ანალიზი საშუალებას იძლევა, განისაზღვროს დაავადების კლინიკური მიმდინარეობის თავისებურებები, დაავადების სიმპტომატიკა და პათოლოგიური პროცესები.

ნეიროვიზუალიზაციის (CT და MRI) მეთოდებით გამოკვლეული 200 პაციენტის სტრუქტურულმა ანალიზმა გამოავლინა პათოლოგიების მკაფიო ჰეტეროგენულობა. საკვლევ პოპულაციაში ყველაზე მაღალი სიხშირით წარმოდგენილია ვერტებრობაზილარული არტერიული სინდრომი — 28.0% (n=56), რასაც მოსდევს თავის ტვინის კეროვანი დაზიანებების გარეშე მყოფი საკონტროლო ჯგუფი — 23.0% (n=46) და დემენციის კლინიკური გამოვლინებები — 10.0% (n=20).

ნეიროდეგენერაციული და სისხლძარღვოვანი ცვლილებების სხვა ფორმებიდან აღსანიშნავია თავის ტვინის შუა არტერიის სინდრომი (8.0%, n=16), დისცირკულატორული ენცეფალოპათია (5.0%, n=10), წერტილოვანი გლიოზის კერები (5.0%, n=10) და ინტრაცერებრული სისხლჩაქცევები (5.0%, n=10).

ცვლადებს შორის კორელაციური კავშირის სტატისტიკური საიმედოობა შეფასდა (χ^2) კრიტერიუმით. ანალიზმა გამოავლინა მაღალი სტატისტიკური სარწმუნოობა: $\chi^2 = 216.78$, $df = 12$, $p < 0.0001$. აღნიშნული სტატისტიკური კანონზომიერება ადასტურებს, რომ გამოვლენილი კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური კავშირები არატენდენციურია და მაღალი სიზუსტით ასახავს საკვლევ ჯგუფის რეალურ კლინიკურ პროფილს (ცხრ.8).

კომპიუტერული ტომოგრაფიის და თავის ტვინის მრტ კვლევის შედეგები
დაავადებების პათოლოგიის მიხედვით

№	დაავადების სახე	გამოკვლეულ პირთა რაოდენობა (n)	პროცენტული მაჩვენებელი (%)	χ^2 (ხი- კვადრატი)	df	pvalue
1	დისკირკულატორული ენცეფალოპათია / ცერებრული ათეროსკლეროზი	10	5,0%	216,78	12	p < 0.0001
	წერტილოვანი გლიოზის კერა	10	5,0%			
2	არტერიული ჰიპერტენზია	5	2,5%			
3	თავის ტვინის მწვავე ინფარქტები	4	2,0%			
	იშემიური ინსულტი	3	1,5%			
4	თავის ტვინის კეროვანი დაზიანება არ ვლინდება (საკონტროლო ჯგუფი)	46	23,0%			
5	ვერტებრობაზილარული არტერიული სინდრომი	56	28,0%			
6	თავის ტვინის შუა არტერიის სინდრომი	16	8,0%			
7	ლეიკოენცეფალოპათია	9	4,5%			
	კორტიკალური ატროფიული ცვლილებები	8	4,0%			
	დემენცია	20	10,0%			
8	ოჯახური შემთხვევა	3	1,5%			
9	ინტრაცერებრული სისხლჩაქცევა	10	5,0%			

ცერებრული ათეროსკლეროზის დროს არტერიები თავის ტვინში ხდება მყარი, სქელი და ვიწრო. არტერიის კედლებში (ცხიმოვანი დეპოზიტების) დაგროვების გამო. ეს დაგროვება, ამცირებს სისხლის ნაკადის რაოდენობას, ტვინის გარკვეულ უბნებში. თუ, დაგროვება ძალიან ძლიერი ხდება, მას შეუძლია დაბლოკოს სისხლის ცირკულაციის ნაკადი და გამოიწვიოს იშემიური ინსულტი. იშემიურმა ინსულტმა შეიძლება სამუდამოდ შეაფერხოს თავის ტვინის ნორმალური ფუნქციონირება.

ცერებრული ათეროსკლეროზმა შეიძლება გამოიწვიოს ანევრიზმა, რომელიც წარმოადგენს სისხლძარღვის კედლის გათხელებითა და დასუსტებით გამოწვეულ ამოზურცულობას, რომელიც შესაძლოა სისხლძარღვთა სისტემაში მისი არსებობის გარკვეულ ეტაპზე გასკდეს და გამოიწვიოს თავის ტვინში სისხლდენა, რასაც შეიძლება ჰემორაგიული ინსულტი მოჰყვეს. ცერებრული ათეროსკლეროზით დაავადებული იყო 10 პაციენტი, რაც რადიოლოგიური კვლევების ჩატარებისას დადასტურდა.

არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებული იყო 5 პაციენტი. **არტერიული ჰიპერტენზია** (HTN) არის მდგომარეობა, რომელიც იწვევს სისხლის მიმოქცევის სისტემაში არტერიული წნევის ხანგრძლივ და მყარ მატებას.

4 პაციენტს ჰქონდა თავის ტვინის ინფარქტი. ინსულტის დროს თავის ტვინში ნორმალური სისხლის მიწოდების უეცარი დარღვევა ხდება, რის გამოც ზიანდება ტვინის ქსოვილი. დარღვევების ბუნებიდან გამომდინარე, არსებობს ინსულტის ორი ძირითადი ტიპი: იშემიური (ხშირად, ცერებრული ინფარქტი) და ჰემორაგიული (მათ შორის, სუბარაქნოიდული სისხლდენა).

საკონტროლო ჯგუფში (46 პაციენტი) თავის ტვინის კეროვანი დაზიანება არ გამოვლინდა. მათ რადიოლოგიური კვლევების ჩატარებისას ცნს-ში არ აღმოაჩნდათ დაზიანებები.

ვერტებრო-ბაზილარული არტერიული სინდრომით (VBI) გამოვლინდა 56 პაციენტი. ვერტებრო-ბაზილარული უკმარობა არის სისხლის არასაკმარისი ნაკადის მიწოდება კეფიდან თავის ტვინში. საძილე, ხერხემლის და ბაზილარული არტერიები,

პასუხისმგებელია თავის ტვინში ჟანგბადისა და გლუკოზის მიწოდებაზე. საძილე არტერიები, ჩვეულებრივ, ამარაგებენ თავის ტვინის წინა ნაწილს, ხერხემლის არტერიები კი, თავის ტვინის უკანა ნაწილს, რომელიც შედგება კეფის წილის, თავის ტვინის ღეროსა და ცერებრუმისგან. მარჯვნიდან და მარცხნიდან მომდინარე ხერხემლის არტერიები ერთიანდება და ქმნის ბაზილარულ არტერიას. ისინი იყოფა მარჯვენა და მარცხენა თავის ტვინის არტერიებად. ბაზილარულ სისხლძარღვთა სისტემა ამარაგებს ტვინის ღეროს, თალამუსს, ჰიპოკამპს, ცერებრუმს, კეფის წილს. ბაზილარულ სისტემაში უეცარი ობსტრუქციის ან მძიმე სტენოზის შემთხვევაში შეინიშნება მხედველობის, წონასწორობის ან მსგავსი დარღვევების სხვადასხვა ფორმა(ცხრ.8).

ვერტებრული დისფუნქციის გამომწვევი ძირითადი მიზეზებია: ათეროსკლეროზი, ემბოლია, ვასკულიტი, რევმატიული დაავადებები, თავბრუსხვევა, მხედველობის დაბინდვა, სისუსტე ან თავბრუსხვევის შეგრძნება, გულისრევა ან ღებინება, გაუმართავი მეტყველება. ვერტებროდისფუნქციის დროს არტერიების დახშობა შეიძლება მოხდეს ათეროსკლეროზული ფოლაქებით, რომლებიც დროთა განმავლობაში იზრდება და არ აძლევს სისხლს გატარების საშუალებას თავის ტვინში.

დადგენილია რომ, ცერებროვასკულური სტენოზი არის სისხლძარღვთა კოგნიტური დაზიანების რისკ-ფაქტორი . ის არის სინდრომი, რომელიც მერყეობს მსუბუქი კოგნიტური დაზიანებიდან დემენციამდე, რომელიც გამოწვეულია ცერებროვასკულური დაავადებებით.

ცერებრული სისხლის მიმოქცევის დაქვეითება იწვევს ნერვულ დისფუნქციას (Xie B et al, 2021). კვლევებით დადგენილი რომ ხანდაზმული ადამიანების უმეტესობა, ვისაც ხერხემლის ბაზილარული არტერიის (VBA) სტენოზი აქვს, დაახლოებით ნახევარს შეიძლება ჰქონდეს ვასკულური (სისხლძარღვოვანი) კოგნიტური დაზიანება. (Yan Y et al, 2014). VBA სტენოზი საზიანო როლს თამაშობს კოგნიტური უნარების განვითარებაში, გარდამავალი იშემიური შეტევის (TIA) ან ინსულტის მქონე პაციენტებში.

III. 2. გენეტიკური კვლევის შედეგების ანალიზი. BACE1 rs 638405

გენოტიპირების ანალიზი

პოლიმორფიზმები ადამიანის გენეტიკის თეორიული შესწავლისა და პრაქტიკული კვლევის მიმართულების ძირითადი ელემენტია. მის გავრცელებულ ფორმას ერთეული ნუკლეოტიდის პოლიმორფიზმები წარმოადგენს. ერთეულ ნუკლეოტიდურ პოლიმორფიზმს გენომის ცალკეულ უბანში აქვს ორი სხვადასხვა ფუძის შესაბამისი მხოლოდ ორი ალელი. ისინი ხშირია და გვხვდება 1/1000 ფუძეთა წყვილში. აქ განსხვავებულია ერთეული ნუკლეოტიდი. (SNP)-ს არსებობა დაკავშირებულია დაავადების მიმართ გენეტიკურ წინასწარგანპირობებულობასთან. ისინი იშვიათად იწვევს რომელიმე სერიოზულ დაავადებას.

გენეტიკური პოლიმორფიზმი შესწავლილი იქნა პაციენტების პოპულაციაზე, რომლებიც გამოვლენილი იქნა სხვადასხვა აღიარებული მეთოდით: შემოკლებული მენტალური ტესტი, ჰაჩინსკის შკალა, დეპრესიის დადგენა BECK-ის დეპრესიის შკალის გამოყენებით (იხ დანართები).

კვლევის ობიექტად შერჩეული იქნა BACE1 გენის მე-5 exon-ში მდებარე rs638405 (C786G, Val262) ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი, რაც განპირობებულია, როგორც აღნიშნული გენის ბიოლოგიური მნიშვნელობით, ასევე, მისი კლინიკური და პათოგენეზური როლით ალცჰაიმერის დაავადების განვითარებაში.

როგორც ცნობილია, BACE1 (β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1) გენი განსაზღვრავს β -სეკრეტაზას სინთეზს, რომელიც უშუალოდ მონაწილეობს ამილოიდ-ბეტა პეპტიდის ($A\beta$) წარმოქმნის პროცესში. ამილოიდ-ბეტა პეპტიდის დაგროვება კი ალცჰაიმერის დაავადების პათოგენეზის ერთ-ერთ ცენტრალურ მექანიზმს წარმოადგენს. შესაბამისად, BACE1 გენის ექსპრესიის ან ფუნქციური აქტივობის ცვლილება, რომელიც შეიძლება განპირობებული იყოს გენეტიკური პოლიმორფიზმებით, პოტენციურად გავლენას ახდენს დაავადების განვითარების რისკზე.

მრავალრიცხოვანმა საერთაშორისო კვლევებმა აჩვენა, რომ BACE1 გენის rs638405 პოლიმორფიზმი სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად ასოცირდება ალცჰაიმერის დაავადების მომატებულ რისკთან, როგორც პოპულაციაში, ისე ეთნიკურ ქვეჯგუფებში (აზიური და კავკასიური პოპულაციები). დადგენილია, რომ GG გენოტიპისა და G ალელის მატარებლებს ახასიათებთ დაავადების განვითარების შედარებით მაღალი რისკი.

აღნიშნულიდან გამომდინარე, წარმოდგენილი კვლევა წარმოადგენს პირველ მიზანმიმართულ კვლევას საქართველოში, რომლის ფარგლებში შეფასებულია BACE1 გენის rs638405 პოლიმორფიზმის შესაძლო ასოციაცია ალცჰაიმერის დაავადებასთან.

კვლევის შედეგები ქმნის საქართველოში ნეიროდეგენერაციული დაავადებების გენეტიკური რისკ-ფაქტორების შესწავლის, კვლევის მიმართულების განვითარების, ადგილობრივი პოპულაციის მოლეკულურ-გენეტიკური მონაცემების დაგროვებისა და მეცნიერულად დასაბუთებული მიდგომების ჩამოსაყალიბების საფუძველს.ამასთან, მიღებული მონაცემები შეიძლება გამოყენებული იქნეს კლინიკური კვლევების დაგეგმვის, დიაგნოსტიკური ალგორითმების და პერსონალიზებული მედიცინის მიდგომების შემუშავებაში.

ჩვენი მიზანი იყო გენის - BACE1 SNP rs 638405 ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმის შესწავლა აჭარის პოპულაციაში, რამდენადაა მიდრეკილი აღნიშნული პოლიმორფიზმი დაავადების განვითარებასთან.

აჭარის სხვადასხვა ასაკის მოსახლეობაში კოგნიტური ფუნქციების გენეტიკური პოლიმორფიზმის შესწავლის მიზნით საკვლევ მასალად გამოყენებული იქნა, როგორც ჯანმრთელი, ისე დაავადებული ადამიანების ვენური სისხლი. მასალას გვაწვდიდა შპს მაღალტექნოლოგიური ჰოსპიტალი „მედ-ცენტრი“ პაციენტის თანხმობის საფუძველზე (ექიმი პროფ. შ.ვაშაძე) მასალას ვაგროვებდით 2017 წლიდან 2023 წლამდე. გენეტიკურ კვლევაში ჩართული იყო 200 პაციენტის ნიმუში (50 საკონტროლო-ჯანმრთელი, რომელთაც არ აღენიშნებოდათ კოგნიტური დარღვევების განმსაზღვრელი ნიშან-თვისებები, ხოლო - 150 დაავადებული). მათგან 123 ქალი და 77 მამაკაცი იყო. შესწავლილი იქნა 20-დან 89 წლამდე ასაკის პაციენტები. კვლევა შეესაბამება ეთიკური

ნორმების სტანდარტს და დამტკიცებულია ბათუმის შოთა რუსთაველის სახელმწიფო უნივერსიტეტის კვლევის ეთიკის კომიტეტის მიერ (*MES9220001561386* MES 9 22 0001561386).

საკვლევ პაციენტებში BACE1 გენის პოლიმორფიზმის შესწავლის მიზნით განხორციელდა BACE1 rs 638405-ის გენოტიპირების ანალიზი.

საკვლევი პირებიდან აღებული იქნა ვენური სისხლი 5-7 მლგ-ის ოდენობით. ვენური სისხლის ნიმუშები შეგროვდა EDTA-Vacutainer სინჯარაში, შესაბამისი პირობების დაცვით. ტრანსპორტირება განვახორციელეთ თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტში, ადამიანის გენომის კვლევის ცენტრში, ფუნქციური გენომის და ეპიგენომის ლაბორატორიაში, სადაც შევინახეთ შესაბამის ტემპერატურაზე, მისთვის განკუთვნილ პირობებში (სურ.24). კვლევა განხორციელდა, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მოლეკულური და სამედიცინო გენეტიკის დეპარტამენტის ლაბორატორიაში.



სურ. 24. პაციენტთა სისხლის ნიმუშები

სისხლის თითოეული ნიმუში EDTA სინჯარიდან გადაგვქონდა ნიტრილის მემბრანიან სინჯარაში და საკონტროლო და სადიაგნოსტიკო ჯგუფებს ნუმერაციის საშუალებით ვყოფდით.

პროტოკოლის შესაბამისად, დნმ-ს გამოყოფის შემდეგ ექსტრაქტში ვსაზღვრავდით მის კონცენტრაციას. (პროტოკოლი-www.zymoresearch.com).

მიღებულ დნმ-ის ექსტრაქტში დნმ-ის რაოდენობრივი ანალიზი განხორციელდა ფლუორომეტრული მეთოდით Qubit 3.0 ხელსაწყო საშუალებით (Thermo Scientific, USA), როგორც საკონტროლო, ასევე დაავადებულ ჯგუფში. მიღებული იქნა შემდეგი შედეგი (ცხრ. 9):

ცხრილი 9

დნმ-ის რაოდენობრივი ანალიზი (საკონტროლო და დაავადებულ ჯგუფებში) ფლუორომეტრით განსაზღვრული ng/ml- ში

ნიმ უშის №	დნმ-ის კონცენტრაცია	ნიმ უშის №	დნმ-ის კონცენტრაცია	ნიმ უშის №	დნმ-ის კონცენტრაცია	ნიმ უშის №	დნმ-ის კონცენტრაცია	ნიმ უშის №	დნმ-ის კონცენტრაცია
21.	2,96ng/ml	75.	19,3 ng/ml	77.	5,60 ng/ml	32.	3,96 ng/ml	79.	24,6ng/ ml
19.	12,1 ng/ml	92.	22,2ng/ml	102.	4,70 ng/ml	47.	2,90ng/ ml	63.	5,74ng/ml
15.	8,38ng/ml	95.	7,32ng/ml	98.	9,82 ng/ml	88.	10,6ng/ ml	76.	3,72ng/ml
5. 1	0,426ng/m l	41.	9,18 ng/ml	34.	10,2ng/m l	37.	7,54 ng/ml	38.	25,2ng/ml
13.	5,80ng/ml	72.	8,44 ng/ml	31.	14,9 ng/ml	55.	1,21ng/ ml	16.	19,1ng/ml
103.	8,0ng/ml	105.	7,0 ng/ml	110.	10,4 ng/ml	163.	34,2ng/ ml	190.	26,6 ng/ml
186.	3,16 ng/ml	193.	13,20 ng/ml	188.	16.0 ng/ml	191.	29,2 ng/ml	151.	10.3ng/ml
171.	14,7ng/ml	189.	17,2 ng/ml	185.	21,2 ng/ml	192.	3,58 ng/ml	181.	12,4ng/ml
173.	21,4ng/ml	136.	14,2ng/ml	150.	23,2ng/m l	177.	29,2ng/ ml	125.	15,2 ng/ml
178.	17,8 ng/ml	148.	19,9ng/ml	20.	18,7ng/m l	53.	14,1ng/ ml	83.	18,9ng/ml
17.	13,3 ng/ml	50.	27,6 ng/ml	89.	16,3 ng/ml	93.	16,6ng, ml	54.	11,1ng/ml
25.	19,2ng/ml	71.	8,20ng/ml						



სურ. 25. Qubit 3 ფლუორომეტრი

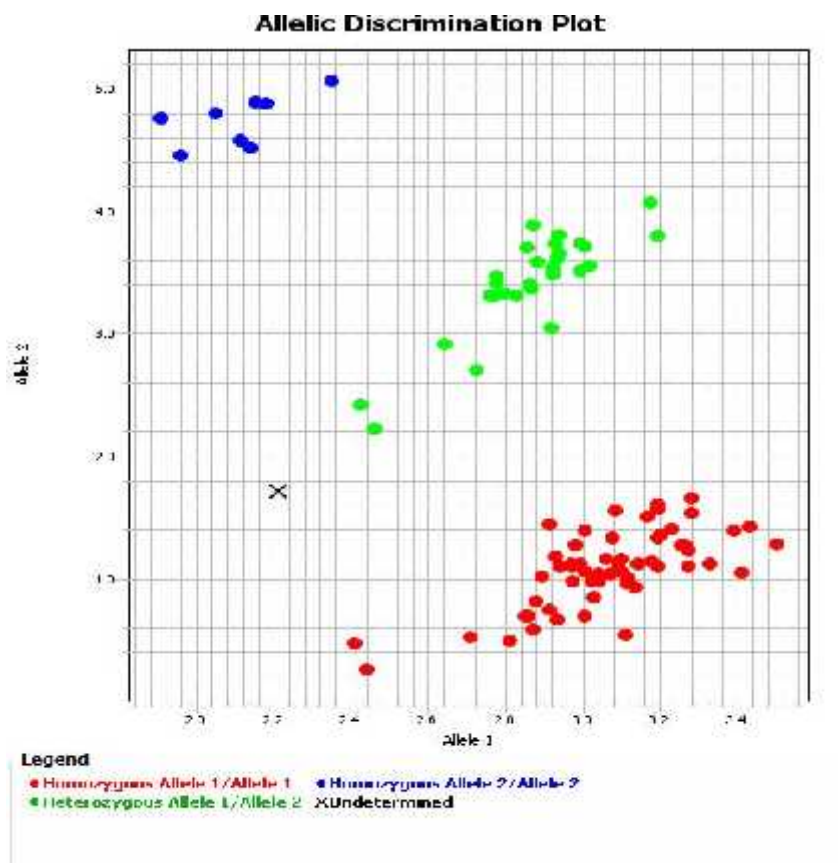
დნმ კვლევის აქტიურ ეტაპზე ინახება -20°C t -ზე. ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ინახება -80°C t -ზე.

BACE1 გენის პოლიმორფიზმის შესწავლისათვის გამოყენებული იქნა PCR მეთოდი, რომელიც გულისხმობს დნმ-ის განსაზღვრული უბნის მრავალი ასლის დამზადებას *in vitro* პირობებში. პჯრ-ის მოლეკულური საფუძველია თერმო-სტაბილური დნმ-პოლიმერაზა, *Taq* პოლიმერაზა და დნმ-ის პრაიმერები, რომლებიც სპეციალურად დნმ-ის სამიზნე უბნისთვის იქმნება.

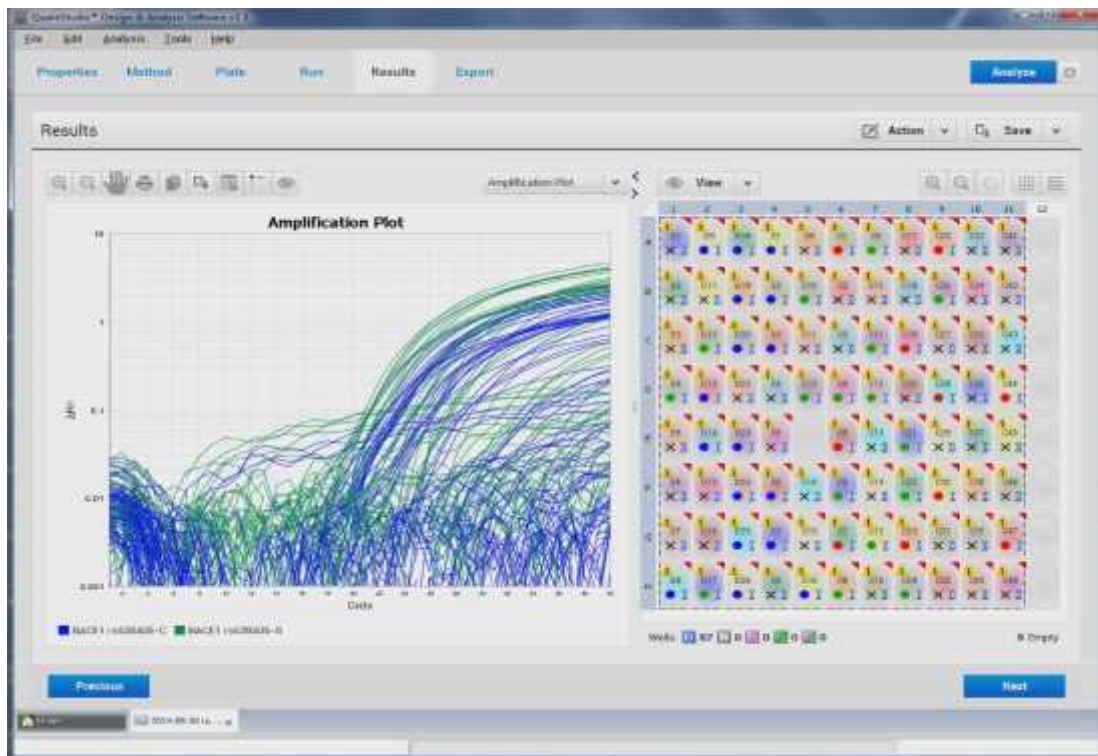
გენოტიპირების ანალიზი განხორციელდა *TaqMan* რეაქტივების ნაკრებით *QuantStudio 3 Real Time PCR* სისტემის გამოყენებით (*Thermo Scientific, USA*); თითოეული *TaqMan* ანალიზის ნაკრები შეიცავდა: სექვენს-სპეციფიკურ ფორვარდ და რევერს-პრაიმერებს, სათანადო მონაკვეთის სპეციფიკური ამპლიფიკაციისთვის; ასევე, ნაკრები შეიცავდა ორ, მინორულ ჭრილთან მაკავშირებელ (MGB) ზონდს, მათ შორის ერთ *VIC*-მონიშნულ ზონდს ალელ1-ს დეტექციისთვის და ერთ *FAM* - მონიშნულ ზონდს ალელ2-ის დეტექციისთვის.

პროცედურის აღწერა: პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია (PCR) განხორციელდა 25 მკლ მოცულობაში, რომელიც შეიცავდა 12.5 მკლ გენოტიპირების მასტერ მიქსს, 1.25 მკლ გენოტიპირების ანალიზის ნაკრებს (პრაიმერები და ზონდები) და 20 ნგ გენომურ დნმ-ს. პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია მიმდინარეობდა შემდეგ პირობებში: ა) 95°C 10 წთ. ბ) დნმ-პოლიმერაზას გააქტიურება; გ) 95°C 15 წმ დენატურაცია; დ) 60°C ანელინგი/დაგრძელება - 90 წმ; ე) ციკლების რაოდენობა: 40 ციკლი.

პოსტ PCR-ის მონაცემთა ანალიზი განხორციელდა QuantStudio3-ის გენო-ტიპირების პროგრამული უზრუნველყოფის საშუალებით. გენოტიპირების პროგრამის მიხედვით ალელების დისკრიმინაცია მოხდა მონაცემებზე დაყრდნობით, რის თანახმადაც განირჩევა ალელ1-ის მრუდი (პლოტი) (VIC საღებავის შესაბამისი) და ალელ2-ის მრუდი (პლოტი) (FAM საღებავის შესაბამისი). ტიპურ ალელთა დისკრიმინაციის (AD) მრუდი (პლოტი) გამოისახება ჰომოზიგოტებისთვის და ჰეტეროზიგოტებისთვის. VIC (საღებავის შესაბამისი) არის ნორმალური ალელი და (FAM საღებავის შესაბამისი)- მუტანტური ალელი. ჰეტეროზიგოტები არის მწვანედ შეფერილი. ლურჯი ფერით აღნიშნულია მუტანტური ჰომოზიგოტა, წითელით- ნორმალური ჰომოზიგოტა. თითოეული კლასტერისთვის წერტილები ჯგუფდება ერთმანეთთან ახლოს და თითოეული კლასტერი ლოკალიზებულია ერთმანეთისგან საკმაოდ დაშორებულად (სურ.26).



სურ. 26. ალელების დისკრიმინაციის მრუდი (ლურჯად მონიშნულია ჰომოზიგოტი ალელ2-ის მიხედვით, მწვანედ - ჰეტეროზიგოტი, წითლად - ჰომოზიგოტი ალელ1-ის მიხედვით).



სურ. 27. Amplification Plot-ის აღწერა (PCR TaqMan ანალიზი)

Amplification Plot წარმოადგენს რეალურ დროში პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის (Real-Time PCR) დროს მიღებულ ამპლიფიკაციის მრუდებს, სადაც X ღერძზე აღნიშნულია ციკლების რაოდენობა (Cycle), ხოლო Y ღერძზე – ფლუორესცენციის ინტენსივობა (ΔRn). გრაფიკზე ნაჩვენებია BACE1 rs638405 პოლიმორფიზმის განსაზღვრის შედეგები, სადაც სხვადასხვა ფერის მრუდები ასახავს განსხვავებულ ალელურ ვარიანტებს. ამპლიფიკაციის მრუდების ზრდა მიუთითებს სამიზნე დნმ-ის წარმატებულ ამპლიფიკაციაზე. დაბალ ციკლებში დაფიქსირებული სიგნალი წარმოადგენს ფონის დონეს, ხოლო გარკვეული ციკლის შემდეგ ფლუორესცენციის მკვეთრი ზრდა მიუთითებს სპეციფიკური პროდუქტების დაგროვებაზე. Ct მნიშვნელობა (threshold cycle) განისაზღვრება იმ წერტილში, სადაც მრუდი კვეთს ზღურბლს, რაც გამოიყენება გენოტიპების დიფერენციაციისთვის. მიღებული ამპლიფიკაციის მრუდები ადასტურებს, რომ რეაქცია ჩატარდა წარმატებით და

შესაძლებელი გახდა BACE1 rs638405 პოლიმორფიზმის გენოტიპების განსაზღვრა კვლევის ნიმუშებში (სურ.27).

მიღებული შედეგების სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა IBM SPSS 19.0 და R პროგრამული უზრუნველყოფით. პაციენტების და საკონტროლო ინდივიდების გენოტიპების და ალელების სიხშირეებს შორის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები შეფასდა ფიშერის ტესტით (Fisher's exact test). გენოტიპების და ალელების სიხშირეების ასოციაციური კავშირი დაავადების განვითარების რისკთან OR და 95%-იანი ნდობის ინტერვალი შეფასდა ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზით. p -ს მნიშვნელობა <0.05 მიჩნეული იქნა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად.

98 პაციენტის და 42 საკონტროლო ინდივიდის გენოტიპირება განხორციელდა TaqMan ანალიზით BACE1 გენის G/C (rs 638405) პოლიმორფიზმის მიხედვით.

თავდაპირველად, აღნიშნული იყო 200 პაციენტის ბიოლოგიური მასალა, სადაც 150 დაავადებული იყო და 50 საკონტროლო, მაგრამ სამუშაო პროცესის დროს მოხდა მათი გაცხრილვა სხვადასხვა მიზეზების გამო (არ იყო ნიმუში საკმარისი რაოდენობის დნმ, ასევე იყო შედედებული).

პაციენტები სტრატეფიცირებული იქნა დაავადების ფორმის მიხედვით (ცხრ. 10). მიღებულმა შედეგებმა გამოავლინა, რომ საკონტროლო ინდივიდების და პაციენტების გენოტიპების და ალელების სიხშირეები ჰარდი-ვაინბერგის წონასწორობის კანონზომიერების ფარგლებში იყო.

ცხრილი 10.

ნევროლოგიური დაავადებების გავრცელების სიხშირე და ასაკობრივი თანაფარდობა

დაავადების დასახელება	პაციენტების რაოდენობა (n)	გამოკვლეულ პირთა პროცენტული მაჩვენებელი	სქესი ქალი/მამაკაცი %	ასაკი $\pm$ SD ქალი	ასაკი $\pm$ SD კაცი
ვერტებრო-ბაზილარული არტერიული სინდრომი	45	22.5% $\pm$ 0.62	62,2%/37,8%	62.4 $\pm$ 14.1	67.3 $\pm$ 12.6
კორტიკულური ატროფია, ლეიკოენცეფალოპათია დემენცია	21	10.5% $\pm$ 0.67	76,2%/23,8%	78.5 $\pm$ 7.55	75.2 $\pm$ 12.83

სხვა (მათ შორის თავის ტვინის შუა არტერიის სინდრომი, ცერებრული ათეროსკლეროზი, კონვულსიები, ინფარქტები, წერტილოვანი გლიოზის კერა)	32	16.0% $\pm$ 0.64	81,2%/18,8%	66.0 $\pm$ 12.9	67.8 $\pm$ 5.6
საკონტროლო ინდივიდები	42	21% $\pm$ 0.62	69,0%/31,0%	47.2 $\pm$ 13.5	47.6 $\pm$ 15.0

მიღებული მონაცემების თანახმად, BACE1 გენის rs 638405 პოლიმორფიზმის GG გენოტიპი და G ალელი არ არის დაკავშირებული დაავადების განვითარების რისკის მომატებასთან თავის ტვინის სხვადასხვა პათოლოგიის მქონე პაციენტებში ($p=0.1360$; $p=0.1937$ შესაბამისად) (S. Brunjadze et al., 2025). (ცხრ. 11).

ცხრილი 11.

გენოტიპების და ალელების სიხშირეები პაციენტებში (n=98)

და საკონტროლო ინდივიდებში (n=42)

გენოტიპი/ალელი	პაციენტები (ყველა) n=98 (%)	საკონტროლო n=42 (%)	P (ალბათობის მაჩვენებელი)	OR (95%CI) (სანდოობის ინტერვალი)
CC	30 (30.6)	16 (38.1)		1.00 Ref.
GC	52 (53.1)	23 (54.8)	0.6384	1.2058 (0.5525- 2.6315)
GG	16 (16.3)	3 (7.1)	0.1360	2.8444 (0.7197-11.2425)
C	112 (57.1)	55 (65.4)		1.00 Ref.
G	84 (42.9)	29 (34.5)	0.1937	1.4224 (0.8361-2.4199)

პაციენტების სტრატეფიცირების შემდეგ მიღებული შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ BACE1 გენის rs 638405 პოლიმორფიზმის GG გენოტიპი მნიშვნელოვნად ზრდის ვერტებრო-ბაზილარული არტერიული სინდრომის (VBI) მქონე პაციენტებში ნეიროდეგენერაციული პროცესების განვითარების რისკს ($p = 0.0447$). თუმცა, G

ალელის სიხშირე ამ კატეგორიის პაციენტებსა და საკონტროლო ინდივიდებში სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად განსხვავებული არ აღმოჩნდა ($p = 0.0771$). ეს ნიშნავს, რომ GG გენოტიპი, შესაძლოა, იყოს რისკ-ფაქტორი VBI-ის მქონე პაციენტებში, თუმცა, G ალელის გავლენა დამატებით კვლევებს საჭიროებს (ცხრ. 12).

გენოტიპების სიხშირე:

CC გენოტიპი - VBI პაციენტები: 28.9%-ს შეადგენს, საკონტროლო ჯგუფი: 38.1%

GC გენოტიპი - VBI პაციენტები: 46.7%-ს შეადგენს, საკონტროლო ჯგუფი: 54.8%

GG გენოტიპი - VBI პაციენტები: 24.4%, საკონტროლო ჯგუფი: 7.1%

ალელების სიხშირე:

C ალელი - VBI პაციენტებში: 52.2%, საკონტროლო ჯგუფში: 65.4%

G ალელი - VBI პაციენტებში: 47.8%, საკონტროლო ჯგუფში: 34.5%

BACE1 გენის **rs 638405 პოლიმორფიზმი** შეიცავს ორ შესაძლო ალელს: C და G. გენოტიპები განისაზღვრება ამ ალელების კომბინაციით.

ორგანიზმს შეიძლება ჰქონდეს გენოტიპები GG; GC და CC.

GG ჰომოზიგოტაში გამოვლინდა პოლიმორფიზმი.

მე-12 ცხრილში მოცემულია გენოტიპების და ალელების სიხშირეები ვერტებრო-ბაზილარული არტერიული სინდრომის (VBI) მქონე პაციენტებში და საკონტროლო ინდივიდებში.

ცხრილი 12.

გენოტიპების და ალელების სიხშირეები ვერტებრო-ბაზილარული არტერიული სინდრომის (VBI) მქონე პაციენტებში და საკონტროლო ინდივიდებში

გენოტიპი/ალელი	VBI n=45 (%)	საკონტროლო n=42 (%)	P(ალბათობის მაჩვენებელი)	OR (95%CI) (სანდოობის ინტერვალი)
CC	13 (28.9)	16 (38.1)		1.00 Ref
GC	21 (46.7)	23 (54.8)	0.8080	1.1237 (0.4385 - 2.8798)
GG	11(24.4)	3 (7.1)	0.0447	4.51(1.0360 - 19.6572)

C	47 (52.2)	55 (65.4)		1.00 Ref
G	43 (47.8)	29 (34.5)	0.0771	1.7351 (0.9418 - 3.1968)

VBI-(ვერტებრო-ბაზილარული არტერიული სინდრომი) GG გენოტიპის სტატისტიკურად მაღალი განსხვავება $p=0.045$ $OR=4.51$ $95\% CI=1.036-19.657$ შეიძლება რამდენიმე მიზეზით აიხსნას:

GG გენოტიპი შეიძლება გავლენას ახდენდეს სისხლძარღვთა ფუნქციაზე, მათ შორის - ვერტებრო-ბაზილარული არტერიის უკმაროებაზე. ვერტებრალურმა არტერიამ შეიძლება არ მიაწოდოს ტვინს ჟანგბადი და საკვები ნივთიერებები. $OR=4.51$ ნიშნავს, რომ GG გენოტიპის მქონე ინდივიდებს VBI (ვერტებრო-ბაზილარული არტერიული სინდრომის) განვითარების 4,5 ჯერ უფრო მაღალი რისკი აქვს, ვიდრე სხვა გენოტიპის მქონე პირებს, რაც მიუთითებს GG გენოტიპსა და VBI-ს შორის მკაფიო კავშირზე და ზრდის ალბათობას, რომ ეს გენეტიკური ვარიანტი რისკის ფაქტორია. სანდოობის ინტერვალი $95\% (1-0.36-19.657)$ CI არ შეიცავს ერთს. რაც იმას ნიშნავს, რომ შედეგი სტატისტიკურად მნიშვნელოვანია, თუმცა, 19.657-ის არსებობა აჩვენებს, რომ მონაცემთა ცვალებადობა საკმაოდ მაღალია.

ჩვენი კვლევებით არ დადასტურდა BACE1 გენის rs 638405 პოლიმორფიზმის ასოციაციური კავშირი კორტიკულური ატროფიის (CA) ლეიკოენცეფალოპათიასა და დემენციის (LE) განვითარების რისკთან (ცხრ. 13).

ცხრილი 13.

გენოტიპების და ალელების სიხშირეები კორტიკულური ატროფიის (CA) და ლეიკოენცეფალოპათიური დემენციის (LE) მქონე პაციენტებში (n=21) და საკონტროლო ინდივიდებში (n=42)

გენოტიპი/ალელი	CA/LE n=21 (%)	საკონტროლო n=42 (%)	P(ალბათობის მაჩვენებელი)	OR (95% CI) (სანდოობის ინტერვალი)
CC	10 (47.6)	16 (38.1)		1.00 Ref.
GC	9 (42.9)	23 (54.8)	0.4056	0.6261 (0.2076 - 1.8878)
GG	2 (9.5)	3 (7.1)	0.0650	1.0667 (0.1509 - 7.5417)
C	29 (69.0)	55 (65.4)		1.00 Ref.
G	13 (31.0)	29 (34.5)	0.6886	0.8502 (0.3843 - 1.8806)

მე-13 ცხრილში მოცემული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ:

BACE1 გენის rs638405 პოლიმორფიზმის გენოტიპების (CC, GC, GG) და ალელების (C,G) სიხშირე შეფასდა კორტიკულური ატროფიის (CA) და ლეკოენცეფალოპათიური დაავადების (LE) მქონე პაციენტებში (n=21) და შედარებული იქნა საკონტროლო ჯგუფთან (n=42). დიფერენცირებულად გენოტიპების მიხედვით, განსხვავება სტატისტიკურად არ იყო მნიშვნელოვანი (GC: OR=0.6261, 95% CI=0.2076–1.8878, p=0.4056; GG: OR=1.0667, 95% CI=0.1509–7.5417, p=0.6500), ასევე, არც ალელების შესაბამისად დაფიქსირდა მნიშვნელოვანი ასოციაცია (G ალელი: OR=0.8502, 95% CI=0.3843–1.8806, p=0.6886).

არ იქნა ნაპოვნი გენოტიპების და ალელების სიხშირეების სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებები სხვადასხვა პათოლოგიის მქონე პაციენტებსა (მათ შორის, თავის ტვინის შუა არტერიის სინდრომი, ცერებრული ათეროსკლეროზი, კონვულსიები, ინფარქტები, წერტილოვანი გლიოზის კერა) და საკონტროლო ინდივიდებს შორისაც (ცხრ. 14).

ცხრილი 14.

გენოტიპების და ალელების სიხშირეები სხვადასხვა მდგომარეობის მქონე პაციენტებში და საკონტროლო ინდივიდებში

გენოტიპი/ალელი	სხვა n=32 (%)	საკონტროლო n=42 (%)	P(ალბათობის მაჩვენებელი)	OR (95%CI) (სანდოობის ინტერვალი)
CC	7 (21.9)	16 (38.1)		1.00 Reference group (ვისთანაც ვადარებთ)
GC	22 (68.7)	23 (54.8)	0.1493	2.1863 (0.7550- 6.3312)
GG	3 (9.4)	3 (7.1)	0.3760	2.2857 0.3666-14.2530
C	36 (56.2)	55 (65.4)		1.00 Ref
G	28 (43.8)	29 (34.5)	0.2541	1.4751 (0.7563- 2.8769)

მე-14 ცხრილში მოცემული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ:

BACE1 გენის rs638405 პოლიმორფიზმის გენოტიპებისა (CC, GC, GG) და ალელების (C, G) სიხშირეს იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ თავის ტვინის შუა არტერიის სინდრომი, ცერებრული ათეროსკლეროზი, კონვულსიები და წერტილოვანი გლუკოზის კერები (n=32), შედარებულია საკონტროლო ჯგუფთან (n=42).

CC გენოტიპი გამოვლინდა პაციენტების 21.9%-ში (n=7) და საკონტროლო ჯგუფში 38.1%-ში (n=16).

GC გენოტიპი დაფიქსირდა პაციენტების 68.7%-ში (n=22) და საკონტროლო ჯგუფში 54.8%-ში (n=23); სანდოობის ინტერვალი იყო OR = 2.1863 (95% CI: 0.7550–6.3312), p = 0.1493.

GG გენოტიპი შედარებით იშვიათი იყო, კერძოდ, პაციენტების 9.4% -ში (n=3) და 7.1% საკონტროლო ჯგუფში (n=3); OR = 2.2857 (95% CI: 0.3666–14.2530), p = 0.3760.

რაც შეეხება შედეგებს ალელურ დონეზე, C ალელი დაფიქსირდა პაციენტების 56.2%-ში (n=36), ხოლო საკონტროლო ჯგუფის 65.4%-ში (n=55).

G ალელი წარმოდგენილი იყო პაციენტების 43.8%-ში (n=28) და საკონტროლო ვარიანტში 34.5%-ში (n=29); OR = 1.4751 (95% CI: 0.7563–2.8769), p = 0.2541.

ამრიგად, GC და GG გენოტიპების შედარებით მაღალი სიხშირე პათოლოგიური ცვლილების მქონე პაციენტებში მიანიშნებს გენეტიკური გავლენის შესაძლებლობაზე. ნეიროდეგენერაციული დიაგნოზის მქონე პაციენტებში სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ არის სარწმუნო (p > 0.05). თუმცა, სანდოობის ინტერვალის მაჩვენებლები მიანიშნებს შესაძლო ტენდენციაზე, რაც შესაძლოა მომავალში საჭიროებდეს კვლევის გაგრძელებას.

მნიშვნელოვანია ის ფაქტიც, რომ ზემოთ აღნიშნულ მონაცემებში, რადიოლოგიური კვლევით (MRI) დაფიქსირდა ტვინის სტრუქტურული ცვლილებები, რომლებიც ასოცირდება დემენციის პროგრესირებასთან, მათ შორის ჰიპოკამპის ატროფიასა და თეთრი ნივთიერების დაზიანებებთან. მიუხედავად ამისა, გენეტიკური ანალიზის შედეგად არ გამოვლინდა BACE1 გენის rs638405 პოლიმორფიზმი, რომელიც ლიტერატურაში ასოცირდება ბეტა ამილოიდის გააქტიურებასთან და ალცჰაიმერის დაავადების განვითარებასთან.

აღნიშნული შემთხვევა, შესაძლოა, აიხსნას დაავადების პოლიგენური ბუნებით, რაც გულისხმობს იმას, რომ ამ დაავადებას არ აქვს ერთი კონკრეტული გენეტიკური მიზეზი, არამედ ის განპირობებულია რამდენიმე გენის ურთიერთქმედებით. ამ დროს ერთეულ პოლიმორფიზმს არ აქვს გადამწყვეტი როლი. ეპიგენეტიკური მექანიზმების გავლენა, შესაძლოა განაპირობებდეს BACE1-გენის ფუნქციური აქტივობის ცვლილებას გენოტიპის ცვლილების გარეშე. რადიოლოგიური კვლევები, შესაძლოა, ასახავდეს არა მხოლოდ ამილოიდურ, არამედ ვასკულურ ეტიოლოგიას, რაც მიუთითებს დაავადების ჰეტეროგენურობაზე.

ამგვარად, გენეტიკური და რადიოლოგიური კვლევების დიფერენცირებული კავშირი, კიდევ ერთხელ უსვამს ხაზს კომპლექსური ნეიროდეგენერაციული დაავადებების დიაგნოსტიკისათვის მულტიმოდალური (სხვადასხვა ტიპის კვლევის გამოყენება) მიდგომის საჭიროებას, რომელიც აერთიანებს კლინიკურ და გენეტიკურ მონაცემებს.

rs638405 პოლიმორფიზმს შეიძლება ჰქონდეს სუსტი გავლენა შუბლისა და საფეთქლის წილის სტრუქტურასა და კოგნიტურ ფუნქციებზე (Guo et al, 2024), თუმცა ასეთი ასოციაცია არ ვლინდება ყველა ინდივიდში.

გენეტიკური ასოციაციები ხშირად განსხვავდება ეთნიკური და გეოგრაფიული პოპულაციების მიხედვით. ზოგიერთ კვლევაში, როგორცაა აზიური პოპულაციების ანალიზი, არ აღმოჩნდა მნიშვნელოვანი კავშირი BACE1 rs638405 პოლიმორფიზმსა და ალცჰაიმერის დაავადებას შორის. ეს მიანიშნებს, იმას რომ გარკვეული გენეტიკური მარკერები შეიძლება არ იყოს უნივერსალური ყველა პოპულაციისთვის. (Jo et al. 2008)

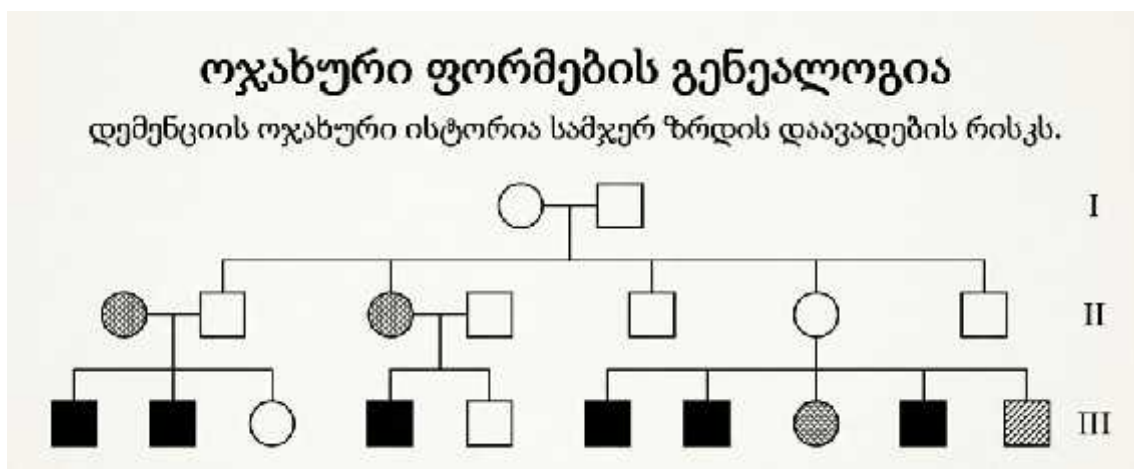
ალცჰაიმერის დაავადება არის მრავალფაქტორული პათოლოგია, სადაც გენეტიკური და გარემო ფაქტორები, ასევე, ცხოვრების წესი ერთად მოქმედებენ. მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთი გენეტიკური პოლიმორფიზმი შეიძლება ზრდიდეს რისკს, მათი არარსებობა არ გამორიცხავს დაავადების განვითარებას, რადგან სხვა ფაქტორებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ.

გენეტიკური პოლიმორფიზმის როლი ვერტებრო-ბაზილარული დაავადების განვითარებაში. რადიოლოგიური კვლევებით დადასტურებული ვერტებრო-ბაზილარული უკმარისობა (დაზიანება) ნიშნავს სისხლის არასაკმარის მიწოდებას თავის ტვინის უკანა სტრუქტურებში, რაც პაციენტებში პროცესის სისხლმარღვოვან ეტიოლოგიაზე მიუთითებს. ხერხემლის არტერიები თავის ქალაში შესვლისას უერთდებიან ერთმანეთს და მხოლოდ ამის შემდეგ ეწოდებათ ბაზილარული, ანუ ფუძის არტერია. თავის ტვინის სისხლმომარაგება ორი გზით ხორციელდება: წყვილი ხერხემლის არტერიითა და შიგნითა საძილე არტერიით. ვინაიდან ხერხემლის არტერიის სტენოზი საკმაოდ ხშირია, სისხლის ნაკადი მცირდება, რაც საფუძვლად უდევს ვერტებრო-ბაზილარული სინდრომის განვითარებას.

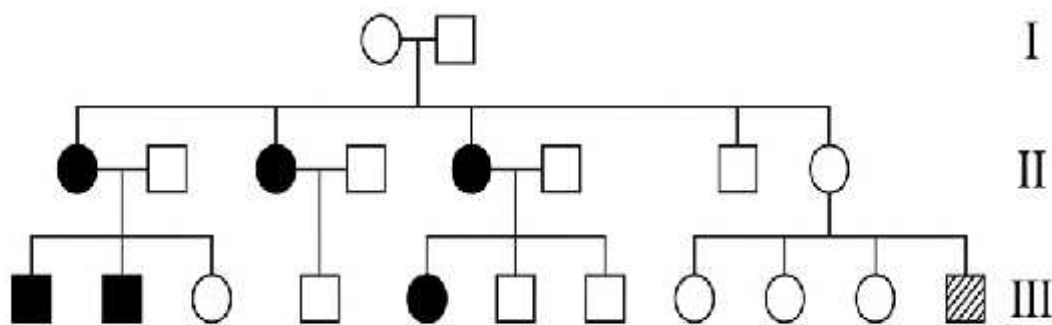
ამასთან, უნდა აღინიშნოს, რომ იმავე პაციენტებში BACE1 rs638405 პოლიმორფიზმის გამოვლენამ, რომელიც არ ასოცირდებოდა ტიპურ კორტიკულურ ამილოიდურ სურათთან, მეცნიერებაში წარმოშვა კითხვა: შესაძლოა თუ არა, რომ ეს გენეტიკური ვარიანტი უფრო მეტად იყოს ჩართული სისხლმარღვოვანი მექანიზმების წარმოშობაში? როგორც ცნობილია, ქრონიკული ჰიპოქსია საფრთხის შემცველია ტვინისთვის. მან შეიძლება გამოიწვიოს ნეირონების დაზიანება, კოგნიტური ფუნქციების დაქვეითება, ალცჰაიმერის დაავადებასთან დაკავშირებული ცვლილებები, რომელიც ზრდის BACE1 აქტივობას, რაც ბეტა ამილოიდის წინამორბედ APP-ს გაყოფით აჩქარებს ამილოიდურ პროცესს. ასევე, დადგინდა, რომ BACE1 პოლიმორფიზმები დაკავშირებულია სისხლმარღვოვანი კოგნიტური დარღვევების ზრდასთან და არა აუცილებლად, კლასიკურ ალცჰაიმერის ტიპთან. შესაბამისად, ვერტებრო-ბაზილარულ პოპულაციებში BACE1 rs638405-ის გამოვლენა შესაძლოა ასახავდეს განსხვავებულ პათოფიზიოლოგიურ გზას, სადაც გენეტიკური და ჰემოდინამიკური რისკ-ფაქტორები იკვეთება, რაც შერეული ტიპის დემენციის განვითარების ჰიპოთეზას ამყარებს.

დემენციის ოჯახური ფორმების კვლევისას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება გენეალოგიური მონაცემების ანალიზს, რაც დაავადების გადაცემის კანონზომიერებების იდენტიფიცირების საშუალებას იძლევა. პათოლოგიის ოჯახური ისტორიის გავლენა, რაც დაავადების განვითარების რისკს მკვეთრად, დაახლოებით სამჯერ ზრდის,

თვალსაჩინოდ არის ასახული სქემატურ მასალაზე. კერძოდ, მე-28 სურათზე წარმოდგენილია სამთაობიანი გენეალოგიური სქემა — „ოჯახური ფორმების გენეალოგია“, რომელზეც დეტალურად არის ილუსტრირებული კლინიკური ნიშნების დინამიკა თაობებს შორის. საწყის (I) თაობაში კლინიკური ნიშნები არ ფიქსირდება, თუმცა, II თაობაში ვლინდება სპეციფიკური პროფილები (ბადისებრი დაშტრიხვით აღნიშნულია მდედრობითი სქესის ინდივიდები), რომელთა შთამომავლობაშიც (III თაობა) მკვეთრად იზრდება გამოვლენილი შემთხვევების სიხშირე, უპირატესად, მამრობით სქესში.



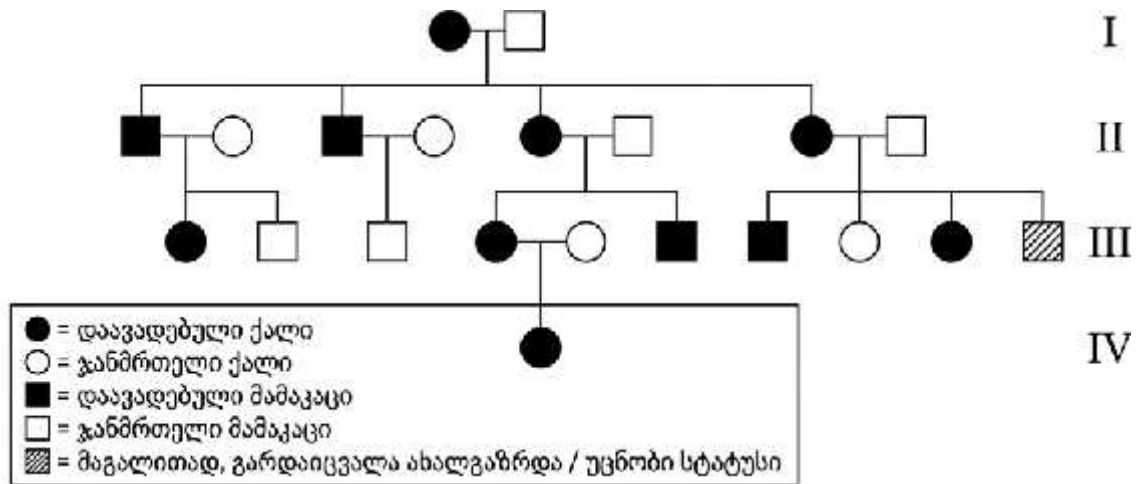
სურ.28. წარმოდგენილია სამთაობიანი გენეალოგიური სქემა ოჯახური ფორმების გენეალოგია.



სურ.29. დემენციის ოჯახური ფორმის მემკვიდრეობითობის სტრუქტურა სამ თაობაში

(I, II, III).

პირობითი აღნიშვნების თანახმად, II თაობაში პათოლოგიის სპეციფიკური პროფილები სრულად მანიფესტირებულია მხოლოდ მდედრობით სქესში (სამივე დაავადებული ინდივიდი ქალია). III თაობის ანალიზი აჩვენებს, რომ კლინიკური ნიშნები დიფერენცირებულად გადაეცემა, როგორც მამრობით, ისე მდედრობით შთამომავლობას, ხოლო სქემის მარჯვენა ფრთაზე ფიქსირდება ადრეული სიკვდილიანობის/უცნობი სტატუსის მქონე შემთხვევა.(სურ.29)



სურ. 30. წარმოდგენილია ოთხთაობიანი (I-IV) გენეალოგიური ხე.

30-ე სურათზე წარმოდგენილია ოთხთაობიანი (I-IV)) გენეალოგიური ხე, რომელიც ნათლად აჩვენებს პათოლოგიის გავრცელების სურათს და იძლევა მემკვიდრეობითი კანონზომიერებების შეფასების საშუალებას. პრობანდში (I თაობა) ფიქსირდება დაავადებული მდედრობითი სქესის ინდივიდი. II და III თაობებში კლინიკური ინდიკატორები თანაბრად ვლინდება ორივე სქესში, რაც მიუთითებს პათოლოგიის მაღალ პენეტრანტობასა და ოჯახურ ხასიათზე. სქემა სრულდება IV თაობით, სადაც სეკვენირებისა და კლინიკური დაკვირვების შედეგად კვლავ ფიქსირდება მანიფესტირებული შემთხვევა მდედრობით სქესში. კვლევის ფარგლებში შეგვიძლია ვივარაუდოთ შემდეგი კანონზომიერებები:

ვინაიდან სამივე ოჯახში დაავადების გადაცემის დინამიკა და კლინიკური სურათი (ფენოტიპი) განსხვავებულია, უნდა ვივარაუდოთ, რომ საქმე გვაქვს არა ერთ იზოლირებულ მუტაციასთან, არამედ რთულ გენეტიკურ მიმდინარეობასთან.

დაავადების მანიფესტაციისთვის მხოლოდ ერთი ძირითადი გენეტიკური ფაქტორის არსებობა არ არის საკმარისი. სავარაუდოა, რომ პათოლოგიის გამოვლენას განსაზღვრავს სხვადასხვა სპეციფიკური პროფილების (მაგალითად, რამდენიმე რისკის ალელის) ერთობლივი კომბინაცია, რასაც თან ერთვის გარემო ფაქტორების (ეპიგენეტიკური მარკერების) გავლენა.

მეორე სქემაში ჩვენ ვნახეთ შემთხვევა, როდესაც დაავადებული დედის შთამომავლობაში კლინიკური ნიშნები საერთოდ არ გამოვლინდა (არასრული პენეტრანტობა), ხოლო მესამე სქემაში იდენტური დაავადებული სტატუსის მქონე ძმების შთამომავლებში სურათი სრულიად განსხვავებულია.

ყოველივე აღნიშნული გვადლევს საფუძველს, ვივარაუდოთ, რომ პოპულაციაში არსებობს, ე.წ. მოდიფიკატორი გენები ან პროტექტორული (დამცავი) ალელები. კონკრეტულ სუბიექტებში მათი არსებობა ახდენს ძირითადი რისკ-ფაქტორების კომპენსირებას ან ბლოკირებას, რაც განაპირობებს იმას, რომ გენეტიკური წინასწარგანპირობებულობის მიუხედავად, ინდივიდი ფენოტიპურად ჯანმრთელი რჩება.

პირველი სქემის მთავარი გზავნილი — „ოჯახური ისტორია სამჯერ ზრდის რისკს“ — და მესამე სქემის უწყვეტი ვერტიკალური გადაცემა მიანიშნებს იმაზე, რომ შესასწავლი ოჯახური კლასტერები ხასიათდება გენეტიკური მასალის მაღალი ჰომოგენურობით. შესაძლოა, ვივარაუდოთ, რომ მოცემულ რეგიონულ პოპულაციაში არსებობს გარკვეული გენეტიკური იზოლაცია, ან ე.წ. „ფუძემდებლის ეფექტი“, რის გამოც კონკრეტული კლინიკური ინდიკატორები და რისკის ალელები უფრო მაღალი სიხშირით გადაეცემა თაობიდან თაობას, ვიდრე ზოგადად გლობალურ პოპულაციაში.

რადგან პოლიგენურობა განაპირობებს მაღალ კლინიკურ ჰეტეროგენურობას (სხვადასხვა სიმძიმე, სხვადასხვა სიმპტომატიკა თაობებში), შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ მხოლოდ სტანდარტული კლინიკური მიდგომით დაავადების ადრეული პროგნოზირება შეუძლებელია.

უნდა ვივარაუდოთ, რომ საუკეთესო კლინიკურ ინდიკატორს წარმოადგენს პაციენტების მოლეკულური სტრატეგიკაცია, ანუ თითოეული ოჯახისთვის ინდივიდუალური სპეციფიკური პროფილების შედგენა, რაც საფუძველს ჩაუყრის პერსონალიზებულ (ინდივიდუალურ) მედიცინას.

ზემოაღნიშნული გენეალოგიური და მოლეკულური მონაცემების სინთეზი გვაძლევს საფუძველს, ვივარაუდოთ, რომ შესასწავლ პოპულაციაში პათოლოგიის ექსპრესიას აქვს მულტიფაქტორული ბუნება. კლინიკური ნიშნების გამოვლენის ცვალებადობა (არასრული პენეტრანტობა და დიფერენცირებული სიმძიმე) მიუთითებს გენომში მოდიფიკატორი ლოკუსების არსებობაზე, რომლებიც ცვლის ძირითადი რისკის ალელების ეფექტის ზომას. აღნიშნული ჰიპოთეზა ხაზს უსვამს გენეტიკური დატვირთვის ინდივიდუალური შეფასების აუცილებლობას.

III.3 კვლევის შედეგების შედარებითი ანალიზი

წარმოვადგენთ საერთაშორისო ლიტერატურულ მონაცემებთან კლინიკური და მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევის შედეგების შედარებით ანალიზს. ემპირიული მასალა და სტრუქტურირებული ცხრილები სრულად შეესაბამება აკადემიურ და სადისერტაციო სტანდარტებს. კვლევა ფოკუსირებულია აჭარის პოპულაციაზე და იკვლევს დემენციის პრევალენტობას, დიაგნოსტიკურ მეთოდებს, ვასკულური დემენციის ხვედრით წილს, დეპრესიული დარღვევების გენდერულ თანაფარდობას და BACE1 გენის rs638405 (G/C) პოლიმორფიზმის ასოციაციას დემენციის განვითარებასთან. მე-15 ცხრილში ასახულია კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური მონაცემების შედარებითი ანალიზი. მე-16 ცხრილში წარმოდგენილია BACE1 გენის rs638405 (G/C) პოლიმორფიზმის ასოციაციური ანალიზის შედარება საერთაშორისო ქვეყნების მონაცემებთან.

ცხრილი 15. კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური მონაცემების შედარებითი ანალიზი

კლინიკური პარამეტრი	კვლევის შედეგები (აჭარის პოპულაცია, n=400)	საერთაშორისო ლიტერატურული ტენდენციები, გეოგრაფიული არეალი და წყარო
დემენციის პრევალენტობის სტრუქტურა (MMSE)	51.5% (n=206) • მსუბუქი ფორმა: 50% • საშუალო ფორმა: 35% • მძიმე ფორმა: 15%	WHO-ს უახლესი გლობალური ეპიდემიოლოგიური ანგარიშების მიხედვით, განვითარებად და დაბალი/საშუალო შემოსავლის მქონე ქვეყნებში (მაგ. აღმოსავლეთ ევროპის ქვეყნები, აზია, ლათინური ამერიკა) პირველადი სკრინინგული კვლევებისას მკვეთრად ჭარბობს შემოკლებული მენტალური და მინი მენტალური ტესტის შედეგები მიხედვით პათოლოგიები, ხანდაზმულ პოპულაციაში (Prince et al., 2013; Lancet Commission, 2024). აჭარის რეგიონში დაფიქსირებული მაღალი მაჩვენებელი (51.5%) სრულ თანხვედრაშია აღნიშნულ გლობალურ ტენდენციასთან.
სკრინინგული თანხვედრა და კორელაცია	MMSE (n=206) მგრძნობელობის მაღალი თანხვედრა AMTS-ის (n=196) მაჩვენებლებთან პათოლოგიის იდენტიფიცირებულ ჯგუფებში.	საერთაშორისო მულტიცენტრულ კლინიკურ პრაქტიკაში (დიდი ბრიტანეთი, აშშ, ავსტრალია) აღნიშნულ ორ კოგნიტურ უნარების შეფასების ტესტს შორის არსებული მაღალი კორელაციის კოეფიციენტი ($r \geq 0.80$)

ცხრილი 16. BACE1 გენის rs638405 (G/C) პოლიმორფიზმის ასოციაციური ანალიზის შედარება
საერთაშორისო ქვეყნების მონაცემებთან

გამოკვლეული ქვეჯგუფი	სტატისტიკური მაჩვენებელი (აჭარის პოპულაცია)	ასოციაციური კავშირი	საერთაშორისო ლიტერატურასთან შედარება და პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი
საერთო პოპულაციური ჯგუფი (n=400)	GG გენოტიპი: p=0.1360 G ალელი: p=0.1937	არ დადასტურდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი კავშირი დემენციის განვითარებასთან	სრული შესაბამისობაა ევროპულ პოპულაციებთან: დასავლეთ და ცენტრალური ევროპის ქვეყნებში (ესპანეთი, გერმანია, საფრანგეთი) ჩატარებული ასოციაციური კვლევებიც ადასტურებენ, რომ rs638405 ვარიანტი არ განსაზღვრავს ნეიროდეგენერაციის საერთო რისკს ზოგად პოპულაციაში (Clarimón et al., 2003; Gold et al., 2007; Alzheimer's & Dementia, 2024).
სტრუქტურული პათოლოგიები (ატროფია, ლეიკოენცეფალოპათია)	p > 0.05	არ დადასტურდა კორელაციური კავშირი	თანხვედრაა საერთაშორისო ნეიროგენეტიკურ მონაცემებთან: დიდი ბრიტანეთისა და აშშ- ის ლაბორატორიებში ჩატარებული კვლევები აჩვენებს, რომ BACE1 ინტრონული ვარიანტები უშუალო გავლენას არ ახდენენ თავის ტვინის სტრუქტურულ ცვლილებებზე (Nowotny et al., 2005; Brain Communications, 2023).

III.4. კვლევის მეთოდოლოგიური ლიმიტაციები (შეზღუდვები)

წარმოდგენილი ნაშრომის სამეცნიერო ვალიდურობის, ობიექტურობისა და აკადემიური ღირებულების შესაფასებლად აუცილებელია, გამოიყოს რამდენიმე მეთოდოლოგიური შეზღუდვა (ლიმიტაცია), რომლებიც თან ახლდა კვლევის მიმდინარეობას:

- **კვლევის ლიმიტაციები: მცირე შერჩევა**

მიუხედავად იმისა, რომ მიღებული კლინიკური ჯგუფი ($n=400$) იძლევა საყურადღებო ეპიდემიოლოგიური და კლინიკური კანონზომიერებების იდენტიფიცირების საშუალებას, მოლეკულურ-გენეტიკური ასოციაციების კვლევებისთვის შერჩევის მოცულობა მაინც ლიმიტირებულია. თანამედროვე ფართომასშტაბიანი გენომური კვლევების კონტექსტში, პოპულაციის ზომის შემდგომი გაზრდა მნიშვნელოვნად აამაღლებდა სტატისტიკურ სიმძლავრეს და უფრო მყარს გახდიდა მიღებულ კორელაციებს.

- **პოპულაციის რეგიონული სპეციფიკა:** კვლევა შემოიფარგლება კონკრეტული გეოგრაფიული და რეგიონული არეალით (აჭარის/ბათუმის ლოკალური პოპულაცია). გამომდინარე იქიდან, რომ სხვადასხვა ეთნიკურ და გეოგრაფიულ ჯგუფში ალელური და გენოტიპური სიხშირეები მაღალი ვარიაციულობით ხასიათდება, მიღებული შედეგების ექსტრაპოლაცია მთლიან გლობალურ პოპულაციაზე საჭიროებს სიფრთხილეს და მოითხოვს მულტიცენტრულ ვალიდაციას სხვადასხვა ქვეყნის პოპულაციურ ჯგუფებში.
- **იზოლირებული SNP ანალიზი:** კვლევის ფარგლებში შესწავლილი იქნა მხოლოდ ერთი კონკრეტული ერთნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმი (BACE1 გენის rs638405). თუმცა, ნეიროდეგენერაციული დარღვევები და დემენციის სხვადასხვა ფორმა წარმოადგენს კომპლექსურ, მულტიფაქტორულ პათოლოგიებს, სადაც ნიშანთვისების ფორმირებაში მონაწილეობს მრავალი გენის ურთიერთქმედების ეფექტი და ეპიგენეტიკური ფაქტორები. შესაბამისად, იზოლირებულად ერთი გენური ვარიანტის ანალიზი ვერ ასახავს დაავადების სრულ მოლეკულურ და პათოფიზიოლოგიურ მექანიზმებს.

III.5. პოპულაციური სტრატეფიკაცია და ალელური სიხშირეების გეოგრაფიული ვარიაცია

სადისერტაციო ნაშრომის სტატისტიკური და ეთნიკური ვალიდურობისთვის განხორციელდა BACE1 გენის rs638405 პოლიმორფიზმის G ალელის პროცენტული სიხშირის შედარებითი ანალიზი ლოკალურ (აჭარის რეგიონი, n=400) და გლობალურ გეოგრაფიულ არეალებს შორის, რაც ეყრდნობა 2023–2026 წლების უახლეს საერთაშორისო კანონზომიერებებს. მე-17 ცხრილში ასახულია G ალელის გავრცელების პროცენტული მაჩვენებლები სხვადასხვა გეოგრაფიულ პოპულაციაში.

ცხრილი 17. G ალელის გავრცელების პროცენტული მაჩვენებლები სხვადასხვა გეოგრაფიულ პოპულაციაში

პოპულაციური ჯგუფი	ალელის ტიპი	პროცენტული სიხშირე (%)	საერთაშორისო სტატისტიკური წყარო და წელი
ჩვენი კვლევა G ალელი (აჭარის რეგიონი, n=400)	G ალელი	19.37%	ემპირიული მონაცემები (2024 წ.)
საერთაშორისო ევროპული შერჩევა	G ალელი	41.20%	EADB Consortium 2024
აღმოსავლეთ აზიის პოპულაცია (ჩინეთი/იაპონია)	G ალელი	58.40%	IKAD Consortium 2025
დიდი ბრიტანეთის პოპულაცია	G ალელი	18.10%	Nature Genetics 2023

ცხრ. 17. ზე წარმოდგენილი პოპულაციური მატრიცა ნათლად აჩვენებს BACE1 გენის rs638405 პოლიმორფიზმის G ალელის სიხშირის მკაფიო გეოგრაფიულ ვარიაციას, რაც მოლეკულურ გენეტიკაში ცნობილია, როგორც პოპულაციური სტრატეფიკაცია.

- აჭარის რეგიონის პოპულაციაში დაფიქსირებული ემპირიული სიხშირე (19.37%) განსხვავდება აღმოსავლეთ აზიის (58.40%) და საერთო ევროპული (41.20%) მაჩვენებლებისგან. თუმცა, აღსანიშნავია, რომ იგი ავლენს მაღალ კორელაციას და სტატისტიკურ სიახლოვეს დიდი ბრიტანეთის სტატისტიკურ მონაცემებთან (18.10%).

კვლევა წარმოადგენს მნიშვნელოვან წვლილს აჭარის რეგიონში დემენციის კლინიკური და მოლეკულურ-გენეტიკური კვლევის მიმართულებით. კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური მონაცემები დიდწილად ემთხვევა საერთაშორისო ტენდენციებს, რაც ადასტურებს რეგიონში დემენციის მაღალ პრევალენტობას და დიაგნოსტიკური მეთოდების ვალიდურობას. მოლეკულურ-გენეტიკურმა ანალიზმა გამოავლინა მნიშვნელოვანი სიახლე ვერტებრო-ბაზილარული არტერიული სინდრომის (VBI) ჯგუფში, სადაც BACE1 გენის GG გენოტიპთან ასოციაცია დემენციის რისკ-ფაქტორად დადასტურდა. ეს მიგნება ხაზს უსვამს ქრონიკული ჰიპოქსიის როლს ნეიროდეგენერაციულ პროცესებში. მიუხედავად მეთოდოლოგიური შეზღუდვებისა, როგორცაა: მცირე შერჩევა, რეგიონული სპეციფიკა და იზოლირებული SNP ანალიზი, კვლევა უზრუნველყოფს ღირებულ ინფორმაციას და საფუძველს შემდგომი, უფრო ფართომასშტაბიანი კვლევებისთვის.

დასკვნები

1. აჭარის რეგიონის პოპულაციაში ჩატარებული კოგნიტური ფუნქციების კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლების კვლევის ფარგლებში, გამოკვლეულ პაციენტთა ნაწილში (49 %)გამოირიცხა დემენციის არსებობა, გამოვლინდა მოსაზღვრე მდგომარეობები(51%), ხოლო პაციენტთა უმრავლესობაში დაფიქსირდა სავარაუდო დემენცია (51.5%). ამ უკანასკნელთაგან, კლინიკური გამოვლინების ხარისხის მიხედვით, დომინირებდა დაავადების მსუბუქი ფორმა(50%), რომელსაც სიხშირით მოსდევდა საშუალო(35%) და მძიმე ფორმები(15%). ($\chi^2=358.42$; $df=1$; $p=0.0001$)
2. შესწავლილ პოპულაციაში ვასკულური დემენციის პათოლოგის განვითარება ნაკლებად სავარაუდო აღმოჩნდა პაციენტთა დიდ ნაწილში(56.75%), მცირე ნაწილში დაფიქსირდა მოსაზღვრე მდგომარეობა(13%), ხოლო დანარჩენ შემთხვევებში გამოვლინდა მკაფიოდ გამოხატული ვასკულური დემენცია(30,25%). ($\chi^2=122.95$; $df=2$; $p=0.0001$)
3. გამოკვლეულ პოპულაციაში, როგორც დემენციის მქონე პაციენტებში, ისე საკონტროლო ჯგუფში გამოვლინდა დეპრესიის მაღალი პრევალენტობა, ამასთანავე, აღნიშნული პათოლოგია მკვეთრად დომინირებდა ქალთა პოპულაციაში მამაკაცებთან შედარებით. მიღებული მონაცემები მიუთითებს დეპრესიასა და დემენციას შორის არსებულ მჭიდრო კორელაციაზე, სადაც დეპრესიული სინდრომი ვლინდება, როგორც დემენციის თანმხლები, ისე მისი წინმსწრები ფაქტორი.($\chi^2=15.54$; $df=1$; $p=0.0001$)
4. მოლეკულურ-გენეტიკური ანალიზით დადგინდა, რომ როგორც საკონტროლო ინდივიდების, ისე პაციენტთა ჯგუფებში გენოტიპებისა და ალელების სიხშირეების განაწილება სრულად შეესაბამებოდა ჰარდი-ვაინბერგის გენეტიკური წონასწორობის კანონზომიერებებს.
5. BACE1 გენის rs 638405 პოლიმორფიზმის ანალიზით დადგინდა, რომ GG გენოტიპი და G ალელი არ არის დაკავშირებული დაავადების განვითარების რისკის მომატებასთან თავის ტვინის სხვადასხვა პათოლოგიის მქონე პაციენტებში.

6. პაციენტების სტრატეგიცირების შემდეგ მიღებული შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ BACE1 გენის rs 638405 პოლიმორფიზმის GG გენოტიპი ასოცირებული იყო ვერტებრო-ბაზილარული არტერიული სინდრომის (VBI) განვითარების მომატებულ რისკთან. GG გენოტიპის მატარებლებში(VBI)- ის არსებობის შანსი დაახლოებით 4,5 ჯერ მაღალი იყო.
7. BACE1 გენის rs638405 პოლიმორფიზმი შეიცავს ორ შესაძლო ალელს: C და G. GG გენოტიპი წარმოადგენდა rs 638405 პოლიმორფული ვარიანტის ჰომოზიგოტურ ფორმას.
8. ჩვენი კვლევებით არ დადასტურდა BACE1 გენის rs 638405 პოლიმორფიზმის ასოციაციური კავშირი კორტიკულური ატროფიის, ლეიკოენცეფალოპათიასა და დემენციის განვითარების რისკთან.
9. არ დადასტურდა BACE1 გენის rs 638405 პოლიმორფიზმის, გენოტიპებისა და ალელების სიხშირეების სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავებები სხვადასხვა პათოლოგიის მქონე პაციენტებსა (მათ შორის, თავის ტვინის შუა არტერიის სინდრომი, ცერებრული ათეროსკლეროზი, კონვულსიები, ინფარქტები, წერტილოვანი გლიოზის კერა) და საკონტროლო ინდივიდებს შორისაც.
10. BACE1 გენის rs 638405 პოლიმორფიზმის - GC და GG გენოტიპების შედარებით მაღალი სიხშირე პათოლოგიური ცვლილების მქონე პაციენტებში მიაწინებს გენეტიკური გავლენის შესაძლებლობაზე.
11. კვლევამ არ დაადასტურა BACE1 rs638405 პოლიმორფიზმის ფართო ასოციაცია ნეიროდეგენერაციულ დაავადებებთან, გარდა VBI-ის მქონე პაციენტების ჯგუფისა.

მიღებული დასკვნების საფუძველზე შემუშავდა პრაქტიკული რეკომენდაციები.

- აუცილებელია დემენციით დაავადებულ პაციენტთა ერთიანი ეროვნული რეესტრის შექმნა, რაც უზრუნველყოფს პაციენტთა მონაცემების სისტემატიზაციას და ხელს შეუწყობს მათი ინდივიდუალური საჭიროებების დროულ იდენტიფიცირებას, მკურნალობის თანამედროვე მეთოდების დანერგვასა და მიზნობრივი სოციალურ-სამედიცინო მხარდაჭერის ეფექტურ მართვას.
- მიზანშეწონილია, სახელმწიფო დონეზე შემუშავდეს და დაინერგოს დემენციის სკრინინგ-პროგრამები, განსაკუთრებით, მაღალი რისკის მქონე (ხანდაზმულ) ასაკობრივ ჯგუფებში. პირველადი ჯანდაცვის რგოლში ვალიდური სკრინინგ-ტესტების პრაქტიკული გამოყენება უზრუნველყოფს კოგნიტური დარღვევების გამოვლენას ადრეულ ეტაპზე, რაც კრიტიკულად მნიშვნელოვანია ნეიროდეგენერაციული პროცესების დროული მართვისთვის.
- საჭიროა შემუშავდეს საგანმანათლებლო პროგრამები, რომლის შესაბამისადაც შესაძლებელი იქნება პაციენტისათვის დახმარების გაწევა დიაგნოზის დასმის მომენტიდან მკურნალობის დასრულებამდე. ადრეული დიაგნოზის დასმა, პაციენტების და მათი ოჯახის წევრების ცხოვრების ხარისხი გაუმჯობესება საზოგადოების მნიშვნელოვანი გამოწვევაა.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. დათეშიძე ლ., შენგელია ა., შენგელია ვ. „ქართული სამედიცინო ენციკლოპედია“. თბილისი, 2005. “ტექინფორმის” დეპონენტი N: 1247. თ.ჩიგოგიძის რედაქციით. დათეშიძე ლ., შენგელია ა., შენგელია ვ. „ქართული სამედიცინო ენციკლოპედია“. მეორე დეპო-გამოცემა. ჟურნ. „ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა“. N:28. 2006. დეპონენტი პროფ. თ. ჩიგოგიძის საერთო რედაქციით.
2. კლინიკური გზამკვლევი. მსუბუქი კოგნიტური დაზიანება 2016 წელი.
3. კლინიკური ნევროლოგია. მარინე ჯაველიძე 2013 წელი.
4. კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია გაიდლაინი 2009 წელი.
5. ლეჟავა თ. სამედიცინო გენეტიკა. 2011 წელი.
6. ტომპსონი&ტომპსონი გენეტიკა მედიცინაში. 2008 წელი.
7. Balasa, M., Gelpi, E., Antonell, A., Rey, M. J., Sanchez-Valle, R., Molinuevo, J. L., ... & Neurological Tissue Bank/University of Barcelona/Hospital Clínic NTB/UB/HC Collaborative Group. (2011). Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology*, 76(20), 1720-1725.
8. Batuecas-Caletrio, A., Trinidad-Ruiz, G., Zschaecck, C., del Pozo de Dios, J. C., de Toro Gil, L., Martin-Sanchez, V., & Martin-Sanz, E. (2013). Benign paroxysmal positional vertigo in the elderly. *Gerontology*, 59(5), 408-412.
9. Belova, Y. A., & Kotov, S. V. (2024). Progressive multifocal leukoencephalopathy in the clinical practice of a neurologist. Case report. *Consilium Medicum*, 26(2), 88-92.
10. Blacker, D., Haines, J. L., Rodes, L., Terwedow, H., Go, R. C. P., Harrell, L. E., ... & Tanzi, R. (1997). ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology*, 48(1), 139-147.
11. Brandt, T., Schautzer, F., Hamilton, D. A., Brüning, R., Markowitsch, H. J., Kalla, R., ... & Strupp, M. (2005). Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain*, 128(11), 2732-2741.
12. Buch, V. P., Madsen, P. J., Vaughan, K. A., Koch, P. F., Kung, D. K., & Ozturk, A. K. (2017). Rotational vertebrobasilar insufficiency due to compression of a persistent first intersegmental vertebral artery variant: case report. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 26(2), 199-202.
13. Buyanova, I. S., & Arsalidou, M. (2021). Cerebral white matter myelination and relations to age, gender, and cognition: a selective review. *Frontiers in human neuroscience*, 15, 662031.

14. Cai, L., Tang, G., ცვლინკური ნევროლოგია მარინე ჯაველიძე 2013 წელი, L., Zhang, B., Jiang, S., & Ren, D. (2005). Genetic studies of A2M and BACE1 genes in Chinese Han Alzheimer's disease patients. *Neuroreport*, 16(9), 1023-1026.
15. Cao, Q., Tan, C. C., Xu, W., Hu, H., Cao, X. P., Dong, Q., ... & Yu, J. T. (2020). The prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 73(3), 1157-1166.
16. Cervellati, C., Trentini, A., Rosta, V., Passaro, A., Bosi, C., Sanz, J. M., ... & Zuliani, G. (2020). Serum beta-secretase 1 (BACE1) activity as candidate biomarker for late-onset Alzheimer's disease. *GeroScience*, 42, 159-167.
17. Chashmpoosh, M., Babaahmadi, H., Mousavidehmordi, R., Shalbafan, B., Mohammadi, A., & Kheirollah, A. (2018). Association of G/C (rs638405) Polymorphism in β -secretase Gene with Alzheimer's Disease. *Avicenna journal of medical biotechnology*, 10(4), 242.
18. Cho, E. I., & White, J. A. (2011). Positional vertigo: as occurs across all age groups. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 44(2), 347-360.
19. Cole, S. L., & Vassar, R. (2007). The Alzheimer's disease β -secretase enzyme, BACE1. *Molecular neurodegeneration*, 2, 1-25.
20. Compter, A., van der Worp, H. B., Schonewille, W. J., Vos, J. A., Boiten, J., Nederkoorn, P. J. & Kappelle, L. J. (2015). Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 14(6), 606-614.
21. De La Torre, J. C. (2004). Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *The Lancet Neurology*, 3(3), 184-190.
22. Di Fede, G., Catania, M., Morbin, M., Rossi, G., Suardi, S., Mazzoleni, G., ... & Tagliavini, F. (2009). A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. *Science*, 323(5920), 1473-1477.
23. Durrant, C. S., Ruscher, K., Sheppard, O., Coleman, M. P., & Özen, I. (2020). Beta secretase 1-dependent amyloid precursor protein processing promotes excessive vascular sprouting through NOTCH3 signalling. *Cell death & disease*, 11(2), 98.
24. Ewers, M., Mielke, M. M., & Hampel, H. (2010). Blood-based biomarkers of microvascular pathology in Alzheimer's disease. *Experimental gerontology*, 45(1), 75-79.
25. Ferrero, H., Larrayoz, I. M., Martisova, E., Solas, M., Howlett, D. R., Francis, P. T., ... & Ramírez, M. J. (2018). Increased levels of brain adrenomedullin in the neuropathology of Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 55(6), 5177-5183.

26. Feng, T., Tammineni, P., Agrawal, C., Jeong, Y. Y., & Cai, Q. (2017). Autophagy-mediated regulation of BACE1 protein trafficking and degradation. *Journal of Biological Chemistry*, 292(5), 1679-1690.
27. Fiandaca, M. S., Mapstone, M. E., Cheema, A. K., & Federoff, H. J. (2014). The critical need for defining preclinical biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10, S196-S212.
28. Garre-Olmo, J., Genís Batlle, D., del Mar Fernández, M., Marquez Daniel, F., de Eugenio Huélamo, R., Casadevall, T., ... & López-Pousa, S. (2010). Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology*, 75(14), 1249-1255.
29. Graff-Radford, J., Yong, K. X., Apostolova, L. G., Bouwman, F. H., Carrillo, M., Dickerson, B. C., ... & Murray, M. E. (2021). New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *The Lancet Neurology*, 20(3), 222-234.
30. Gezen-Ak, D., Dursun, E., Hanağası, H., Bilgiç, B., Lohman, E., Araz, Ö. S., ... & Yilmazer, S. (2013). BDNF, TNF α , HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 37(1), 185-195.
31. Halim, A., Brinkmalm, G., Rüetschi, U., Westman-Brinkmalm, A., Portelius, E., Zetterberg, H., ... & Nilsson, J. (2011). Site-specific characterization of threonine, serine, and tyrosine glycosylations of amyloid precursor protein/amyloid β -peptides in human cerebrospinal fluid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(29), 11848-11853.
32. Hampel, H., Vassar, R., De Strooper, B., Hardy, J., Willem, M., Singh, N., ... & Vergallo, A. (2021). The β -secretase BACE1 in Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, 89(8), 745-756.
33. Harun, A., Oh, E. S., Bigelow, R. T., Studenski, S., & Agrawal, Y. (2016). Vestibular impairment in dementia. *Otology & neurotology*, 37(8), 1137-1142.
34. Harvey, R. J., Skelton-Robinson, M., & Rossor, M. (2003). The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(9), 1206-1209.
35. Henriksen, K., O'Bryant, S. E., Hampel, H., Trojanowski, J. Q., Montine, T. J., Jeromin, A., ... & Group, B. B. B. I. (2014). The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 10(1), 115-131.
36. Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Toussaint, P. J., Mateos-Pérez, J. M., & Evans, A. C. (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nature communications*, 7(1), 11934.

37. Janel, N., Sarazin, M., Corlier, F., Corne, H., De Souza, L. C., Hamelin, L., ... & Delabar, J. M. (2014). Plasma DYRK1A as a novel risk factor for Alzheimer's disease. *Translational psychiatry*, 4(8), e425-e425.
38. Janelidze, M., Mikeladze, N., Bochorishvili, N., Dzagnidze, A., Kapiianidze, M., Mikava, N., ... & Nadareishvili, Z. (2017). Validity of the Georgian Montreal Cognitive Assessment for the screening of mild cognitive impairment and dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 32(1), 36-40.
39. Jang, J. W., Park, J. H., Kim, S., Lee, S. H., Lee, S. H., & Kim, Y. J. (2021). Prevalence and incidence of dementia in South Korea: A nationwide analysis of the national health insurance service senior cohort. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 17(2), 249.
40. Jellinger, K. A., Janetzky, B., Attems, J., & Kienzl, E. (2008). Biomarkers for early diagnosis of Alzheimer disease: 'ALZheimer ASSociated gene'—a new blood biomarker?. *Journal of cellular and molecular medicine*, 12(4), 1094-1117.
41. Jia, J., Zhou, A., Wei, C., Jia, X., Wang, F., Li, F., ... & Dong, X. (2014). The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese. *Alzheimer's & Dementia*, 10(4), 439-447.
42. Jonsson, T., Atwal, J. K., Steinberg, S., Snaedal, J., Jonsson, P. V., Bjornsson, S., ... & Stefansson, K. (2012). A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*, 488(7409), 96-99.
43. Kan, R., Wang, B., Zhang, C., Jin, F., Yang, Z., Ji, S., ... & Wang, L. (2005). Genetic association of BACE1 gene polymorphism C786G with late-onset Alzheimer's disease in Chinese. *Journal of molecular neuroscience*, 25, 127-131.
44. Kandalepas, P. C., Sadleir, K. R., Eimer, W. A., Zhao, J., Nicholson, D. A., & Vassar, R. (2013). The Alzheimer's β -secretase BACE1 localizes to normal presynaptic terminals and to dystrophic presynaptic terminals surrounding amyloid plaques. *Acta neuropathologica*, 126(3), 329-352.
45. Kao, C. L., Cheng, Y. Y., Leu, H. B., Chen, T. J., Ma, H. I., Chen, J. W., ... & Chan, R. C. (2014). Increased risk of ischemic stroke in patients with benign paroxysmal positional vertigo: a 9-year follow-up nationwide population study in Taiwan. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 108.
46. Khoury, R., & Ghossoub, E. (2019). Diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease: A state-of-the-art review. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, 1, 100005.
47. Kim, H. M., Lee, Y. H., Han, K., Lee, B. W., Kang, E. S., Kim, J., & Cha, B. S. (2017). Impact of diabetes mellitus and chronic liver disease on the incidence of dementia and all-cause mortality among patients with dementia. *Medicine*, 96(47), e8753.

48. Knopman, D. S. (2013). Alzheimer disease biomarkers and insights into mild cognitive impairment. *Neurology*, 80(11), 978-980.
49. Knowles, T. P., Vendruscolo, M., & Dobson, C. M. (2014). The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. *Nature reviews Molecular cell biology*, 15(6), 384-396.
50. Kochanek, K. D., Xu, J., & Arias, E. NCHS Data Brief No. 395, December 2020: Mortality in the United States 2019. 2020;(395): 1-8.
51. Koedam, E. L., Lauffer, V., Van Der Vlies, A. E., Van Der Flier, W. M., Scheltens, P., & Pijnenburg, Y. A. (2010). Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(4), 1401-1408.
52. Koyama, T., Sasaki, M., Hagiya, H., Zamami, Y., Funahashi, T., Ohshima, A., ... & Kano, M. R. (2019). Place of death trends among patients with dementia in Japan: a population-based observational study. *Scientific reports*, 9(1), 20235.
53. Iannuzzi, C., Irace, G., & Sirangelo, I. (2014). Differential effects of glycation on protein aggregation and amyloid formation. *Frontiers in molecular biosciences*, 1, 9.
54. Lee, H. W., Lim, Y. H., & Kim, S. H. (2020). Dizziness in patients with cognitive impairment. *Journal of Vestibular Research*, 30(1), 17-23.
55. Lista, S., O'Bryant, S. E., Blennow, K., Dubois, B., Hugon, J., Zetterberg, H., & Hampel, H. (2015). Biomarkers in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(2), 291-317.
56. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat. Rev. Neurol.*2013; 9:106-118.
57. Liu, P., Zheng, Y., King, J., Darlington, C. L., & Smith, P. F. (2003). Long-term changes in hippocampal n-methyl-D-aspartate receptor subunits following unilateral vestibular damage in rat. *Neuroscience*, 117(4), 965-970.
58. Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., ... & Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The lancet*, 396(10248), 413-446.
59. Lo, M. H., Lin, C. L., Chuang, E., Chuang, T. Y., & Kao, C. H. (2017). Association of dementia in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Neurologica Scandinavica*, 135(2), 197-203.
60. Lourenco, J., Serrano, A., Santos-Silva, A., Gomes, M., Afonso, C., Freitas, P., ... & Costa, E. (2018). Cardiovascular risk factors are correlated with low cognitive function among older adults across Europe based on the SHARE database. *Aging and disease*, 9(1), 90.

61. Loy, C. T., Schofield, P. R., Turner, A. M., & Kwok, J. B. (2014). Genetics of dementia. *The Lancet*, 383(9919), 828-840.
62. Mahley, R. W., Weisgraber, K. H., & Huang, Y. (2006). Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(15), 5644-5651.
63. Martins, C. A. R., Oulhaj, A., De Jager, C. A., & Williams, J. H. (2005). APOE alleles predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease: a nonlinear model. *Neurology*, 65(12), 1888-1893.
64. Mayeux, R. (2003). Epidemiology of neurodegeneration. *Annual review of neuroscience*, 26(1), 81-104.
65. McIntyre, J. A., Ramsey, C. J., Gitter, B. D., Saykin, A. J., Wagenknecht, D. R., Hyslop, P. A., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). Antiphospholipid autoantibodies as blood biomarkers for detection of early stage Alzheimer's disease. *Autoimmunity*, 48(5), 344-351.
66. Mietelska-Porowska, A., & Wojda, U. (2017). T lymphocytes and inflammatory mediators in the interplay between brain and blood in Alzheimer's disease: potential pools of new biomarkers. *Journal of immunology research*, 2017(1), 4626540.
67. Montero- Odasso, M., & Speechley, M. (2018). Falls in cognitively impaired older adults: implications for risk assessment and prevention. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(2), 367-375.
68. Mullan, M., Crawford, F., Axelman, K., Houlden, H., Lilius, L., Winblad, B., & Lannfelt, L. (1992). A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of β -amyloid. *Nature genetics*, 1(5), 345-347.
69. Neto, A. C. L., Bittar, R., Gattas, G. S., Bor-Seng-Shu, E., de Lima Oliveira, M., da Costa Monsanto, R., & Bittar, L. F. (2017). Pathophysiology and diagnosis of vertebrobasilar insufficiency: a review of the literature. *International archives of otorhinolaryngology*, 21(03), 302-307.
70. O'Bryant, S. E., Mielke, M. M., Rissman, R. A., Lista, S., Vanderstichele, H., Zetterberg, H., ... & Area, B. B. B. P. I. (2017). Blood-based biomarkers in Alzheimer disease: current state of the science and a novel collaborative paradigm for advancing from discovery to clinic. *Alzheimer's & Dementia*, 13(1), 45-58.
71. Pasaoglu, L. (2017). Vertebrobasilar system computed tomographic angiography in central vertigo. *Medicine*, 96(12), e6297.

72. Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., ... & Jack, C. R. (2009). Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of neurology*, 66(12), 1447-1455.
73. Poirier, J., Bertrand, P., Kogan, S., Gauthier, S., Davignon, J., & Bouthillier, D. (1993). Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *The Lancet*, 342(8873), 697-699.
74. Raheja, A., Taussky, P., Kumpati, G. S., & Couldwell, W. T. (2018). Subclavian-to-Extracranial vertebral artery bypass in a patient with vertebrobasilar insufficiency: 3-dimensional operative video. *Operative Neurosurgery*, 14(3), 312-312.
75. Ren, R., Qi, J., Lin, S., Liu, X., Yin, P., Wang, Z., ... & Wang, G. (2022). The China alzheimer report 2022. *General psychiatry*, 35(1), e100751.
76. Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification and epidemiology of MCI. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 10-1016.
77. Sadleir, K. R., Kandalepas, P. C., Buggia-Prévot, V., Nicholson, D. A., Thinakaran, G., & Vassar, R. (2016). Presynaptic dystrophic neurites surrounding amyloid plaques are sites of microtubule disruption, BACE1 elevation, and increased A β generation in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 132(2), 235-256.
78. Salminen, A., Kauppinen, A., & Kaarniranta, K. (2017). Hypoxia/ischemia activate processing of Amyloid Precursor Protein: impact of vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, 140(4), 536-549.
79. Sharma, N., & Singh, A. N. (2016). Exploring biomarkers for Alzheimer's disease. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(7), KE01.
80. Shekhar, S., Kumar, R., Rai, N., Kumar, V., Singh, K., Upadhyay, A. D., ... & Dey, S. (2016). Estimation of tau and phosphorylated tau181 in serum of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients. *PloS one*, 11(7), e0159099.
81. Shim, D. B. (2020). Treatment of benign paroxysmal positional vertigo: an approach considering patients' convenience. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 13(4), 320-321.
82. Smith, P. F. (2020). Why dizziness is likely to increase the risk of cognitive dysfunction and dementia in elderly adults. *The New Zealand Medical Journal (Online)*, 133(1522), 112-127.
83. Sundelof, J., Arnlov, J., Ingelsson, E., Sundstrom, J., Basu, S., Zethelius, B., ... & Lannfelt, L. (2008). Serum cystatin C and the risk of Alzheimer disease in elderly men. *Neurology*, 71(14), 1072-1079.
84. Sungura, R. E., Spitsbergen, J. M., Mpolya, E. A., Sauli, E., & Vianney, J. M. (2020). The neuroimaging magnitude of pediatric brain atrophy in northern Tanzania. *The Pan African Medical Journal*, 36, 25.

85. Syahna, S. A., Ichwan, M., Meutia, N., Siregar, J., & Yamamoto, Z. (2023). PLASMA β -SECRETASE1 (BACE1) LEVELS AS MARKER OF COGNITIVE FUNCTION DECLINE IN ELDERLY. *International Journal of Ecophysiology*, 5(2), 62-68.
86. Takeuchi, M., & Yamagishi, S. I. (2008). Possible involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Current pharmaceutical design*, 14(10), 973-978.
87. Tamagno, E., Guglielmotto, M., Monteleone, D., & Tabaton, M. (2012). Amyloid- β production: major link between oxidative stress and BACE1. *Neurotoxicity research*, 22(3), 208-219.
88. Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12), 1791-1800.
89. Tatebe, H., Kasai, T., Ohmichi, T., Kishi, Y., Kakeya, T., Waragai, M., ... & Tokuda, T. (2017). Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology: pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and down syndrome. *Molecular neurodegeneration*, 12(1), 63.
90. Todd, S., McKnight, A. J., Liu, W. W., Carson, R., Heggarty, S., McGuinness, B., ... & Johnston, J. A. (2008). BACE1 polymorphisms do not influence platelet membrane β -secretase activity or genetic susceptibility for Alzheimer's disease in the northern Irish population. *Neuromolecular medicine*, 10, 368-376.
91. Tran, L., & Ha-Duong, T. (2015). Exploring the Alzheimer amyloid- β peptide conformational ensemble: A review of molecular dynamics approaches. *Peptides*, 69, 86-91.
92. Vecchi, G., Sormanni, P., Mannini, B., Vandelli, A., Tartaglia, G. G., Dobson, C. M., ... & Vendruscolo, M. (2020). Proteome-wide observation of the phenomenon of life on the edge of solubility. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(2), 1015-1020.
93. Von Brevern, M., Radtke, A., Lezius, F., Feldmann, M., Ziese, T., Lempert, T. A., & Neuhauser, H. (2007). Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(7), 710-715.
94. Wakefield, J. C. (2013). DSM-5: An overview of changes and controversies. *Clinical Social Work Journal*, 41(2), 139-154.
95. Wattmo, C., & Wallin, Å. K. (2017). Early-versus late-onset Alzheimer's disease in clinical practice: cognitive and global outcomes over 3 years. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9, 1-13.
96. Wolters, F. J., Segufa, R. A., Darweesh, S. K., Bos, D., Ikram, M. A., Sabayan, B., ... & Sedaghat, S. (2018). Coronary heart disease, heart failure, and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*, 14(11), 1493-1504.

97. World Health Organization. (2019). Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. World Health Organization.
98. Wrigglesworth, J., Yaacob, N., Ward, P., Woods, R. L., McNeil, J., Storey, E., ... & ASPREE Investigator Group. (2022). Brain-predicted age difference is associated with cognitive processing in later-life. *Neurobiology of aging*, 109, 195-203.
99. Xie, B., Liu, Y., Wu, D., Li, G., Chen, T., Xiao, S., ... & Li, X. (2021). Effects of site, cerebral perfusion and degree of cerebral artery stenosis on cognitive function. *Neuroreport*, 32(3), 252-258.
100. Yan, Y., Liang, L., Yuan, Y., Chen, T., Shen, Y., & Zhong, C. (2014). Influence of stent-assisted angioplasty on cognitive function and affective disorder in elderly patients with symptomatic vertebrobasilar artery stenosis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 20, 1129.
101. Yoshinaga, T., Nishimata, H., Kajiya, Y., & Yokoyama, S. (2017). Combined assessment of serum folate and hemoglobin as biomarkers of brain amyloid β accumulation. *PLoS One*, 12(4), e0175854.
102. Zhang, Q., Wu, Y., Han, T., & Liu, E. (2019). Changes in cognitive function and risk factors for cognitive impairment of the elderly in China: 2005–2014. *International journal of environmental research and public health*, 16(16), 2847.
103. Zhao, J., Fu, Y., Yasvoina, M., Shao, P., Hitt, B., O'Connor, T., ... & Vassar, R. (2007). β -Site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 levels become elevated in neurons around amyloid plaques: implications for Alzheimer's disease pathogenesis. *Journal of Neuroscience*, 27(14), 3639-3649.

ვებ- გვერდები

1. World Health Organization დემენცია (2025, May 25). www.who.int/dementia
2. Simon, Karen Michele; Freeman, Arthur M.; Epstein, Norman (1986) Depression in the family. New York: Haworth Press. ISBN 0-86656-624-4. [https:// ka.wikipedia](https://ka.wikipedia)
3. დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი. დეპრესია (2018 წ.)
https://test.ncdc.ge/Pages/User/LetterContent.aspx?ID=4a2e1a1b-6823-412e-97d1-9cebc665a53c&utm_source

4. დეპრესია- ყველაზე გავრცელებული ფსიქიკური პრობლემა
Netgazeti.ge (2012,იანვარი 19)
5. Rosella Z-G (2025, Nov). The biological relationship among depression, vitamins B₉, B₁₂, and D, and genetic variants: a systematic review. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41280388/>
6. World Health Organization დემენცია (2025,May 31).
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
7. World Health Organization.Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines ISBN 978-92-4-155054-(2019 p.3).
<https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/8fc586d7-b864-42eb-9274-95462496b328/content>
8. Отчет Ассоциации Альцгеймера. Факты и цифры о болезни Альцгеймера 2021 года . Демент при болезни Альцгеймера (2021) (DOI: 10.1002/alz.12328):
9. ამერიკის შეერთებული შტატების მთავრობის ოფიციალური ვებსაიტი.
www.cdc.gov
10. კორეის ოფიციალური სტატისტიკური უწყების ვებსაიტი. www.kostat.go.kr
11. ESTIMATING THE PREVALENCE OF DEMENTIA IN GEORGIA
VOL 10, NO 1 (2025)
TRANSLATIONAL AND CLINICAL MEDICINE - GEORGIAN MEDICAL JOURNAL
David Gigineishvili, Dimitri Kordzaia, Roman Shakarishvili
<https://tcm.tsu.ge/index.php/TCM-GMJ/issue/view/24>
12. <https://www.worldlifeexpectancy.com/georgia-alzheimers-dementia>
ICD-10 CODES: F01-F03, G30-G31Data Source: WORLD HEALTH ORGANIZATION 2020
13. საქართველოს ალცჰაიმერის ასოციაცია 2026 წელი. <http://alzheimergeorgia.ge/>
14. ამერიკის შეერთებული შტატების მთავრობის ოფიციალური ვებსაიტი
<https://www.alzheimers.gov/alzheimers-dementias/vascular-dementia>
15. ალცჰაიმერის დაავადებათა საერთაშორისო ორგანიზაცია
<https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/>
16. How COVID Might Sow Chaos in the Brain November 10, 2021 SCIAM
<https://www.scientificamerican.com/article/how-covid-might-sow-chaos-in-the-brain>
17. ამერიკის შეერთებული შტატების მთავრობის ოფიციალური ვებსაიტი. (2024 წ 2 ივლისი).<https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-causes-and-risk-factors/what-causes-alzheimers-disease>

18. Lynn, M Bekris (2010 დეკ);23(4):213–227. doi: 10.1177/0891988710383571
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3044597/>
19. Mostafa, C (2011 Feb 24.)Association of G/C (rs638405) Polymorphism in β -secretase Gene with Alzheimer's Disease. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6252032/>
20. ალცჰაიმერის ასოციაცია 2026 წელი. https://www.alz.org/alzheimers-dementia/10_signs
21. Cervellati, C (2021, December) BACE1 role in Alzheimer's disease and other dementias: from the theory to the practice. Neural Regeneration Research 16(12):2407-2408
DOI:10.4103/1673-5374.313041
22. გვასალია ც.(2019,ივნისი) მეხსიერების შეზღუდვა
[HTTPS://INDIGO.COM.GE/ARTICLES/MEXSIEREBIS-SHEBRUNEBA](https://indigo.com.ge/articles/mexsierebis-shebruneba)
23. ტოგონიძე ე.(2018,მარტი)<https://www.allnews.ge/saintereso/159636-alchaimerit-daavadebulta-raodenoba-sakartveloshi-izrdeba-ra-simptomebi-akvs-daavadebas/>
24. დეპრესია - მისი დიაგნოსტიკა და მკურნალობა(14 ივნისი, 2021)
<https://www.vidal.ge/health/depresia-misi-diagnostireba-da-mkurnaloba>
25. S. Brunjadze (2025,7 Sept) Vascular dementia and BACE1 rs638405 genotyping analysis
DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.21.5.2025.1202>

დანართები

(დანართი 1)

ჰაჩინსკის სკალა - ვასკულური დემენციის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების სიზუსტის შესაფასებლად. ჰაჩინსკის (Hachinski Ischaemic Score) იშემიის სკალით შესაძლებელია ალცჰაიმერის დაავადებასა და ვასკულურ დემენციას შორის დიფერენცირება. ვასკულური დემენციის კლინიკური ნიშნები დაზიანების უბანზეა დამოკიდებული და დიდი მრავალფეროვნებით გამოირჩევა.

ვასკულური დემენციის დიაგნოზი ემყარება ჰაჩინსკის იშემიის სკალას. იგი ვასკულური დემენციის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმების სიზუსტის შესაფასებლად გამოიყენება.

თუ ჯამური მაჩვენებელი 7 ქულა ან მეტია, ეს ვასკულურ დემენციაზე მიუთითებს, ხოლო თუ ქულა 4 ან ნაკლებია, ვასკულური დემენციის დიაგნოზი ნაკლებად სავარაუდოა.

სწრაფი დასაწყისი	2
პროგრესირებს ეტაპობრივად	1
ტალღოვანი მიმდინარეობა	2
ნოქტურალური კონფუზია	1
პერსონალობა შედარებით შენახულია	1
დეპრესია	1
სომატური ჩივილები	1
ემოციური ლაბილობა	1
ანამნეზში ჰიპერტენზია	1
ანამნეზში ინსულტი	2
გამოხატულია ათეროსკლეროზის	1

ნიშნები	
გამოხატულია ლოკალური ნევროლოგიური სიმპტომები	2
გამოხატულია ლოკალური ნევროლოგიური ნიშნები	2

ჰაჩინსკის სკალა

(დანართი 2)

მინი-მენტალური ტესტი. პაციენტების ფსიქიკური სტატუსის შემოწმება განხორციელდა მინი-მენტალური ტესტის გამოყენებით, რომლის არსი მდგომარეობს შემდეგში: ქულები: 1 ქულა თითოეულ სწორ პასუხზე. 24-ზე ნაკლები ჯამი მიუთითებს დემენციაზე.

მინი- მენტალური ტესტი

ორიენტაცია	საკითხები
1-5 რა დღეა დღეს?	1. თარიღი 2. წელი 3. თვე 4. კვირის დღე 5. სეზონი
6-10 ეს რაა? ესენი ერთად არ შეიძლება იყოს? შეგიძლიათ მითხრათ, რა ჰქვია იმ ადგილს, სადაც ჩვენ დღეს ვიმყოფებით? - ქვეყანა, მხარე, ქალაქი, შენობა, სართული	6. ქვეყანა 7. მხარე 8. ქალაქი 9. შენობა 10. სართული
რეგისტრაცია	
11-13 მეხსიერების შეფასება. გამოიყენეთ სამი საგანი: ბურთი, დროშა და ხე. ჩამოთვალეთ ისინი ნელა და გარკვევით. პირველი გამოვლება იძლევა შეფასებას (0-3), მაგრამ გააგრძელებით, სანამ პაციენტი არ გაიმეორებს სწორად (მაქს.	11. ბურთი 12. დროშა 13. ხე

ექვსი ცდა) ყურადღება და კალკულაცია	
14-18 დაიწყეთ 100-დან და გამოაკელით 7. შეწყვიტეთ გამოკლება 5 მოქმედების შემდეგ. შეაჯამეთ სწორი პასუხების შესაბამისი ქულები. თუ პირს არ შეუძლია ამ დავალების შესრულება, სთხოვეთ მას, წარმოთქვას სიტყვა შებრუნებით. დათვალეთ სწორად შებრუნებული ბგერების რაოდენობა.	14. “93” 15. “86” 16. “79” 17. “72” 18. “65” 19. სიტყვა შებრუნებული
მეხსიერება	
19-21 “ახლა გაიმეორეთ სამი სიტყვა, რომლის დამახსოვრებაც გთხოვეთ” მეტყველება	20. ბურთი 21. დროშა 22. ხე
22-23 დასახელება: უჩვენეთ საგნები და ჰკითხეთ მათი სახელები: მაჯის საათი, კალამი	23. საათი 24. კალამი
24. გამეორება: გაამეორებინეთ პაციენტს ფრაზა: ‘და თუ, თუ არა, მაგრამ თუ’	25. გამეორება
25-27. სამი კომპონენტის შემცველი ბრძანება: მიეცით პაციენტს ქაღალდის ფურცელი და უთხარი: “აიღეთ ფურცელი მარჯვენა ხელში, გაკეცეთ და დადევით იატაკზე“	26. აიღეთ 27. გაკეცეთ 28. დადევით
28. კითხვა: „დაბეჭდეთ დიდი ასოებით” „დახუჭეთ თვალები” და პაციენტს სთხოვეთ, წაიკითხოს. შეფასება დადებითია, თუ პაციენტი თვალებს დახუჭავს.	29. კითხვა
29. სპონტანური წერა: სთხოვეთ პაციენტს დაწეროს წინადადება ქაღალდის ფურცელზე.	30. გონივრული წინადადება ქვემდებარითა და შემასმენლით
30. კოპირება: „გადახატეთ ეს ფიგურა”. წარმოდგენილი უნდა იყოს ათივე კუთხე და 2 გადაკვეთა	31. ხაზავს მრავალკუთხედებს

ფიგურა:



(დანართი 3)

შემოკლებული მენტალური ტესტი. ამ ტესტით პაციენტების ფსიქიკური სტატუსის შემოწმება ხდება. იგი გულისხმობს შემდეგი კომპონენტების შეფასებას: გარეგნობა, ქცევა და მანერები, მეტყველება, ხასიათი, აზროვნება, გაგება (შეცნობის უნარი).

ყოველ სწორ შეკითხვას ენიჭება თითო ქულა. ექვსი ან ნაკლები მაჩვენებელი მიუთითებს დემენციაზე.

1. ასაკი
2. დრო (არ არის აუცილებელი წუთების სიზუსტით; სწორად ითვლება უახლოესი საათის დასახელებაც)
3. მისამართი, რომლის გამეორებასაც პაციენტს ტესტის ბოლოს სთხოვთ
4. წელი
5. კლინიკის დასახელება, სადაც პაციენტი ამჟამად იმყოფება
6. ცნობს თუ არა 2 პიროვნებას (მაგ. ექიმს, ექთანს)
7. დაბადების თარიღი
8. პირველი მსოფლიო ომის დასაწყისი
9. ვინ არის ქვეყნის ამჟამინდელი მმართველი
10. დაითვალოს უკუსვლით 20-დან 1-მდე (ამ გზით ხდება ყურადღების ტესტირებაც)

ტესტი: „სამი პუნქტის გამეორება“

.....

1. მიზანი: მოწმდება ხანმოკლე მეხსიერება;
2. შესრულების ტექნიკა: სთხოვთ პაციენტს ყურადღებით მოგისმინოთ, როდესაც თქვენ სამ საგანს დაასახელებთ, რადგან მოგვიანებით (დაახლოებით 1 წუთში) მან უნდა გაიმეოროს ეს სახელები. ამ განმარტების შემდეგ დაასახელეთ სამი ობიექტი (მაგ. ბურთი, დროშა, ხე);
3. ტესტის შედეგების ინტერპრეტაცია: თუკი პაციენტი სამივე საგნის დასახელებას უშეცდომოდ გაიმეორებს, დემენცია ნაკლებად სავარაუდოა. ერთი ან ორი შეცდომის

შემთხვევაში დემენციის არსებობის ალბათობა იზრდება და შემდგომი შესწავლის მიზნით რეკომენდებულია მინი-მენტალური ტესტის ჩატარება.

ტესტი: "ცხოველების დასახელება"

-
1. მიზანი: მოწმდება მეტყველების მანერა და სემანტიკური მეხსიერება
 2. შესრულების ტექნიკა: სთხოვეთ პაციენტს ერთი წუთის მანძილზე დაასახელოს იმდენი ცხოველი, რამდენსაც ამ დროში მოახერხებს.
 3. ტესტის შედეგების ინტერპრეტაცია: პაციენტებში ალცჰაიმერის დაავადებით (ვერ გავიგე) ტესტის შედეგი: ჩვეულებრივ, ასე გამოიყურება "ძალი, კატა, ძროხა (ხანგრძლივი პაუზა) ძალი. . . „ამის შემდეგ პაციენტს ყურადღება სხვა საგანზე გადააქვს და კარგავს ფოკუსს. დემენციის არარსებობისას ხანდაზმულ ადამიანს, საშუალოდ, წუთში 18 სხვადასხვა ცხოველის დასახელება შეუძლია.

12-ზე ნაკლები შედეგი პათოლოგიის მაჩვენებელია და მინი-მენტალური ტესტის

23-ზე ნაკლებ მაჩვენებელს შეესაბამება. ამ ტესტის შედეგზე მნიშვნელოვან ზეგავლენას ახდენს პაციენტის ასაკი და განათლების დონე, მაგრამ 18-დან 12-მდე ზღვარი აბსოლუტურად მისაღებია პათოლოგიური და ნორმალური მდგომარეობის გასამიჯნად.

ტესტი: „საათის ტესტი“

-
1. მიზანი: საფეთქლის წილის არადომინანტური ფუნქციების შეფასება, რაც ალცჰაიმერის დაავადების ადრეულ სტადიებზე მნიშვნელოვნად შემცირებულია.
 2. შესრულების ტექნიკა: თეთრ ქაღალდზე შემოხაზეთ, დაახლოებით, 2 სმ დიამეტრის წრე. შემდეგ სთხოვეთ პაციენტს, საათის ციფერბლატის მსგავსად, წრეში განათავსოს ციფრები 1-დან 12-მდე.
 3. ტესტის შედეგების ინტერპრეტაცია: დემენციური პაციენტები ვერ ახერხებენ ციფრების თანმიმდევრულ და სიმეტრიულ განლაგებას. ისინი ციფრებს უპირატესად მარჯვენა ნახევარში ათავსებენ. ტესტის შედეგების შეფასებისათვის საჭიროა წრე გაიყოს ოთხ სექტორად. საუკეთესო შემთხვევაში თითოეული სექტორი სამ ციფრს უნდა მოიცავდეს (12-დან 2-მდე), 3-დან 5-მდე და ა.შ). პირველ სამ სექტორში პაციენტის მიერ ციფრების განთავსების მიხედვით მან შეიძლება მიიღოს 0 ქულა (რაც ნორმას ასახავს) ან 1 ქულა (ნორმიდან გადახრის მაჩვენებელია). მეოთხე სექტორი (9-

11), რომელიც დემენციის ყველაზე მგრძნობიარე ინდიკატორია, ფასდება ან 0-~ ნორმის, ან 4 ქულით-პათოლოგიის შემთხვევაში. ქულათა მაქსიმალური რაოდენობა 7-ია. თუკი ტესტის შედეგი უტოლდება ან აღემატება ოთხს, მაღალია დემენციის არსებობის ალბათობა. ხშირად დიაგნოსტიკური ღირებულება აქვს მხოლოდ მეოთხე სექტორის მონაცემებს.

4. ტესტის დიაგნოსტიკური ღირებულება დემენციის დიაგნოსტიკისას: მგრძნობელობა - 87%; სპეციფიკურობა -82%, თუმცა ტესტი არ იძლევა დემენციის სიმძიმის დადგენის საშუალებას.

(დანართი 4)

დეპრესიის დადგენა BECK-ის დეპრესიის სკალის გამოყენებით.

სახელი, გვარი, სქესი, ასაკი -----

გამოკვლევის თარიღი -----

ინსტრუქცია: მოცემული მეთოდის გამოყენებისას ქვემოთ წარმოდგენილია გამონათქვამთა ჯგუფები. გთხოვთ დაკვირვებით წაიკითხოთ თითოეული ჯგუფი და მოძებნოთ ის გამონათქვამი, რომელიც ყველაზე უკეთ აღწერს, თუ როგორ გრძნობდით თავს უკანასკნელი 7 დღის განმავლობაში დღევანდელი დღის ჩათვლით. შემოხაზეთ აღნიშნული გამონათქვამის ციფრი. თუ ერთ ჯგუფში ორი ან

მეტი გამონათქვამი შეესაბამება, შეგიძლიათ რამდენიმე გამონათქვამი შემოხაზოთ. ყველა შემთხვევაში ყურადღებით წაიკითხეთ თითოეული ჯგუფი, ნუ გამოტოვებთ ნურც ერთ მათგანს. თუ რაიმე შეკითხვა დაგებადებათ, მიმართეთ ინსტრუქტორს.

ქულები: თითოეულ სწორ პასუხზე ერთი ქულა.

9 ქულა - ნორმა;

15 ქულა - საშუალო;

21 ქულა - მძიმე ფორმა;

1. მე არა ვარ სევდიანი,

1. მე სევდიანი ვარ

“2.მე მუდამ სევდიანი ვარ და არ შემწევს უნარი, მოვიშორო ეს განცდა

3. მე იმდენად სევდიანი და უბედური ვარ, რომ აღარ შემიძლია ამის ატანა.
2. მე, ჩვეულებრივ, უიმედოდ არ ვუყურებ ჩემს მომავალს
 1. მე უიმედობას განვიცდი ჩემი მომავლის გამო
 2. მე ვგრძნობ, რომ მომავალში არაფერი მაქვს საიმედო
 3. მე ვგრძნობ, რომ მომავალი სრულიად უიმედოა და ამას არაფერი გამოსწორებს.
3. მე არ ვთვლი თავს უიღბლო ადამიანად
 1. მე ვგრძნობ, რომ სხვა ადამიანებთან შედარებით ნაკლებად მწყალობს ბედი
 2. როდესაც გადავხედავ ჩემი ცხოვრების გზას, ბევრ შეცდომას ვხედავ
 - “3. მე ვგრძნობ, რომ უიღბლო ადამიანი ვარ.
4. მე ისეთივე სიამოვნებას ვღებულობ გარემოდან, როგორც ადრე
 1. ცხოვრებისაგან ისეთივე სიამოვნებას ვღებულობ, როგორც ადრე
 2. მე საერთოდ ვეღარ ვიღებ სიამოვნებას გარემოდან
 3. ყველაფრით უკმაყოფილო ვარ, ყველაფერი მალე მბეზრდება.
5. მე არ მაქვს თვითდანაშაულის განცდა
 1. მე მაქვს გაზრდილი თვითდანაშაულის განცდა
 2. მე თითქმის ყოველთვის მაწუხებს თვითდანაშაულის განცდა
 3. მე მუდმივად მაქვს თვითდანაშაულის განცდა.
6. მე არ მაწუხებს განცდა, რომ დავისჯები
 1. მე ვფიქრობ, რომ შეიძლება დავისაჯო
 2. მე სასჯელს ველოდები
 3. მე აუცილებლად დავისჯები
7. მე არა ვარ უკმაყოფილო საკუთარი თავით
 1. მე გული გამიტყდა საკუთარ თავზე
 2. მე ჩემი თავი აუტანელი მეჩვენება
 3. მე მეზიზღება ჩემი თავი.
8. მე ჩემი თავი სხვებზე ნაკლებ ადამიანად არ მიმაჩნია
 1. მე შეცდომების გამო ჩემს თავს ხშირად ვაკრიტიკებ
 2. მე მუდმივად ვსაყვედურობ ჩემს თავს მრავალი ნაკლის გამო

3. მე საკუთარ თავს უსუსურ ადამიანად მივიჩნევ.
9. მე არ მაქვს აზრები თვითმკვლელობის შესახებ
 1. მე მიჩნდება აზრები თვითმკვლელობის შესახებ, მაგრამ არა ვარ მათ აყოლილი
 2. მე თავის მოკვლა მინდა
 3. მე თავს მოვიკლავ, თუ ამის შესაძლებლობა მექნა.
10. მე ჩვეულებრივზე მეტს არ ვტირი
 1. ამჟამად გაცილებით მეტს ვტირი, ვიდრე საერთოდ მჩვევია
 2. მე ახლა სულ ვტირივარ
 3. ადრე ვეძებდი საშუალებას, იმდენი მეტირა, რამდენიც მინდოდა, ახლა კი ტირილის უნარიც კი დავკარგე.
11. მე არა ვარ გაღიზიანებული ჩვეულებრივზე მეტად
 1. გაცილებით ადვილად ვღიზიანდები, უფრო ადვილად ვგრძნობ თავს შეურაცხყოფილად, ვიდრე ჩვეულებრივ.
 2. მთელი დროის განმავლობაში სულ გაღიზიანებული ვარ
 3. სულ აღარ მაღიზიანებს ის ამბები, რაც ადრე მაღიზიანებდა.
12. სხვა ადამიანების მიმართ ინტერესი დაკარგული არ მაქვს,
 1. ადრინდელთან შედარებით სხვა ადამიანები ახლა ნაკლებად მაინტერესებს
 2. სხვა ადამიანების მიმართ ინტერესი უმეტესად დაკარგული მაქვს
 3. აბსოლუტურად დავკარგე ყოველგვარი ინტერესი ადამიანების მიმართ.
13. მე, ჩვეულებისამებრ, ადვილად ვიღებ გადაწყვეტილებებს,
 1. მე ხშირად თავს ვარიდებ რაიმე გადაწყვეტილების მიღებას
 2. მე ძალიან მიჭირს გადაწყვეტილების მიღება
 3. მე საერთოდ ვერ ვიღებ ვერანაირ გადაწყვეტილებას.
14. მე არა მაქვს იმის განცდა, რომ ადრინდელზე უარესად გამოვიყურები,
 1. მე განვიცდი იმას, რომ მობეზრებული და დაუძლურებულად გამოვიყურები
 2. მე ვგრძნობ, რომ ჩემი გარეგნობის შეცვლამ შეუხედავი გამხადა
 3. მე მძულს ჩემი გარეგნობა.
15. მე ისეთივე შრომის უნარი მაქვს, როგორც ადრე,

1. მე ზოგჯერ თავს ძალას ვატან სამუშაოს შესასრულებლად
 2. მე მუდმივად ვატან თავს ძალას სამუშაოს შესასრულებლად
 3. მე საერთოდ ვერ ვმუშაობ.
16. მე ისევე კარგად მძინავს, როგორც ადრე,
1. მე ისე კარგად აღარ მძინავს, როგორც ადრე,
 2. მე ჩვეულებრივზე 1- საათით ადრე ვიღვიძებ,
 3. მე ჩვეულებრივზე რამდენიმე საათით ადრე ვიღვიძებ.
17. მე არ ვიღლები ადრინდელზე მეტად,
1. მე ადრინდელთან შედარებით უფრო ადვილად ვიღლები,
 2. ყველაფერი მღლის,
 3. მე ისეთი დაქანცული ვარ, რომ არაფრის გაკეთება არ შემიძლია.
19. ჩვეულებრივ, ცუდი მადა მაქვს,
1. ისეთი კარგი მადა არ მაქვს, როგორც ადრე,
 2. ახლა მადა გაცილებით უარესი მაქვს, ვიდრე ადრე მქონდა
 3. საერთოდ არა მაქვს მადა.
20. წონაში ბოლო დროს მნიშვნელოვნად არ დამიკლია,
1. წონაში დავიკელი 2,5 კგ-ზე მეტი,
 2. წონაში დავიკელი 5 კგ-ზე მეტი,
 3. წონაში დავიკელი 7,5 კგ-ზე მეტი.
21. ჩემი ჯანმრთელობა არ მაწუხებს ჩვეულებრივზე მეტად
1. მე მაწუხებს ჯანმრთელობის ისეთი პრობლემები, როგორიცაა თავის ტკივილი, ყაბზობა, ფაღარათი,
 2. იმდენად მაწუხებს საკუთარი ჯანმრთელობა, რომ მიჭირს სხვა რამეზე ფიქრი,
 3. იმდენად ვარ ფიზიკური ჯანმრთელობის პრობლემებში ჩაძირული, რომ სხვა რამეზე ფიქრი არ შემიძლია.
22. ბოლო დროს არ შემინიშნავს რაიმე ცვლილებები ჩემს სექსუალურ მოთხოვნილებებში,
1. ადრინდელთან შედარებით სექსით შედარებით ნაკლებად ვარდაინტერესებული,
 2. გაცილებით ნაკლებად ვარ დაინტერესებული სექსით,

3. სექსის მიმართ ინტერესი სრულიად დავკარგე.

დანართი 5

ინფორმირებული თანხმობის ფორმა კვლევაში მონაწილე პირთათვის

კოგნიტური ფუნქციების კლინიკო-პათოლოგიური მახასიათებლების თავისებურებებისა და გენეტიკური პოლიმორფიზმის შესწავლა აჭარის სხვადასხვა ასაკის მოსახლეობაში

ეს დოკუმენტი შედგენილია საერთაშორისო ეთიკური სტანდარტების, ასევე “Good Clinical Practice” კვლევის ხარისხის და ჰელსინკის დეკლარაციის მიერ შემუშავებული პაციენტების უფლებების პრინციპების მიხედვით და დამტკიცებულია მსოფლიო მედიცინის ასოციაციის მიერ.

_____ / ____ / _____
გვარი, სახელი, პაციენტის პატრონი დაბადების თარიღი ამ დოკუმენტზე ხელის

მოწერისას ვადასტურებ, რომ თანახმა ვარ მონაწილეობა მივიღო

სამეცნიერო კვლევაში და გამოყენებულ იქნას ჩემი ბიოლოგიური სითხეები (სისხლი, ოპერაციული მასალა), ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევების შედეგები და სხვა ინფორმაცია მკურნალობის პერიოდში.

მე ამიხსნეს, რომ კვლევის დროს ჩატარებული პროცედურები არის რუტინული და ტაქტიკა, მოცულობა და მკურნალობის ხარისხი არ იცვლება დროის განმავლობაში.

ამ დოკუმენტზე ხელის მოწერისას ვაცხადებ თანხმობას ჩემი სამედიცინო ინფორმაციის გამოყენებაზე, კონფიდენციალობის დაცვით.

მე ვადასტურებ, რომ ინფორმირებული თანხმობის ფორმა მოცემულ იქნა ნებაყოფლობით და მივიღე საკმარისი ინფორმაცია სამეცნიერო კვლევის შესახებ.

მე ვაცნობიერებ, რომ სამეცნიერო კვლევაში მონაწილეობაზე თანხმობის ან არ თანხმობის

შემთხვევაში, პირადი მოგება, დამატებითი რისკები, დაზიანება, ხარჯები, დისკომფორტი არ მექნება, თანხმობა /არ თანხმობა მკურნალობაზე არ მოახდენს გავლენას და არ მექნება დამატებითი პასუხისმგებლობა კვლევის მიმდინარეობისას.

მე ამიხსნეს, რომ ინფორმირებული თანხმობა შესაძლებელია გაუქმდეს ნებისმიერ დროს და ასევე, შესაძლებელია კვლევაში მონაწილეობაზე უარის განცხადება მიზეზების ახსნის გარეშე.

მე მივიღე სრული ინფორმაცია სამეცნიერო კვლევის შესახებ და გადმომიცეს ინფორმირებული

თანხმობის ხელმოწერილი ასლი.

პაციენტის ხელმოწერა _____ / ____ / 202____ :

_____ ხელმოწერა თარიღი

თუ პაციენტს არ შეუძლია ხელმოწერა, მისი ახლობლის, ლეგალური წარმომადგენლის ხელმოწერა

_____ / ____ /

_____ გვარი, სახელი, თარიღი ხელმოწერა _____ / ____ /

202____ : _____ ექიმი, რომელთანაც მოხდა გასაუბრება :

_____ გვარი, სახელი

ხელმოწერა

_____ / ____ / 202____ :

თარიღი

დანართი 6

დნმ გამოყოფის პროტოკოლი

სისხლის თითოეულ ნიმუშს - 400 მკლ-ს ვუმატებდი 100 მკლ ლიზის ბუფერებს. ვათავსებდი სანჯღრევზე 4 - 6 წთ-ის განმავლობაში ჰომოგენური მასის მიღებამდე. შემდეგ ხდებოდა მისი დაყოვნება ოთახის ტემპერატურაზე 5-10 წთ განმავლობაში. ამის შემდეგ ნიმუშები გადამქონდა ახალ ნიტრილის მემბრანიან სინჯარაში და ვაცენტრიფუგირებდი 1 წთ-ის განმავლობაში 10 000 ბრუნზე. ახალ ნიტრილის მემბრანიან სინჯარაში ვუმატებდი 200 მკლ რეცხვის ბუფერს. ვაცენტრიფუგირებდი 1 წთ-ის განმავლობაში 10 000 ბრუნზე. ისევ ვუმატებდი რეცხვის ბუფერს 500 მკლ-ის ოდენობით და ისევ ვათავსებდი ცენტრიფუგაში 10 000 ბრუნზე ერთი წუთის განმავლობაში.

ყოველივე ამის შემდეგ ნიმუშები გადამქონდა ახალ სინჯარაში (დარჩენილ სითხეს ვღვრიდი), ვუმატებდი 50 მკლ ელუციის ბუფერს და 2-5 წთ-ის განმავლობაში ვათავსებდი ცენტრიფუგაში ყველაზე მაღალ ბრუნზე 30 წამის განმავლობაში. ინკუბაციის პერიოდისათვის ვაყოვნებდი ოთახის ტემპერატურაზე.