

ჭკუის შესუსტების მთავარი მიზეზი და მკურნალობის პერსპექტივები ჯაბა ტყემალაძე¹

¹კვლევების დირექტორი, დღევანდელი კლინიკა

jtkemaladze@longevity.ge

აბსტრაქტი

ლეიკოციტების ტელომერების სიგრძის (LTL) კავშირი ტვინში სტრუქტურულ და კოგნიტურ ცვლილებებთან მიუთითებს სპეციფიკურ კანონიკურ ეფექტზე, ეს განსაკუთრებით ჩანს ხანდაზმულებში და ქალებში. სამწუხაროდ, უკუკავშირი არ ვლინდება- ჭკუის განსავითარებელი ვარჯიშები არ ზრდის ტელომერების სიგრძეს. გამოდის, რომ ჭკუა პრაქტიკულად სრულად გენეტიკითაა განპირობებული და არა დასწავლებით ან სხვა რაიმე წვრთნით. დღეს გენური რედაქციით შესაძლებელია გაიზარდოს ტელომერების სიგრძე მაშინ, როცა დამოკლება ჭკუისათვის საფრთხეს შექმნის.

საკვანძო სიტყვები: ჭკუა; ტელომერის სიგრძე; შემეცნება; სენესცენცია; დაბერება

შესავალი

ტვინის სენესცენციას თან ახლავს ტიპური ფუნქციური ცვლილებები, რომლებიც გამოიხატება ჭკუასუსტობაში- როგორც გლობალური, ასევე სპეციფიკური დომენის კოგნიტური შესაძლებლობების დაქვეითება, განსაკუთრებით შესამჩნევია ეს დამუშავების სიჩქარის, მეხსიერების, მსჯელობისა და აღმასრულებელი ფუნქციების დომენებზე. მოლეკულურ დონეზე, ეს კოგნიტური დარღვევები დაკავშირებულია ნეიროტრანსმიტერების დონის ცვლილებებთან, სინაფსური დანაკარგებთან, დენდრიტულ რეგრესიასთან და ნეირონული უჯრედების სიკვდილთან. მაკროსტრუქტურულ დონეზე, ნაცრისფერი და თეთრი ნივთიერების მოცულობის შემცირება, კორტიკალური გათხელება, პარაკუჩის გაფართოება, ტვინის წონის შემცირება და თეთრი ნივთიერების დაზიანება აშკარა ასაკობრივი ან სხვა ტიპის სენესცენციისას. ეპიდემიოლოგიურ კვლევებში, მაგნიტურ-რეზონანსული ტომოგრაფია (MRI) გამოიყენება ამ მაკრო- და მიკროსტრუქტურული

ცვლილებების, ისევე როგორც თავის ტვინში სისხლძარღვთა დაზიანებების გამოსავლენად და შესაფასებლად. ნებისმიერი სახის ინტოქსიკაცია- იქნება ეს სენესცენტური უჯრედების დაგროვება ასაკის მომატებასთან ერთად (იზრდება ინტოქსიკაცია), თუ ტელომერების სიგრძის შემცირების გამო გენომის დისბალანსი (იზრდება ინტოქსიკაცია)- იწვევს ორგანოს სენესცენციას. განსაკუთრებით მძვინვარება ამ კუთხით ტვინი. მისი სენესცენციის ცერებროვასკულური და კოგნიტური შედეგები წარმოადგენს ინვალიდობის და სიკვდილის ძირითად მიზეზს, აუცილებელია გავიგოთ შესაძლო მიზეზობრივი პროგნოზირების რელევანტურობა, როგორცაა ტელომერის სიგრძე ამ პროცესში.

ადამიანის ქრომოსომების ბოლოები დაცულია ნუკლეოპროტეინების ქუდებით, რომლებიც შეიცავს განმეორებით TTAGGG ჰექსამერის თანმიმდევრობებს, რომელსაც ეწოდება ტელომერები. მიტოზის დროს, დნმ პოლიმერაზას უუნარობა დაასრულოს ქრომოსომული ბოლოების რეპლიკაცია იწვევს ტელომერის დამოკლებას(ცვეთას) შთამომავალ უჯრედების ქრომოსომებში (დიფერენცირებულ უჯრედებში და არა ღეროვან უჯრედებში). ინდივიდის სიცოცხლის განმავლობაში, ტელომერების ცვეთა ძირითადად ხდება განვითარების დროს, უჯრედების დიდი რაოდენობის დაყოფისა და დაბერების გამო ოქსიდაციური სტრესის მაღალი დონის გამო. ლეიკოციტების ტელომერების სიგრძე (LTL), რომელიც ადვილად იზომება პერიფერიულ სისხლში, კორელაციაშია ტელომერის სიგრძესთან უმეტეს ქსოვილებში და, ამრიგად, მოქმედებს როგორც ტელომერის სიგრძის მაუწყებელი სხეულის სხვა ნაწილში.

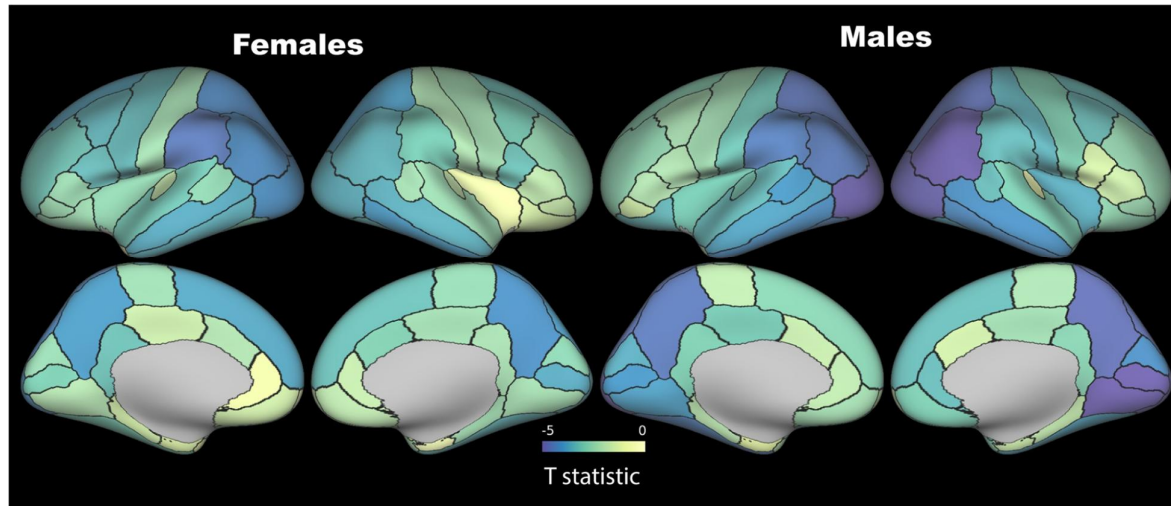
ტელომერების სიგრძისა და მისი ცვეთის როლი ფართოდ არის შესწავლილი ადამიანის დაბერებასთან დაკავშირებულ დაავადებებში. ბევრმა კვლევამ აჩვენა, რომ მოკლე LTL დაკავშირებულია გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების გაზრდილ რისკთან, ალცჰეიმერის დაავადებასთან, ისევე როგორც ყველა მიზეზით სიკვდილიანობასთან. გარდა ამისა, მენდელის რანდომიზაციის კვლევებმა წარმოადგინა მიზეზობრივი კავშირი ტელომერის სიგრძესა და ალცჰეიმერის დაავადებას და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებას შორის. თუმცა, ასოციაცია შეუსაბამოა პარკინსონის დაავადებასთან- რაც აიხსნება იმით, რომ ეს დაავადება არაა კავშირში გენომის დისბალანსთან და კავშირშია მუტაციასთან გენომში.

ტელომერის სიგრძე და MRI ფენოტიპები

დადასტურებულია LTL-ის მნიშვნელოვანი ასოციაცია ტვინის გლობალურ სტრუქტურულ მარკერებთან, როგორცაა მთლიანი ცერებრალური მოცულობა, თეთრი და კორტიკალური ნაცრისფერი ნივთიერების მოცულობა, ტვინის პარენქიმული ფრაქცია და პარაკუქის გაფართოება. LTL ასევე ასოცირებული არის რეგიონალურ მოცულობებთან, როგორცაა პარიეტალური წილის ქვედა და ზედა რეგიონები, ჰიპოკამპი და დროებითი წილის

ფუზიფორმული რეგიონი. ტელომერის ცვეთა მნიშვნელოვნად არის დაკავშირებული ჰიპოკამპის მოცულობასთან, ფრაქციულ ანიზოტროპიასთან და ფორნიქსის საშუალო დიფუზიურობასთან.

LTL ასოცირდებოდა გლობალურ შემეცნებასთან (Cohen-Manheim et al., 2016), გლობალურ გონებრივ შესაძლებლობებთან (Der et al., 2012) და გლობალურ კოგნიტურ დაქვეითებასთან (Devore et al., 2011).



სურათი 1

კავშირი ტვინის ნაცრისფერ და თეთრ ნივთიერებების კონტრასტს (T1w-ზე) და ლეიკოციტების ტელომერის სიგრძეს შორის (Topiwala, A., 2023).

რამდენიმე კვლევამ გამოიკვლია ტელომერების ეფექტი სხვადასხვა ქვეჯგუფში. ქვეჯგუფები იყოფა ძირითადად რასის, ასაკის და სქესის მიხედვით. ტელომერების ქვეჯგუფის სპეციფიკური ეფექტი უფრო თანმიმდევრულად შეინიშნებოდა ხანდაზმული ინდივიდებისა და ქალების ქვეჯგუფებში, როგორც რეგიონალურ, ისე გლობალურ მოცულობებზე (King et al., 2014).

ფიქსირდება მნიშვნელოვანი კავშირი LTL-სა და ტვინის მოცულობას შორის, ხოლო კავშირი WMH მოცულობასთან ითვლება არამნიშვნელოვანად.

ტელომერის სიგრძე და შემეცნება

კვლევებმა უზრუნველყვეს საკმარისი მონაცემები LTL-ის ზემოქმედების შესახებ გლობალურ შემეცნებაზე. ხაზგასასმელია, რომ კვლევებს შორის ჰეტეროგენულობა და პუბლიკაციის მიკერძოება არ იქნა ნაპოვნი. გამოქვეყნების მიკერძოების მგრძობილობის შესამოწმებლად

მორთვა და შევსების მეთოდმა არ დაამატა კვლევები და მგრძობელობის ანალიზმა გამოტოვების მეთოდის გამოყენებით ძლივს შეცვალა მეტაანალიზური ეფექტი ($\beta = 0.008 - 0.012$).

ტელომერის ცვეთა იწვევს ჭკუასუსტობას- მუშა ჰიპოთეზა

რა ბიოლოგიური მექანიზმები განაპირობებს ჭკუასა და ჯანმრთელობას შორის ურთიერთობას? ერთ-ერთი შესაძლო მექანიზმი შეიძლება იყოს ტელომერების ცვეთის გამო მათი შემცირება.

1. ქალების უმეტესობას უფრო მოკლე ტელომერები აქვს ვიდრე მამაკაცებს.
2. ქრონოლოგიური ასაკის მატებასთან ერთად, ტელომერები მცირდება ყველაში, განურჩევლად სქესისა და რასისა.
3. ტელომერის სიგრძეზე გავლენას ახდენს ფსიქოლოგიური სტრესი
4. ტელომერის სიგრძეზე გავლენას ახდენს არაჯანსაღი ქცევა

ამ ფაქტორების ჭკუის დაბალ დონესთან დადგენილ ასოცირების გათვალისწინებით, ჭკუის დაბალი დონე შეიძლება ასოცირდებოდეს ტელომერების მოკლე სიგრძესთან. კვლევები აჩვენებს, რომ გონებრივი ვარჯიში არ ახანგრძლივებს ტელომერებს. ასევე დადგენილია, რომ ტელომერების სიგრძის დროებითი შემცირება ასევე იწვევს ჭკუის დონის დაქვეითებას.

LTL ინდივიდუალურ დონეზე უფრო დინამიურად იცვლება, ვიდრე ადრე ეგონათ, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ LTL-ის მოკლევადიანი ან ასაკობრივი ხანგრძლივი) ცვლილება დაკავშირებულია თავის ტვინში სტრუქტურულ ცვლილებებთან. მომავალ კვლევებში საჭირო გახდება დადგინდეს ასეთი ცვლილებების გრძელვადიანი შედეგები რეპლიკაციურ ან ორგანიზმის დაბერებასთან (Tkemaladze J., 2001-2024), ნეიროდეგენერაციულ აშლილობებთან მიმართებაში, განსაკუთრებით კი ჭკუასუსტობასთან, ასევე, როგორ აქტიურდება დამცავი პროცესები LTL-ზე ზემოქმედებისთვის.

დასკვნები

ტელომერების ზომიერად გრძელი სიგრძე სასარგებლოა როგორც ტვინის სტრუქტურისთვის, ასევე შემეცნებისთვის, ჭკუისათვის. ეფექტი განსაკუთრებით ძლიერია ტვინის მთლიან მოცულობასა და ჰიპოკამპის მოცულობაზე, ასევე გლობალურ შემეცნებაზე, ყურადღება/სიჩქარეზე და აღმასრულებელ ფუნქციებზე. მნიშვნელოვანია, რომ ქალები და მოხუცები ყველაზე მეტად მოწყვლადები არიან ამ ეფექტის მიმართ. ეს დასკვნები მტკიცეა და

მეორდება როგორც ეფექტის ზომაში, ასევე p-მნიშვნელობებზე დაფუძნებულ მეტაანალიზურ მეთოდებში.

ინტელექტის და ჭკუის სავარჯიშოები არ იძლევა არც ჭკუის დონის ამაღლების და არც ტელომერების სიგრძის მომატების დადასტურებულ ეფექტს. რეპლიკაციური დაბერება ულმოებლად იწვევს უჯრედებში ტელომერების დამოკლებას. დღევანდელი ტექნოლოგიები იძლევიან ტელომერების დაგრძელების საშუალებას გენური რედაქციით- ეს კი ხსნის გზას ჭკუასუსტობის და მასთან ასოცირებული დაავადებების სამკურნალოს.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Chichinadze, K., Lazarashvili, A., & Tkemaladze, J. (2013). RNA in centrosomes: structure and possible functions. *Protoplasma*, 250(1), 397-405.
2. Chichinadze, K., Tkemaladze, J., & Lazarashvili, A. (2012). A new class of RNAs and the centrosomal hypothesis of cell aging. *Advances in Gerontology*, 2(4), 287-291.
3. Chichinadze, K., Tkemaladze, J., & Lazarashvili, A. (2012). Discovery of centrosomal RNA and centrosomal hypothesis of cellular ageing and differentiation. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 31(3), 172-183.
4. Chichinadze, K., Tkemaladze, D., & Lazarashvili, A. (2012). New class of RNA and centrosomal hypothesis of cell aging. *Advances in Gerontology= Uspekhi Gerontologii*, 25(1), 23-28.
5. Chichinadze, K. N., & Tkemaladze, D. V. (2008). Centrosomal hypothesis of cellular aging and differentiation. *Advances in Gerontology= Uspekhi Gerontologii*, 21(3), 367-371.
6. Cohen-Manheim, I., Doniger, G. M., Sinnreich, R., Simon, E. S., Pinchas, R., Aviv, A., & Kark, J. D. (2016). Increased attrition of leukocyte telomere length in young adults is associated with poorer cognitive function in midlife. *European journal of epidemiology*, 31, 147-157.
7. Der, G., Batty, G. D., Benzeval, M., Deary, I. J., Green, M. J., McGlynn, L., ... & Shiels, P. G. (2012). Is telomere length a biomarker for aging: cross-sectional evidence from the west of Scotland?.
8. Devore, E. E., Prescott, J., De Vivo, I., & Grodstein, F. (2011). Relative telomere length and cognitive decline in the Nurses' Health Study. *Neuroscience letters*, 492(1), 15-18.
9. Jaba, T. (2022). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration yields senolytic effect in humans. *Issues and Developments in Medicine and Medical Research Vol. 2*, 22-31.
10. King, K. S., Kozlitina, J., Rosenberg, R. N., Peshock, R. M., McColi, R. W., & Garcia, C. K. (2014). Effect of leukocyte telomere length on total and regional brain volumes in a large population-based cohort. *JAMA neurology*, 71(10), 1247-1254.

11. Kipshidze, M., & Tkemaladze, J. (2023). The planaria *Schmidtea mediterranea* as a model system for the study of stem cell biology. *Junior Researchers*, 1(1), 194–218. doi: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.20>
12. Kipshidze, M., & Tkemaladze, J. (2023). Comparative Analysis of drugs that improve the Quality of Life and Life Expectancy. *Junior Researchers*, 1(1), 184–193. doi: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.19>
13. Lezhava, T., Monaselidze, J., Jokhadze, T., Kakauridze, N., Khodeli, N., Rogava, M., Tkemaladze, J., ... & Gaiozishvili, M. (2011). Gerontology research in Georgia. *Biogerontology*, 12, 87-91. doi: 10.1007/s10522-010-9283-6. Epub 2010 May 18. PMID: 20480236; PMCID: PMC3063552
14. Matsaberidze, M., Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Chichinadze, K., & Tkemaladze, J. (2017). TO TOPOLOGY OF ANTI-TERRORIST AND ANTI-CRIMINAL TECHNOLOGY FOR EDUCATIONAL PROGRAMS. *International Journal of Terrorism & Political Hot Spots*, 12.
15. Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Matsaberidze, M., Chkhartishvili, L., Chichinadze, K., Tkemaladze, J., ... & Azmaiparashvili, Z. (2019). SYSTEM COMPONENTS OF HEALTH AND INNOVATION FOR THE ORGANIZATION OF NANO-BIOMEDIC ECOSYSTEM TECHNOLOGICAL PLATFORM. *Current Politics and Economics of Russia, Eastern and Central Europe*, 34(2/3), 299-305.
16. Tkemaladze, J. (2024). Cell center and the problem of accumulation of oldest centrioles in stem cells. *Georgian Scientists*, 6(2), 304–322. doi: <https://doi.org/10.52340/gS.2024.06.02.32>
17. Tkemaladze, J., & Samanishvili, T. (2024). Mineral ice cream improves recovery of muscle functions after exercise. *Georgian Scientists*, 6(2), 36–50. doi: <https://doi.org/10.52340/gS.2024.06.02.04>
18. Tkemaladze J. Editorial: Molecular mechanism of ageing and therapeutic advances through targeting glycativ and oxidative stress. *Front Pharmacol*. 2024 Mar 6;14:1324446. doi: 10.3389/fphar.2023.1324446. PMID: 38510429; PMCID: PMC10953819.
19. Tkemaladze, Jaba and Kipshidze, Mariam, Regeneration Potential of the *Schmidtea mediterranea* CIW4 Planarian. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4633202> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4633202>
20. Tkemaladze, J. (2023). Is the selective accumulation of oldest centrioles in stem cells the main cause of organism ageing?. *Georgian Scientists*, 5(3), 216–235. doi: <https://doi.org/10.52340/2023.05.03.22>
21. Tkemaladze, J. (2023). Cross-senolytic effects of dasatinib and quercetin in humans. *Georgian Scientists*, 5(3), 138–152. doi: <https://doi.org/10.52340/2023.05.03.15>
22. Tkemaladze, J. (2023). Structure and possible functions of centriolar RNA with reference to the centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. *Junior Researchers*, 1(1), 156–170. doi: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.17>
23. Tkemaladze, J. (2023). The centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. *Junior Researchers*, 1(1), 123–141. doi: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.15>

24. Tkemaladze, J. (2023). Reduction, proliferation, and differentiation defects of stem cells over time: a consequence of selective accumulation of old centrioles in the stem cells?. *Molecular Biology Reports*, 50(3), 2751-2761.
25. Tkemaladze, J. Long-Term Differences between Regenerations of Head and Tail Fragments in *Schmidtea mediterranea*. Available at SSRN 4257823.
26. Tkemaladze, J., & Apkhazava, D. (2019). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration improves physical capacity in human. *J Biomedical Sci*, 8(3), 3.
27. Tkemaladze, J., Tavartkiladze, A., & Chichinadze, K. (2012). Programming and Implementation of Age-Related Changes. In *Senescence*. IntechOpen.
28. Tkemaladze, J., & Chichinadze, K. (2010). Centriole, differentiation, and senescence. *Rejuvenation research*, 13(2-3), 339-342.
29. Tkemaladze, J. V., & Chichinadze, K. N. (2005). Centriolar mechanisms of differentiation and replicative aging of higher animal cells. *Biochemistry (Moscow)*, 70, 1288-1303.
30. Tkemaladze, J., & Chichinadze, K. (2005). Potential role of centrioles in determining the morphogenetic status of animal somatic cells. *Cell biology international*, 29(5), 370-374.
31. Topiwala, A., Nichols, T. E., Williams, L. Z., Robinson, E. C., Alfaro-Almagro, F., Taschler, B., ... & Smith, S. M. (2023). Telomere length and brain imaging phenotypes in UK Biobank. *Plos one*, 18(3), e0282363.
32. Прангишвили, А. И., Гаситашвили, З. А., Мацаберидзе, М. И., Чичинадзе, К. Н., Ткемаладзе, Д. В., & Азмайпарашвили, З. А. (2017). К топологии антитеррористических и антикриминальных технологии для образовательных программ. В научном издании представлены материалы Десятой международной научно-технической конференции «Управление развитием крупномасштабных систем (MLSD'2016)» по следующим направлениям: Проблемы управления развитием крупномасштабных систем, включая ТНК, Госхолдин-ги и Гос-корпорации., 284.
33. Прангишвили, А. И., Гаситашвили, З. А., Мацаберидзе, М. И., Чхартишвили, Л. С., Чичинадзе, К. Н., Ткемаладзе, Д. В., ... & Азмайпарашвили, З. А. СИСТЕМНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ИННОВАЦИЙ ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ НАНО-БИОМЕДИЦИНСКОЙ ЭКОСИСТЕМНОЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛАТФОРМЫ. В научном издании представлены материалы Десятой международной научно-технической конференции «Управление развитием крупномасштабных систем (MLSD'2016)» по следующим направлениям: Проблемы управления развитием крупномасштабных систем, включая ТНК, Госхолдин-ги и Гос-корпорации., 365.
34. Ткемаладзе, Д. В., & Чичинадзе, К. Н. (2005). Центриольные механизмы дифференцировки и репликативного старения клеток высших животных. *Биохимия*, 70(11), 1566-1584.

35. Ткемаладзе, Д., Цомаиа, Г., & Жоржوليანი, И. (2001). Создание искусственных самоадаптирующихся систем на основе Теории Прогноза. Искусственный интеллект. УДК 004.89. Искусственный интеллект. УДК 004.89.
36. Чичинадзе, К., Ткемаладзе, Д., & Лазарашвили, А. (2012). НОВЫЙ КЛАСС РНК И ЦЕНТРОСОМНАЯ ГИПОТЕЗА СТАРЕНИЯ КЛЕТОК. Успехи геронтологии, 25(1), 23-28.
37. Чичинадзе, К. Н., & Ткемаладзе, Д. В. (2008). Центросомная гипотеза клеточного старения и дифференциации. Успехи геронтологии, 21(3), 367-371.

Main causes of intelligence decrease and prospects for treatment

Jaba Tkemaladze¹

¹ Research director, Longevity Clinic

jtkemaladze@longevity.ge

Abstract

The association of leukocyte telomere length (LTL) with structural and cognitive changes in the brain suggests a specific canonical effect, particularly in the elderly and in women. Unfortunately, the feedback does not appear - brain training exercises do not increase the length of telomeres. It turns out that intelligence is almost entirely due to genetics, not to teaching or any other training. Today, with gene editing, it is possible to increase the length of telomeres, while shortening it would pose a threat to the brain.

Key words: *intelligence; telomere length; cognition; senescence; aging*