

연구 논문

고압산소요법은 텔로미어 길이를 늘리고 분리된 혈액 세포의 면역노화를 감소시킵니다. 전향적 연구

야핏 하치모1,* , 아미르 하다니2,3,4,* , 람지아 아부 하메드1 , 말카 다니엘-코토프스키2 , Merav Catalogna2 , 그레고리 피수레프2 , 에레즈 랑2 , 니르 폴락2 , 케렌 도에냐스2 , 모니 프리드먼2 , 요나탄 제멜 2 , 아이르 베코르2 , 샤이 에프라티1,2,3,5

1이스라엘 Zerifin Shamir Medical Center 연구 개발 부서

²Sagol 고압의학 및 연구 센터, Shamir (Assaf-Harofeh) 의료 센터, Zerifin, 이스라엘

³이스라엘 텔아비브 텔아비브 대학교 새클러 의과대학

4Bar Ilan University, 라마트간, 이스라엘

⁵이스라엘 텔아비브 텔아비브 대학교 사골 신경과학대학

*동등 기여

대응: Amir Hadanny, Shai Efrati; 이메일: hadannya@shamir.gov.il; efratishai@outlook.com, <https://orcid.org/0000-0001-5523-999X>

키워드: 텔로미어, 노화, 노화, 고압산소, 길이 접수일: 2020년 9월 3일 접수일: 2020년 10월 22일

게시일: 2020년 11월 18일

저작권: © 2020 Yafit 외. 이 글은 [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/)의 조건에 따라 배포되는 오픈 액세스 글입니다. (CC BY 3.0)은 원본 [작성자와 출처를 명시하는 경우 모든 매체에서 무제한 사용](#), 배포 및 복제를 허용합니다.

추상적인

서론: 노화는 생리적 능력의 점진적인 상실을 특징으로 합니다. 세포 수준에서 두 가지 핵심 노화 과정의 특징에는 텔로미어 길이(TL) 단축과 세포 노화가 포함됩니다. 반복된 특정 고압 산소 요법(HBOT) 프로토콜을 사용하는 간헐적인 고산소 노출은 다음을 유발할 수 있습니다. 저산소증 중에 일반적으로 발생하는 재생 효과. 현재 연구의 목적은 다음과 같은지를 평가하는 것이었습니다. HBOT는 정상적인 비병리학 노화 성인 집단에서 TL 및 노화 세포 농도에 영향을 미칩니다. 방법: 64세 이상, 35명의 건강하고 독립적으로 생활하는 성인을 대상으로 매일 60정을 제공받았습니다. HBOT 노출. 전혈 샘플은 기준 시점, 30번째 및 60번째 세션, 1~2주 동안 수집되었습니다. 마지막 HBOT 세션 이후. 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 텔로미어 길이 및 노화 평가되었다.

결과: T 헬퍼, T 세포 독성, 자연 살해 세포 및 B 세포의 텔로미어 길이가 20% 이상 크게 증가했습니다.

HBOT를 따릅니다. 가장 두드러진 변화는 30번째 세션, 60번째 세션 에서 증가한 B 세포에서 나타났습니다.

세션 및 포스트 HBOT는 $25.68\% \pm 40.42 (p=0.007)$, $29.39\% \pm 23.39 (p=0.0001)$ 및 $37.63\% \pm 52.73 (p=0.007)$, 각기.

노화 T 헬퍼의 수는 HBOT 이후 $-37.30\% \pm 33.04$ 만큼 유의하게 감소했습니다($P<0.0001$).

T-세포독성 노화 세포 비율은 HBOT 이후 $-10.96\% \pm 12.59 (p=0.0004)$ 까지 크게 감소했습니다.

결론적으로, 연구는 HBOT가 다음을 포함하여 상당한 세놀리틱 효과를 유발할 수 있음을 나타냅니다.

노화 인구에서 텔로미어 길이와 노화 세포의 제거가 증가합니다.

소개

노화는 생리학적 완전성의 점진적인 상실로 특징지어질 수 있으며, 이로 인해 기능이 손상되고 질병 및 사망에 대한 취약성이 초래됩니다. 이 생물학적

악화는 암, 심혈관 질환, 당뇨병, 알츠하이머병의 주요 위험 요인으로 간주됩니다. 세포 수준에서 노화 과정의 두 가지 주요 특징은 텔로미어 길이 단축과 세포 노화입니다[1].

텔로미어는 게놈 안정성을 유지하는 염색체 끝에 위치한 직렬 뉴클레오타이드 반복입니다. 텔로미어는 자연 DNA 가닥의 끝 부분을 완전히 복제할 수 없기 때문에 복제(유사분열) 중에 짧아집니다[2]. 4~15킬로베이스 사이로 측정되는 텔로미어 길이(TL)는 매년 ~20~40베이스 씩 점차 단축되며 다양한 질병, 낮은 신체적 성능 및 뇌의 피질 얇아짐과 관련이 있습니다 [3-5]. TL이 임계 길이에 도달하면 세포는 복제할 수 없으며 노화 또는 프로그램된 세포 사멸로 진행될 수 있습니다[6]. Goglinet al. TL이 더 짧은 성인의 사망률이 증가한다는 것을 입증했습니다 [7]. 단축된 TL은 직접적인 유전적 특성일 수 있지만 스트레스, 신체 지구력 활동 부족, 과도한 체질량 지수, 흡연, 만성 염증, 비타민 결핍 및 산화 스트레스를 비롯한 여러 환경 요인도 TL 단축과 관련되어 있습니다[2, 8, 9].

세포 노화는 텔로미어 단축[10]뿐만 아니라 비텔로미어 DNA 손상과 같은 TL과 무관한 기타 노화 관련 자극으로 인해 발생할 수 있는 세포 주기의 정지입니다[1]. 노화의 주요 목적은 면역체계를 통해 손상된 세포의 제거를 촉발하여 손상된 세포의 증식을 방지하는 것입니다. 노화에 따른 노화 세포의 축적은 이들 세포의 생성 증가 및/또는 제거율의 감소를 반영하며, 이는 결국 손상을 악화시키고 노화에 기여합니다[1].

점점 더 많은 연구에서 텔로미어 단축 속도를 줄일 수 있는 여러 약리학적 제제가 발견되었습니다[11, 12]. 지구력 훈련, 세포 대사 및 산화 스트레스를 목표로 하는 다이어트 및 보충제를 포함한 여러 생활 방식 중재는 TL3에 상대적으로 작은 효과(2-5%)를 보고했습니다. [2, 8, 9].

고압산소치료(HBOT)는 1절대기압(ATA)보다 높은 환경압에서 100% 산소를 활용해 신체 조직에 용해되는 산소량을 증가시키는 치료법이다. 특정 HBOT 프로토콜을 사용하는 반복적인 간헐적 고산소 노출은 고산소 환경에서 저산소 상태 동안 일반적으로 발생하는 생리적 효과, 즉 고산소-저산소 역설을 유도할 수 있습니다[13-16]. 또한 HBOT이 뇌 혈류의 국소적 변화와 관련된 메커니즘을 통해 건강한 노인의 인지 향상을 유도할 수 있다는 것이 최근 입증되었습니다[17]. 세포 수준에서 HBOT는 저산소증 유도 인자(HIF), 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 및 시르투인(SIRT)의 발현, 줄기 세포 증식, 미토콘드리아 생물 발생, 혈관 신생 및 신경 발생을 유도할 수 있음이 입증되었습니다[18]. 그러나 현재까지 어떤 연구도 이루어지지 않았다

TL 및 노화 세포 축적에 대한 HBOT의 효과를 조사했습니다.

현재 연구의 목적은 HBOT가 노인 성인의 TL 및 노화 유사 T 세포 집단에 영향을 미치는지 여부를 평가하는 것이었습니다.

결과

35명의 개인이 HBOT에 배정되었습니다. 5명의 환자는 기본 평가를 완료하지 않아 제외되었습니다. 기본 평가를 완료한 30명의 환자 모두 중재를 완료했습니다. 혈액 샘플의 품질이 낮기 때문에(낮은 세포 수 또는 기술자 오류) 4명의 환자는 텔로미어 분석에서 제외되었고 10명의 환자는 노화 세포 분석에서 제외되었습니다(그림 1). 환자 제외 후 코호트의 기본 특성 및 비교는 표 1에 제공됩니다. 세 그룹 간에는 유의미한 차이가 없었습니다(표 1).

텔로미어 길이

기준선과 비교하여 T-helper 텔로미어 길이는 30번째 세션과 HBOT 이후에 21.70 ± 40.05 ($p=0.042$), $23.69\% \pm 39.54$ 만큼 크게 증가했습니다.

($p=0.012$) 및 29.30 ± 38.51 ($p=0.005$)입니다(그림 2). 그러나 반복 측정 분석에서는 유의미하지 않은 경향을 보여줍니다($F=4.663$, $p=0.06$, 표 2 및

그림 2).

기준선과 비교하여 B 세포의 텔로미어 길이는 30번째 세션, 60번째 세션 및 HBOT 이후에 $25.68\% \pm 40.42$ ($p=0.007$), $29.39\% \pm 23.39$ ($p=0.0001$) 및 $37.63\% \pm 52.73$ ($p=$) 크게 증가했습니다. 0.007, 각각 (그림 2). 반복 측정 분석은 유의미한 그룹 내 효과를 보여줍니다($F=0.390$, $p=0.017$, 표 2 및 그림 2).

기준선과 비교하여, 자연 살해 세포의 텔로미어 길이는 30번째 세션에서 유의하게 증가했고 ($p=0.045$), 60번째 세션에서는 $20.56\% \pm 33.35$ ($p=0.013$)만큼 증가했습니다. HBOT 이후, 텔로미어 길이는 HBOT 이후 $22.16\% \pm 44.81$ 증가했습니다($p=0.06$, 표 2 및 그림 2). 반복 측정 분석 결과, 30회 세션 이후에는 추가적인 유의미한 효과가 없는 것으로 나타났습니다 ($F=0.812$, $p=0.391$).

기준선과 비교하여, 세포독성 T 세포는 30번째 세션에서 $18.29\% \pm 45.62$ ($p=0.11$)만큼 유의미하지 않게 증가한 다음, 60번째 세션에서 $24.13\% \pm 40.88$ ($p=0.0019$), 19.59% 로 유의하게 증가했습니다. HBOT 이후 $\% \pm 33.98$ ($p=0.023$). 반복 측정 분석에 따르면 30회 세션 이후에는 추가적인 유의미한 효과가 없었습니다 ($F=1.159$, $p=0.310$, 표 2 및 그림 2).

노화세포

노화 T-헬퍼의 수는 30 회기와 60 회기에 각각 $-19.66\% \pm 80.03(p=0.09)$, $-11.67\% \pm 94.30(p=0.20)$ 만큼 유의하지 않은 감소를 보였다. 그러나 HBOT 이후 노화 T 도우미의 수가 $-37.30\% \pm 33.04$ 만큼 크게 감소했습니다($P<0.0001$, 그림 3). 반복측정분석에서는 30일 이후에도 유의미한 지속효과를 나타냄

그룹 내 효과가 있는 세션($F=8.547$, $p=0.01$, 표 2 및 그림 3).

T-세포독성 노화세포 비율은 30일 에 $-12.21\% \pm 8.74(P<0.0001)$ 로 유의하게 감소했습니다. HBOT 세션, 60번째 HBOT 세션(0.002)에서 $-9.81\% \pm 9.50$, HBOT 이후 $-10.96\% \pm 12.59(p=0.0004)$ (표 2 및 그림 3). 반복 측정 분석에서는 30일 이후에도 유의미한 지속 효과를 나타냄

그룹 내 효과가 있는 세션($F=6.916$, $p=0.018$, 표 2).

HIF-1알파

HIF-1alpha 수준은 60번째 세션 에서 10.54 ± 3.39 에서 19.71 ± 3.39 로 증가했으며 ($p=0.006$), 2주 후 HBOT 수준인 16.81 ± 7.65 는 기준선과 크게 다르지 않았습니다($p=0.16$).

논의

이 연구에서는 인간 최초로 매일 HBOT 세션을 반복하면 PBMC가 증가할 수 있다는 사실이 밝혀졌습니다.

인구 노령화에서는 텔로미어 길이가 20% 이상 증가하며, B 세포가 가장 눈에 띄는 변화를 보입니다. 또한, HBOT는 노화 세포의 수를 10-37% 감소시켰으며, T 보조 노화 세포가 가장 큰 영향을 받았습니다.

텔로미어 길이와 생활 방식 변화 사이에는 상당한 수의 연관성이 관찰되었습니다. 이로 인해식이요법, 보충제(오메가-3, 호두 등), 신체 활동, 스트레스 관리 및 사회적 지원을 포함하는 여러 가지 중재 연구가 이루어졌습니다. 호두가 풍부한 식단을 사용하여 인지적으로 건강한 노인을 대상으로 실시한 2년간의 실험에서는 대조 집단과 비교할 때 텔로미어 길이를 보존하는 경향이 미미한 것으로 나타났습니다[19]. 노인을 대상으로 12주 동안 저주파 폭발형 저항 훈련의 효과를 평가한 또 다른 연구에서는 텔로미어 길이가 개입군에서 큰 증가 없이 더 잘 보존된 것으로 나타났습니다[20]. 최근 연구에 따르면 6개월간 유산소 지구력 훈련이나 고강도 인터벌 트레이닝을 실시한 결과 텔로미어 길이가 최대 5% 증가한 것으로 나타났습니다[21].

추가적인 체중 감량, 요가 및 스트레스 관리 기술은 텔로미어 길이의 상당한 변화를 보여주지 못했습니다[22-25]. 그러나 이들 연구의 대부분은 항산화 활성과 텔로머라제 활성 사이에 유의미한 상관관계를 보여주었습니다[22-25].

많은 유전적, 환경적 요인이 텔로미어 단축과 관련되어 있지만 가장 일반적으로 제안되는 메커니즘은 산화 스트레스입니다. 산화 스트레스는 생산 간의 불균형으로 인해 발생할 수 있습니다.

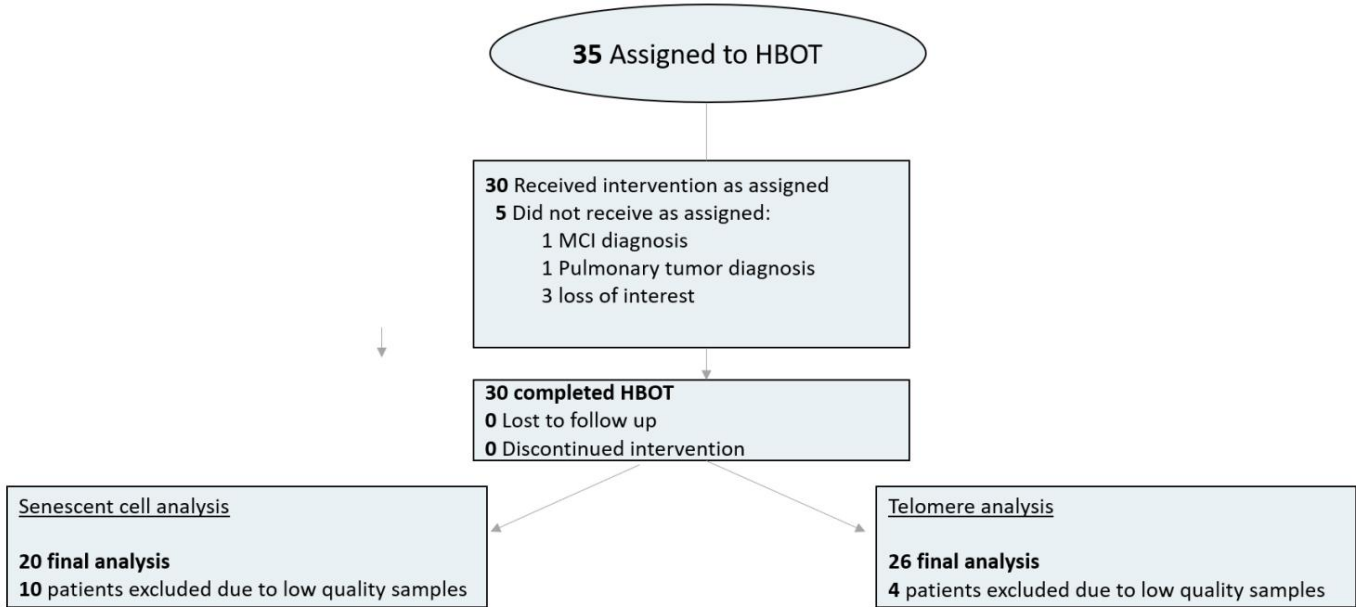


그림 1. 환자 흐름도.

표 1. 기본 특성.

	HBOT	텔로미어 분석 25 (83.3%)	노화분석 20 (66.6%)	P-값
N	30			
나이(세)	68.41±13.2	67.56±14.35	66.70±16.00	0.917
BMI	26.77±3.20	26.89±3.34	27.14±3.81	0.946
남성	16 (53.3%)	13 (52.0%)	10 (50.0%)	0.987
안	14 (47.7%)	12 (48.0%)	10 (50.0%)	0.987
완전한 혈구 수				
헤모글로빈	6.33±1.25	6.57±1.15	6.58±1.29	0.707
백혈구	14.02±1.40	13.92±1.35	13.97±1.49	0.969
%PBMC	39.96±6.75	39.25±6.64	38.59±6.63	0.774
혈소판	239.87±1.39	244.08±43.0	254.05±41.4	0.559
만성질환				
심방세동	4 (13.3%) 4	4 (16.0%) 4	2 (10.0%) 3	0.841
갑상선 기능 저하증	(13.3%) 4	(16.0%) 4	(15.8%) 3	0.956
폐쇄성 수면 무호흡증	(13.3%)	(16.0%)	(15.0%)	0.961
천식	1 (3.3%)	1 (4.0%)	0	0.680
BPH	7 (23.3%) 3	5 (20.0%) 2	6 (30.0%) 2	0.733
GERD	(10%) 5	(8.0%) 5	(10.0%) 4	0.961
골다공증	(16.7%) 1	(20.0%)	(20.0%) 1	0.936
류마티스 관절염	(3.3%)	0	(5.0%)	0.561
골관절염	7 (23.3%) 3	4 (16.0%) 3	5 (25.0%) 2	0.755
진성 당뇨병	(10%) 7	(12.0%) 5	(10.0%) 5	0.966
고혈압	(23.3%) 16	(20.0%) 14	(25.0%) 12	0.918
이상지질혈증	(53.3%) 2	(56.0%) 1	(60.0%) 2	0.897
허혈성 심장 질환	(6.7%)	(4.0%)	(10.0%)	0.725
흡연의 역사	10 (33.3%)	8 (32.0%)	7 (35.0%)	0.978
만성 약물				
안티어그리게이션	8 (26.7%) 6	6 (24.0%) 6	5 (25.0%) 6	0.974
ACE 억제제/ARB 차단제	(20%) 5	(24.0%) 5	(30.0%) 3	0.720
베타 차단제	(16.7%)	(20.0%)	(15.0%)	0.901
칼슘 차단제	3(10%)	3 (12.0%) 5	2 (10.0%) 6	0.966
알파 차단제	7(23.3%)	(20.0%) 1	(30.0%) 1	0.733
이노제	2(6.7%)	(4.0%) 9	(5.0%) 7	0.906
스타틴	10(33.3%)	(36.0%) 1	(35.0%) 1	0.978
경구 혈당강하제	1(3.3%)	(4.0%)	(5.0%)	0.958
비스포스포네이트	1(3.3%)	1(4.0%)	1(5.0%)	0.958
양성자 펌프 억제제	3(10%)	3(12.0%)	3(15.0%)	0.726
호르몬	3(10%)	3(12.0%)	2(10.0%)	0.966
벤조디아제핀	3(10%)	2(8.0%)	1(5.0%)	0.816
SSRI	5(16.7%)	5(20.0%)	3(15.0%)	0.990

활성 산소종(ROS) 및 세포 제거제.
텔로미어는 산화성 DNA 손상에 매우 민감하여 텔로미어 단축 및 기능 장애를 유발할 수 있습니다. 산소와의 연관성

및/또는 산화 스트레스와 텔로미어 길이는 지난 수십 년 동안 논의되어 왔습니다. 인간 세포 배양 연구에서는 가벼운 산화 스트레스가 텔로미어 단축을 가속화하는 반면 항산화제는 지속적으로 나타나는 것으로 나타났습니다.

자유 라디칼 제거제는 단백 속도를 감소시키고 세포 증식 수명을 증가시킵니다 [27].

병리학적 상태(당뇨병, 염증성 질환, 파킨슨병 등)에 대한 여러 임상 연구에서는 산화 스트레스 지표, 활성 산소종 제거제 수준 및 텔로미어 길이 사이의 상관관계를 보여주었습니다[28]. 그러나 건강한 사람에서는 유사한 결과가 나타나지 않았다[29].

세포 배양물을 고압 환경에 노출시키는 것은 이전에 상당한 산화 스트레스와 조기 세포 노화를 유도하는 것으로 제안되었습니다[30].

그러나 이는 본 연구에서와 같이 인간의 복잡한 생물학적 시스템이 아닌 고압 인큐베이터에서 성장한 분리된 세포를 기반으로 한 것입니다. 현재 연구와 유사하게, 강렬한 고압 산소에 노출된 다이버를 대상으로 한 이전의 1년간의 전향적 관찰 연구에서는 백혈구의 텔로미어가 상당히 늘어난 것으로 나타났습니다[31]. 현재 연구에서 사용된 HBOT 프로토콜은 소위 고산소 저산소 역설이라고 불리는 반복적인 간헐적인 고산소 노출에 의해 유발된 효과를 활용합니다[13, 18]. 이러한 간헐적인 고산소 노출은 항산화제 유전자의 증가된 상향 조절과 증가된 ROS 생성에 적응하는 항산화제/제거제 생산을 포함하는 적응 반응을 유도하여 ROS/제거제 비율이 점차 정상적인 산소 환경 하의 비율과 유사하게 됩니다. 그러나 제거제 제거 반감기 (T1/2) 가 상당히 길기 때문에

ROS의 T1/2 보다 길면 정상 산소 상태로 돌아가고 반복적인 과산소 노출 후 제거제 수준이 상당히 높아지고 항산화 활성이 증가합니다 [13, 18]. 따라서 신체 운동 및 칼로리 제한과 유사하게 매일 반복되는 HBOT 프로토콜은 호메시스 현상을 유발할 수 있습니다. 단일 노출은 ROS 생성을 급격히 증가시켜 항산화 반응을 유발하고, 반복 노출 되면 반응이 보호됩니다 [13, 18].

또한 간헐적인 고산소 노출은 저산소증 중에 발생하는 많은 생리적 반응을 유도합니다 [13]. HBOT은 저산소 유발 인자(HIF)라고 불리는 전사 인자의 방출을 유도하고 이들의 안정성과 활성을 증가시킵니다[14]. 결과적으로, HIF는 혈관 내피 성장 인자 및 혈관 신생 유도, 미토콘드리아 생합성, 줄기 세포 동원 및 SIRT1 증가된 활성을 포함한 세포 연쇄반응을 유도합니다[18]. 우리의 연구는 반복적인 HBOT 노출에 의해 증가된 HIF 발현이 유도되고, 이는 비모닉 환경에서 HIF 수준의 정상화를 향해 점차 감소한다는 것을 확인합니다.

현재, 노화 세포를 유전적으로 또는 약리학적으로(세놀리틱 약물) 제거하는 많은 개입이 동물 모델에서 개발되었으며 인간에서의 안전성 및 유효성 평가를 기다리고 있습니다 [33]. 이번 연구에서는 안전성이 확립되어 임상적으로 이용 가능한 비약리학적 방법을 제시하고 있습니다.

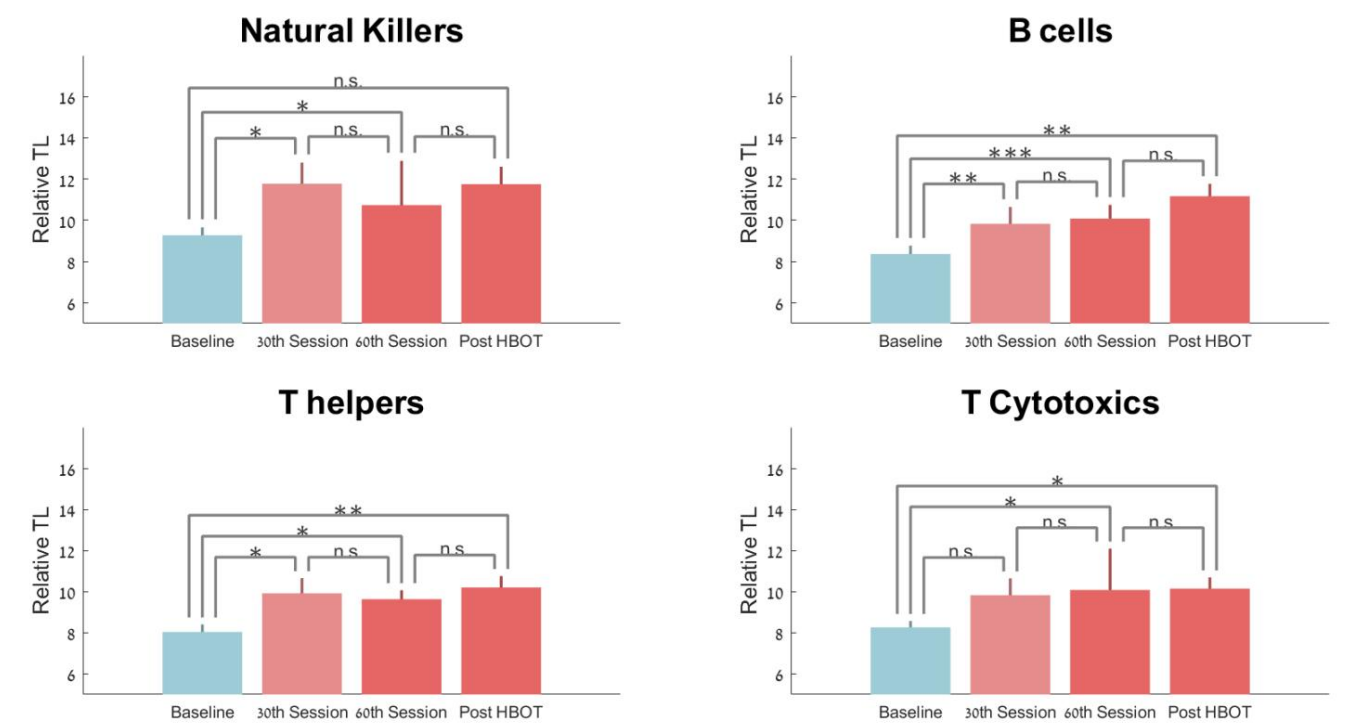


그림 2. HBOT에 따른 텔로미어 길이 변화. 평균±SEM *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

표 2. HBOT 이후 텔로미어 길이와 노화 세포 변화.

	절대적인 변화				상대적 변화(%)		반복됨 측정 에프(p)
	기준선	30번째 세션	60차 세션	HBOT 30차 세션 이후	60번째 세션	HBOT 이후	
PBMC							
PBMC ((N=25)	2.55±0.53			-0.15±0.40		-4.91±16.70	1.987(티) 0.09
PBMC (N=20)	2.50±0.53			-0.13±0.31		-4.21±11.99	1.810(티) 0.07
상대적 텔로미어 길이(N=25)							
자연살해자	9.27±1.91	11.77±5.14 (0.045)	10.73±2.73 (0.013)	11.75±4.22 (0.06)	25.02±51.42	20.56±33.35	22.16±44.81 0.812 (0.391)
B세포	8.36±2.02	10.22±3.04 (0.007)	11.23±3.58 (0.0001)	11.17±2.98 (0.007)	25.68±40.42	29.39±23.39	37.63±52.73 7.390 (0.017)
T헬퍼	8.04±1.82	9.92±3.68 (0.042)	9.63±2.17 (0.012)	10.20±2.77 (0.005)	21.70±40.05	23.69±39.54	29.30±38.51 4.663 (0.063)
T 세포독성	8.26±1.54	9.83±4.08 (0.11)	10.08±3.33 (0.019)	10.15±2.74 (0.023)	18.29±45.62	24.13±40.88	19.59±33.98 1.159 (0.310)
노화 세포(T 세포의 %)(N=20)							
T헬퍼	10.29±5.42	7.84±7.09 (0.09)	8.51±7.45 (0.20)	6.22±4.88 (<0.0001)	-19.66±80.03	-11.67±94.30	-37.30±33.04 8.548 (0.01)
T 세포독성	52.19±21.07	45.53±19.91 (<0.0001)	45.45±18.81 (0.002)	46.59±21.91 (0.0004)	-12.21±8.74	-9.81±9.50	-10.96±12.59 6.916 (0.018)

()에 표시된 P-값은 기준선과 비교됩니다.
굵은 글씨의 P 값 <0.05.

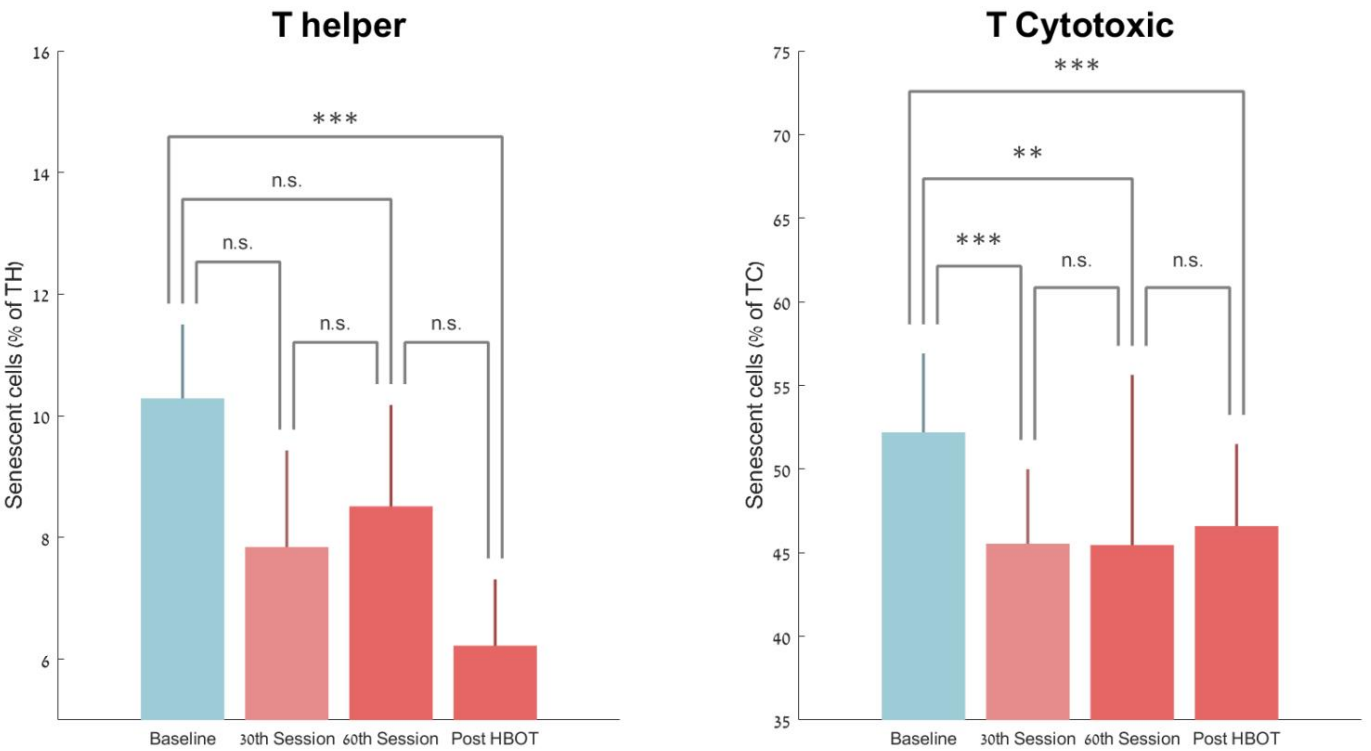


그림 3. HBOT에 의한 노화 세포 변화. 평균+SEM *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

프로필에 따르면 노화 세포 개체수가 감소합니다. 우리의 프로토콜에는 고산소 저산소 역설을 활용하고 산소 독성의 위험을 최소화하기 위해 각 세션 동안 3번의 공기 휴식을 포함하여 2 ATA에서 100% 산소의 60 세션이 포함되었습니다. 흥미롭게도 TL과 노화 세포 감소는 모두 30번째 세션에서 최고조에 달했습니다.

그러나 적용된 압력, 시간 및 HBOT 노출 횟수와 관련된 용량 반응 곡선과 HIF 발현 및 관련 재생 효과와의 관계는 아직 완전히 이해되지 않았으며 최적의 HBOT 프로토콜을 찾으려면 추가 연구가 필요합니다.

고압 산소 요법은 치유되지 않는 상처, 방사선 손상은 물론 다양한 저산소증 또는 허혈성 사건(예: 일산화탄소 독성, 감염 등)에 대해 잘 확립된 치료 방식입니다. 최근 몇 년 동안 전임상 및 임상 시험에서 증가하는 증거는 특발성 돌발성 감각신경성 청력 상실[34], 뇌졸중 후 및 외상 후 뇌 손상[35-41], 중추 감각 증후군을 포함한 신경학적 징후에 대한 HBOT의 효능을 입증합니다. 섬유 근육통 증후군 [42, 43], 연령 관련 인지 저하 [17], 알츠하이머병 동물 모델 [44] 등이 있습니다. 처음으로 이번 연구는 기능 제한 질환이 없는 노화된 인간의 세포 수준에 대한 생리학적인 효과를 평가하는 것을 목표로 했습니다.

연구의 한계

현재 연구에는 고려해야 할 몇 가지 한계와 장점이 있습니다. 첫째, 제한된 표본 크기를 고려해야 합니다. 둘째, 통제그룹이 부족하다. 그러나 이 연구는 다른 개입에서는 관찰되지 않았던 TL 및 노화 세포 제거에 대한 인상적인 결과를 제시합니다. 더욱이, 우리 코호트의 기본 텔로미어 길이 값은 노령화 연구에 대한 예상 값과 일치합니다[45-47]. 셋째, 장기추적조사에서는 효과의 지속기간이 아직 결정되지 않았다.

넷째, 혈액보존 및 평가를 위해 선택한 방법으로 인해 텔로머라제 활성을 평가하지 못했다.

그럼에도 불구하고 몇 가지 강점을 강조해야 합니다. 본 연구에서 CD28은 노화 세포에 대한 바이오마커로 사용되었지만 CD57은 T 세포 노화에 대한 확인 마커로 사용할 수 없었습니다. 전체 PBMC를 하나의 그룹으로 사용하는 대신 특정 백혈구 집단에 대해 바이오마커를 평가했습니다. 고립된 HBOT 효과가 측정되었고 참가자들은 생활방식 변화(예: 영양 및 운동), 약물 또는 가능한 혼란 요인으로 작용할 수 있는 기타 개입을 하지 않았는지 모니터링되었습니다.

요약하면, 이 연구는 HBOT가 노화 연구에서 텔로미어 길이의 상당한 증가 및 노화 세포 제거를 포함하여 상당한 세놀리틱 효과를 유도할 수 있음을 나타냅니다.

자료 및 방법

과목

병리학적인 인지 저하가 없고 독립적으로 생활하며 기능적, 인지적 상태가 좋은 64세 이상의 성인 35명이 등록되었습니다. 이 연구는 2016년부터 2020년까지 이스라엘의 Shamir (Assaf-Harofeh) 의료 센터에서 수행되었습니다. 포함된 환자는 포함 전 작년에 심장 또는 뇌혈관 허혈 병력이 없었습니다.

제외 기준은 다음과 같습니다: 지난 3개월 동안 어떤 이유로든 HBOT 치료를 받은 적이 있는 자, 작년에 악성 종양의 병력이 있는 자, 병리학적인 인지 저하, 중증 만성 신부전(GFR <30), 조절되지 않는 당뇨병(HbA1C>8), 단식 포도당 >200), 면역억제제, MRI 금기사항(BMI>35 포함), 활동성 흡연 또는 폐질환.

연구 설계

연구 프로토콜은 이스라엘 샤미르 의료 센터(Shamir Medical Center)의 기관 검토 위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았습니다. 본 연구는 전향적 임상시험으로 수행되었습니다.

사전 동의서에 서명하고 기본 평가를 거친 후 피험자는 HBOT에 배정되었습니다. 측정 지점은 기준선, 치료 프로토콜의 절반 지점(30번째 세션), 마지막 HBOT 세션 당일 및 HBOT 후 1-2주에 평가되었습니다.

연구 코호트에는 이스라엘 Shamir 의료 센터에서 연구된 대규모 정상 노령 인구 집단의 일부인 HBOT로 치료받은 환자만 포함되었습니다 (NCT02790541[17]).

개입

HBOT 프로토콜은 Multiplace Starmed-2700 챔버(독일 HAU)에서 관리되었습니다. 이 프로토콜은 매일 60개의 세션, 3개월 동안 주당 5개의 세션으로 구성되었습니다. 각 세션에는 2ATA에서 90분 동안 마스크로 100% 산소를 호흡하고 20분마다 5분간의 공기 휴식이 포함되었습니다.

압축/감압 속도는 1미터/분이었습니다.

시험 기간 동안 생활 방식과 식습관의 변화나 약물 조정은 허용되지 않았습니다.

혈액 샘플

표준 기술을 사용하여 기준선, HBOT 프로토콜의 절반 지점(30번째 세션), 마지막 HBOT 세션 당일(60번째 세션) 및 마지막 HBOT 후 1-2주에 전혈 샘플을 EDTA 튜브에 수집했습니다. 세션.

말초혈액단핵세포(PBMC) 분리

인산염 완충 식염수(PBS)를 사용하여 전혈을 희석했습니다. 밀도 구배 분리는 Lymphoprep 이 채워진 Leucosep 튜브를 사용하여 수행되었습니다. 그런 다음 튜브를 25°C에서 10분 동안 1000 xg로 원심분리했습니다. 원심분리 후, 세포층(연막)을 피펫을 통해 즉시 수집하고 50mL 원추형 원심분리 튜브로 옮기고, 충분한 1X PBS로 50mL의 부피로 재현탁한 다음 25°C에서 10분간 300xg로 원심분리했습니다.

상층액을 제거한 후 각 샘플에 라벨을 붙였습니다.

텔로미어 길이

텔로미어는 Dako PNA/FITC 키트 프로토콜(코드 K5327)에 따라 라벨링되었습니다. PBMC(샘플 세포)와 TCL 1301 세포주(대조 세포)의 혼합물로 구성된 단일 세포 현탁액에서 DNA를 프로브가 없는 혼성화 용액의 존재 하에 미세원심분리 튜브에서 82°C에서 10분간 변성시켰습니다. 플루오레세인이 결합된 PNA 텔로미어 프로브를 포함하는 혼성화 용액에. 혼성화는 실온(RT)의 암실에서 밤새 진행되었습니다. 혼성화 후에 40°C의 세척 용액을 사용하여 혼성화 후 10분 동안 두 번 세척했습니다. 그런 다음 추가 유세포 분석을 위해 샘플을 적절한 완충액 내 CD4+, CD8+, CD3+, CD19+ 및 CD56+ 접합 항체로 표지했습니다 [48, 49]. 각 샘플은 이중으로 실행되었습니다. 유세포 분석에 이어

분석을 통해 CD3+/CD4+(T-helper), CD3+/CD8+(T-세포독성), CD3+/CD56+(자연 살해자) 및 CD19+(B-세포)에 대해 상대 텔로미어 길이(RTL)를 계산했습니다. RTL 값은 G0/1 세포의 DNA 지수를 보정하여 각 샘플의 텔로미어 신호와 대조 세포(TCL 1301 세포주) 사이의 비율로 계산되었습니다. 세포당 텔로미어 끝의 수와 염색체당 텔로미어 길이를 표준화하기 위해 요오드화 프로피듐 염색을 사용하여 샘플 세포와 대조 세포를 DNA 배수성에 대해 별도로 분석했습니다. FACS 분석 예는 그림 4를 참조하세요.

면역표현형검사

CD3+CD4+CD28-null T 세포(노화 T 헬퍼) 및 CD3+CD8+CD28-null T 세포(노화 T 세포독성)의 백분율을 유세포 분석으로 결정했습니다. PBMC는 VioBlue 접합 항CD3, Viogreen 접합 항CD8, PE-VIO 770A 접합 항CD4 및 APC-VIO 770A 항CD28 항체(Miltenyi Biotec)로 염색되었습니다. MACSQuant Flow Cytometer(Miltenyi Biotec)를 사용하여 세포를 분석했습니다. 그런 다음 CD4+ 또는 CD8+ T 세포 집단 내 CD28null T 세포의 백분율을 계산했습니다.

저산소증 유발 인자(HIF-1α)

고정 및 투과화(Life Technologies) 후 APC 접합 항-HIF1α 항체 또는 해당 Isotype Control(R&D 시스템)을 사용하여 세포내 HIF1α 염색을 수행했습니다. 세포를 MACSQuant Flow Cytometer(Miltenyi Biotec)로 분석하고 PBMC를 발현하는 HIF1α의 백분율을 결정했습니다.

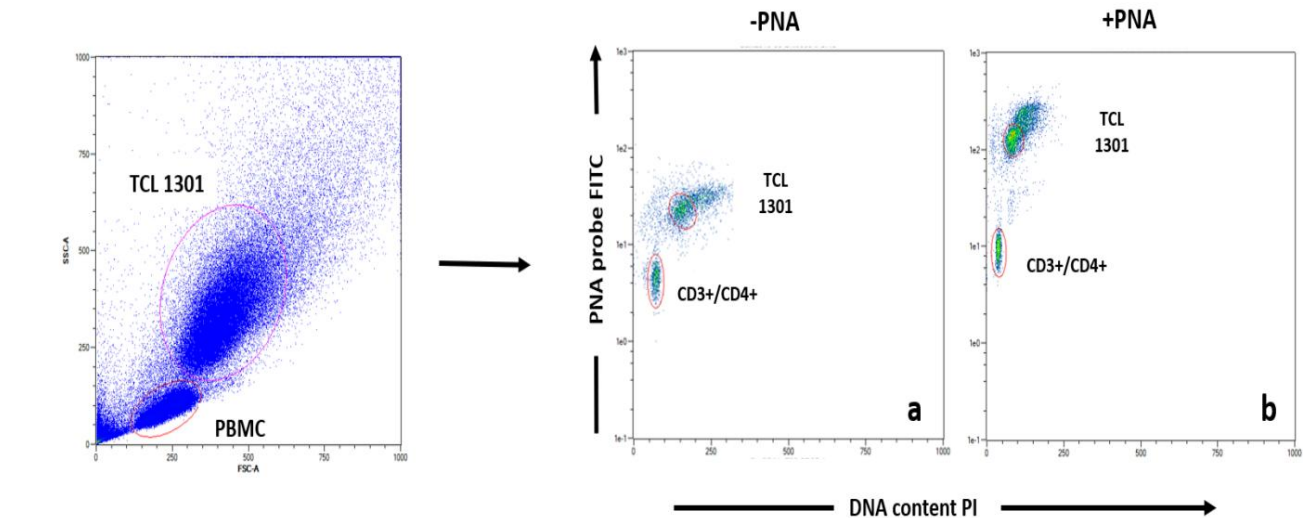


그림 4. T 도우미 하위 모집단에 대한 Flow Fish 데이터 분석의 예. 각 혈액 샘플은 데이터 수집 전에 PNA 프로브 (b) 또는 없이 (a) 항체 염색(CD3, CD4, CD8, CD16, CD19)으로 염색되었습니다.

통계 분석

달리 명시하지 않는 한 연속 데이터는 평균 ± 표준 편차로 표시되었습니다. 모든 변수에 대한 정규 분포는 Kolmogorov-Smirnov 테스트를 사용하여 테스트되었습니다. 일원 분산 분석은 기준선에서 세 그룹 간 및 세 그룹 내 변수를 비교하기 위해 수행되었습니다.

범주형 데이터는 숫자와 백분율로 표시되며 카이제곱 테스트를 통해 비교됩니다. 중요한 변수를 식별하기 위해 Chi-Square/Fisher의 정확 검정을 사용하여 단변량 분석을 수행했습니다($P < 0.05$).

HBOT의 효과를 평가하기 위해 반복 측정 ANOVA 모델을 사용하여 주요 개체 내 효과를 테스트했습니다. 평균에 대한 사후 테스트는 Bonferroni 보정이 포함된 t 테스트를 사용하여 시간 차이를 테스트하기 위해 수행되었습니다.

저자 기여

모든 저자는 이 원고를 준비하는 데 상당한 기여를 했습니다. HY, HA, ES가 프로토콜 설계를 담당했습니다. HA, ZY, BY, ES, DKM은 환자 모집을 담당했습니다. YH, AHR, SM, YY, SM, ZR, ESW, HA, DKM, SG, BGR, DG, HY, AHR, FG, LE, PN, DK, FM, ZY, BY는 데이터 수집을 담당했습니다. HY, 하. ES는 데이터 분석을 담당했습니다. 모든 저자는 데이터를 해석했습니다. HY, HA, CM, ES가 원고를 썼습니다. 모든 저자는 원고를 수정하고 마무리했습니다.

감사의 말

이 원고를 편집해 주신 Mechael Kanovsky 박사에게 감사드립니다.

이해 상충

AH, BY, ZY는 AVIV Scientific LTD에서 근무합니다. ES는 AVIV Scientific LTD의 주주입니다.

자금 조달

이 연구는 Mr. Mr.가 설립한 Sagol 신경과학 네트워크의 연구 보조금으로 자금을 지원 받았습니다. 사미 사골.

참고자료

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. 노화의 특징. 셀. 2013년; 153:1194-217.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
PMID:23746838

2. Tsoukalas D, Fragkiadaki P, Docea AO, Alegakis AK, Sarandi E, Vakonaki E, Salataj E, Kouvidi E, Nikitovic D, Kovatsi L, Spandidos DA, Tsatsakis A, Calina D. 더 긴 텔로미어 길이와 영양 보충제의 연관성. Int J Mol Med. 2019; 44:218-26.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4191>
PMID:31115552

3. Starkweather AR, Alhaeeri AA, Montpetit A, Brumelle J, Filler K, Montpetit M, Mohanraj L, Lyon DE, Jackson-Cook CK. 텔로미어 길이와 생물 행동 연구에 대한 영향과 관련된 요인에 대한 통합 검토. 간호사 입술. 2014년; 63:36-50.
<https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000009>
PMID:24335912

4. Puhlmann LM, Valk SL, Engert V, Bernhardt BC, Lin J, Epel ES, Vrticka P, Singer T. 건강한 성인의 피질 두께와 정신 훈련 결과에 따른 백혈구 텔로미어 길이의 단기 변화 연관성: 무작위 임상 시험. JAMA Netw 오픈. 2019; 2:e199687.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.9687>
PMID:31553468

5. Åström MJ, von Bonsdorff MB, Perälä MM, Salonen MK, Rantanen T, Kajantie E, Simonen M, Pohjolainen P, Haapanen MJ, Guzzardi MA, Iozzo P, Kautiainen H, Eriksson JG. 노인들의 텔로미어 길이와 신체적 성능 - 헬싱키 출생 코호트 연구. 기계 노화 개발. 2019; 183:111145.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.111145>
PMID:31491428

6. Xie Z, Jay KA, Smith DL, Zhang Y, Liu Z, Zheng J, Tian R, Li H, Blackburn EH. 조기 텔로머라제 불활성화는 텔로미어 길이와 관계없이 노화를 가속화합니다. 셀. 2015; 160:928-39.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.002>
PMID:25723167

7. 고글린 SE, Farzaneh-Far R, Epel ES, Lin J, Blackburn EH, Whooley MA. 백혈구 텔로미어 길이의 변화는 심장 및 영혼 연구를 통해 안정 광상 동맥 심장 질환 환자의 사망률을 예측합니다. PLoS 원. 2016; 11:e0160748.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160748>
PMID:27783614

8. Armanios M. 텔로미어 및 연령 관련 질병: 텔로미어 생물학이 임상 패러다임에 어떻게 정보를 제공하는지. J 클린 인베스트. 2013년; 123:996-1002.
<https://doi.org/10.1172/JCI66370> PMID:23454763

9. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, Kimura M, Nessa A, Lu X, Surdulescu GL, Swaminathan R, Spector TD, Aviv A. 혈청 비타민 D 농도가 높을수록 여성의 백혈구 텔로미어 길이가 길어집니다. Am J Clin Nutr. 2007; 86:1420-25.

- <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1420>
PMID:17991655
10. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, Wright
우리. 인간의 정상 세포에 텔로머라제를 도입하여 수명을 연장합니다. 과학. 1998년; 279:349-52.
<https://doi.org/10.1126/science.279.5349.349>
PMID:9454332
11. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, Hardy N, Mihalek AD, Lingala S, Kim YJ, Yao J, Jones E, Gochuico BR 등 텔로미어 질환에 대한 다나졸 치료법. N 영어 J Med. 2016; 374:1922-31.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515319>
PMID:27192671
12. Coutts F, Palmos AB, Duarte RR, de Jong S, Lewis CM, Dima D, Powell TR. 텔로미어 길이의 다유전적 특성과 리튬의 노화 방지 특성. 신경 정신약리학. 2019; 44:757-65.
<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0289-0>
PMID:30559463
13. Cimino F, Balestra C, Germonpré P, De Bels D, Tillmans F, Saija A, Speciale A, Virgili F. 펄스 고산소는 인간 제대 내피 세포와 인간에서 저산소증과 유사한 반응을 유도합니다. J Appl Physiol (1985). 2012; 113:1684-89.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00922.2012>
PMID:23042909
14. Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, Kashif A, Liu ZJ, Ylä-Herttuala S, Brismar K, Velazquez O, Catrina SB.
고압 산소 요법은 저산소증 유발 인자 1(HIF-1)을 활성화하여 당뇨병 쥐의 상처 치유를 개선하는 데 기여합니다. 상처 복구 재생. 2015; 23:98-103.
<https://doi.org/10.1111/wrr.12253>
PMID:25532619
15. Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, Moore JS, Hunt TK, Hauer-Jensen M, Velazquez OC, Thom SR.
고압 산소는 생체 내에서 혈관 줄기 세포의 성장과 분화를 자극합니다. J Appl Physiol (1985). 2009; 106:711-28.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91054.2008>
PMID:19023021
16. Yang Y, Wei H, Zhou X, Zhang F, Wang C. 고압 산소는 위상성 뇌 손상 후 내피 성장 활성화 인자/세포의 신호 조절 카나제 신호 전달을 통해 신경 줄기 세포 증식을 촉진합니다. 신경보고. 혈관의 2017; 28:1232-38.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000901>
PMID:28953090
17. Hadanny A, Daniel-Kotovsky M, Suzin G, Boussi-Gross R, Catalogna M, Dagan K, Hachmo Y, Abu Hamed R, Sasson E, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenya K, 외.
고압산소를 사용한 건강한 노인의 인지 향상: 무작위 대조 시험. 노화(Albany NY). 2020; 12:13740-61.
<https://doi.org/10.18632/aging.103571>
PMID:32589613
18. Hadanny A, Efrati S. 고산소-저산소 역설. 생체분자. 2020; 10:958.
<https://doi.org/10.3390/biom10060958>
PMID:32630465
19. Freitas-Simoes TM, Cofán M, Blasco MA, Soberón N, Foronda M, Serra-Mir M, Roth I, Valls-Pedret C, Doménech M, Ponferrada-Ariza E, Calvo C, Rajaram S, Sabaté J 등 알. 지중해 노인의 2년간 호두 섭취와 백혈구 텔로미어 감소: 무작위 대조 시험 결과. 영양소. 2018; 10:1907.
<https://doi.org/10.3390/nu10121907> PMID:30518050
20. Dimauro I, Scalabrin M, Fantini C, Grazioli E, Beltran Valls MR, Mercatelli N, Parisi A, Sabatini S, Di Luigi L, Caporossi D. 저항 훈련 및 산화환원 항상성: 연령 관련 계층 변화와의 상관관계. 레독스바이올. 2016; 10:34-44.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.09.008>
PMID:27687219
21. Werner CM, Hecksteden A, Morsch A, Zundler J, Wegmann M, Kratzsch J, Thiery J, Hohl M, Bittenbring JT, Neumann F, Böhm M, Meyer T, Laufs U. 무작위 대조 연구에서 텔로머라제 활성 및 텔로미어 길이에 대한 지구력, 간격 및 저항 훈련의 차등 효과. 유로하트J. 2019; 40:34-46.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy585>
PMID:30496493
22. Sanft T, Usiskin I, Harrigan M, Cartmel B, Lu L, Li FY, Zhou Y, Chagpar A, Ferrucci LM, Pusztai L, Irwin ML.
유방암 여성의 텔로미어 길이에 대한 체중 감량과 일반적인 관리에 대한 무작위 대조 시험: 생활 방식, 운동 및 영양(LEAN) 연구. 유방암 치료. 2018; 172:105-12.
<https://doi.org/10.1007/s10549-018-4895-7>
PMID:30062572
23. 메이슨 C, Risques RA, Xiao L, Duggan CR, Imayama I, Campbell KL, Kong A, Foster-Schubert KE, Wang CY, Alfano CM, Blackburn GL, Rabinovitch PS, McTiernan A.
폐경기 여성의 백혈구 텔로미어 길이에 대한 식이 체중 감량과 운동의 독립적 및 복합 효과. 비만(실버 스프링). 2013년; 21:E549-54.
<https://doi.org/10.1002/oby.20509>
PMID:23640743

24. 크리슈나 BH, Keerthi GS, Kumar CK, Reddy NM.
요가 수련자의 백혈구 텔로미어 길이와 산화 스트레스의 연관성. J Clin 진단
결의안.
2015; 9:CC01-03.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13076.5729>
PMID:25954614
25. Tehfe M, Dowden S, Kennecke H, El-Maraghi R, Lesperance B,
Couture F, Letourneau R, Liu H, Romano
A. 정오표: 전이성 해당 선암종 환자의 nab-파클리탁셀 + 젤시타빈 대 젤시타
빈: 제3상 MPACT 시험의 캐나다 하위군 분석. 고급 거기. 2017; 34:277-79.

<https://doi.org/10.1007/s12325-016-0442-2>
PMID:2785491
26. 반스 RP, Fouquerel E, Opresko PL. 산화성 DNA 손상과 스트레스가 텔로미
어 항상성에 미치는 영향. 기계 노화 개발. 2019; 177:37~45.

<https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.013>
PMID:29604323
27. von Zglinicki T. 산화 스트레스는 텔로미어를 단축시킵니다.
동향 생화학 과학. 2002; 27:339-44.
[https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(02\)02110-2](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(02)02110-2)
PMID:12114022
28. Sampson MJ, Winterbone MS, 휴즈 JC, Dozio N, 휴즈 DA. 제2형 당뇨병
의 단핵구 텔로미어 단축 및 산화성 DNA 손상. 당뇨병 관리. 2006년;
29:283-89.

<https://doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1715>
PMID:16443874
29. Reichert S, Stier A. 산화 스트레스가 생체 내에서 텔로미어를 단축합니까? 리
뷰. Biol Lett. 2017;
13:20170463.
<https://doi.org/10.1098/rsbl.2017.0463>
PMID:29212750
30. Oh S, Lee E, Lee J, Lim Y, Kim J, Woo S. 정상적인 인간 이배체 섬유아세포
의 스트레스 유발 초기 노화에 대한 40% 산소 및 두 가지 대기 절대 기압 조건
의 효과 비교. 세포 스트레스 보호자. 2008; 13:447-58.

<https://doi.org/10.1007/s12192-008-0041-5>
PMID:18465208
31. Shlush LI, Skorecki KL, Itzkovitz S, Yehezkel S, Segev Y, Shachar H, Berkovitz R,
Adir Y, Vulto I, Lansdorp PM, Selig S. 강렬한 노출에 노출된 다이버의 백혈구에서 텔로미
어 신장 후 텔로미어 길이 감소 산화 스트레스 - 조직 및 유기체 노화에 대한 영향. 기계 노화 개
발. 2011; 132:123-30.

<https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.01.005>
PMID:21320523
32. Godman CA, Joshi R, Giardina C, Perdrizet G, Hightower LE. 고압산
소치료로 유도

항산화 유전자 발현. 앤 뉴욕 Acad 과학. 2010; 1197:178-83.

<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05393.x>
PMID:20536847
33. 피그놀로 RJ, 파소스 JF, 코슬라 S, Tchkonja T, 커클랜드 JL.
노화와 질병에 따른 노화세포의 부담을 줄여줍니다.
동향 Mol Med. 2020; 26:630-38.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.03.005>
PMID:32589933
34. LE W. 고압산소치료 적응증. 어름.
2008; 12판: 215-218.
35. Boussi-Gross R, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J,
Friedman M, Hoofien D, Shlamkovitch N, Ben-Jacob E, Efrati S.
고압 산소 요법은 가벼운 뇌진탕 후 몇 년 후에 뇌진탕 후 증후군을 개선할 수
있습니다. 외상성 뇌 손상 - 무작위 전향적 시험.

PLoS 원. 2013년; 8:e79995.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079995>
PMID:24260334
36. Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J, Kliakhandler K,
Kamiager I, Gal N, Friedman M, Ben-Jacob E, Golan H. 고압 산소
는 뇌졸중 후 환자의 후기 신경가소성을 유도합니다. 무작위, 전향적 재판.
PLoS 원. 2013년; 8:e53716.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053716>
PMID:23335971
37. Mukherjee A, Raison M, Sahni T, Arya A, Lambert J, Marois P, James
PB, Parent A, Ballaz L. 뇌성 마비 아동의 HBO2 치료와 결합된 집중 재활:
대조 중단 연구.

해저 Hyperb Med. 2014년; 41:77~85.
PMID:24851544
38. Hadanny A, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Suzin G, Ben-
Jacob E, Efrati S. 고압산소는 신경가소성을 유도하고 무산소성 뇌 손상으로
고통받는 환자의 인지 기능을 향상시킬 수 있습니다. Neurol Neurosci를
복원하십시오. 2015; 33:471-86.

<https://doi.org/10.3233/RNN-150517> PMID:26409406
39. Tal S, Hadanny A, Berkovitz N, Sasson E, Ben-Jacob E, Efrati S. 고압
산소는 외상성 뇌 손상으로 인해 장기간의 뇌진탕 후 증후군으로 고통받는 환
자에서 혈관 신생을 유도할 수 있습니다. Neurol Neurosci를 복원하십시오.
2015; 33:943-51.

<https://doi.org/10.3233/RNN-150585> PMID:26484702
40. Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M, May-Raz I, 수진
G, Boussi-Gross R, Zemel Y, Bechor Y, Catalogna M, Efrati S. 고압 산소 요법은 뇌졸
중 후 환자의 신경인지 기능을 개선합니다 - 후향적 분석. Neurol Neurosci를 복원하십시오.
2020; 38:93-107.

<https://doi.org/10.3233/RNN-190959>
PMID:31985478

41. Tal S, Hadanny A, Sasson E, Suzin G, Efrati S. 고압 산소 요법은 외상성 뇌 손상 환자에서 혈관 신생 및 신경 섬유 재생을 유도할 수 있습니다. *프론트 험 신경과학*. 2017; 11:508.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00508>
PMID:29097988
42. 에프라티 S, 골란 H, 베코르 Y, 파란 Y, 다프나-테코아 S, Sekler G, Fishlev G, Ablin JN, Bergan J, Volkov O, Friedman M, Ben-Jacob E, Buskila D. 고압 산소 요법은 섬유근육통 증후군을 감소시킬 수 있습니다 (전향적 임상 시험). *PLoS 원*. 2015; 10:e0127012.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127012>
PMID:26010952
43. Hadanny A, Bechor Y, Catalogna M, Daphna-Tekoah S, Sigal T, Cohenpour M, Lev-Wiesel R, Efrati S. 고압산소치료는 아동기 성적 학대의 병력이 있는 섬유근육통 환자의 신경가소성과 유 의한 임상적 개선을 유도할 수 있습니다. *프론트 사이클*. 2018; 9:2495.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02495>
PMID:30618929
44. Shapira R, Efrati S, Ashery U. 알츠하이머병에 대한 새로운 치료 접근법으로서의 고 압 산소 요법. *신경 재생 해상도*. 2018; 13:817~18.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.232475>
PMID:29863011
45. Steenstrup T, Kark JD, Verhulst S, Thinggaard M, Hjelmborg JV, Dalgård C, Kyvik KO, Christiansen L, Mangino M, Spector TD, Petersen I, Kimura M, Benetos A, et al. 텔로미어와 인간의 자연 수명 한계. *노화*(Albany NY). 2017; 9:1130~42.
<https://doi.org/10.18632/aging.101216>
PMID:28394764
46. 샤마스 MA. 텔로미어, 생활방식, 암, 노화. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011; 14:28~34.
<https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32834121b1>
PMID:21102320
47. Teubel I, Elchinova E, Roura S, Fernández MA, Gálvez-Montón C, Moliner P, de Antonio M, Lupón J, Bayés-Genís A. 심부전으로 인한 텔로미어 마모: 흐름-물고기 순환 단핵구의 종단적 분석. *J Transl Med*. 2018; 16:35.
<https://doi.org/10.1186/s12967-018-1412-z>
PMID:29463269
48. Baerlocher GM, Lansdorp PM. 자동화된 다색 흐름-FISH를 통한 백혈구 하위 집합 의 텔로미어 길이 측정. *세포계측법 A*. 2003; 55:1~6.
<https://doi.org/10.1002/cyto.a.10064> PMID:12938182
49. Baerlocher GM, Lansdorp PM. 형광 현장 혼성화 및 유세포 분석을 사용한 텔로미어 길이 측 정. *방법 세포 Biol*. 2004년; 75:719-50.
[https://doi.org/10.1016/s0091-679x\(04\)75031-1](https://doi.org/10.1016/s0091-679x(04)75031-1)
PMID:15603450