

# Wybrane substancje oraz metody spowalniające komórkowe mechanizmy starzenia się organizmu

## *Selected substances and methods that slow down the cellular mechanisms of aging of the body*

### WSTĘP

Historii ludzkości towarzyszy marzenie o nieśmiertelności, a przynajmniej wydłużeniu okresu życia. Za kraj ludzi długowiecznych uznaje się Japonię, ze średnią długością życia 84 lata. W Europie enklawą długowiecznych jest Francja. Obecnie żyje w niej 21 tysięcy stulatków, a rekordzistką długości życia pozostaje nadal francuska Jeanne Calment, która przeżyła 122 lata. W Polsce żyją ponad 4 tysiące

stulatków i ich liczba stale rośnie (w latach 70. XX wieku, było to 500 osób) [1-4]. Badacze tematu zadają pytanie – Czy dzięki osiągnięciom nauki i postępowi medycyny będziemy w stanie przesunąć jeszcze dalej granice długowieczności, a starość może być równoznaczna z dobrym zdrowiem? Trwają intensywne poszukiwania metod powstrzymania starzenia komórkowego.

**Beata Ignasiak<sup>1</sup>**  
**Marek Jurgowiak<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika ul. Jagiellońska 13-15 85-067 Bydgoszcz  
**M:** +48 602 878 568  
**E:** beataignasiakwasik@gmail.com

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Biochemii Klinicznej, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu ul. Karłowicza 24 85-092 Bydgoszcz  
**M:** +48 604 483 010  
**E:** marek@cm.umk.pl

Adres korespondencyjny  
Beata Ignasiak  
ul. Porzeczkowa 2C  
86-031 Osielsko

otrzymano / received

**05.01.2019**

poprawiono / corrected

**22.01.2019**

zaakceptowano / accepted

**07.02.2019**

» 312

### STRESZCZENIE

Postęp, jaki można zaobserwować w badaniach nad procesem starzenia komórkowego daje nadzieję, że w ciągu najbliższych lat uda się znacznie opóźnić i ograniczyć procesy zachodzące wraz z wiekiem w organizmie człowieka.

Liczne osiągnięcia biogerontologów wskazują, że dysponujemy już technikami, wiedzą o roli restrykcji kalorycznej i środkami farmakologicznymi dzięki którym możemy ingerować w przebieg komórkowych procesów starzeniowych, a poprzez to osiągać efekt w postaci dłuższego i satysfakcjonującego życia osobniczego.

Celem pracy była analiza danych naukowych, na podstawie dostępnego piśmiennictwa, dotyczących komórkowych mechanizmów starzenia zachodzących na poziomie molekularnym oraz możliwości ingerencji w te procesy.

Uzyskana z opisanych badań wiedza może przyczynić się do opracowania skuteczniejszych metod działań przeciwstarzeniowych będących obszarem zainteresowań współczesnej medycyny i kosmetologii.

### ABSTRACT

*The progress which can be observed in research on the cellular aging process of the body gives us hope that in the coming years it will be possible to significantly delay and reduce the processes that take place in the human body with age.*

*The numerous achievements of biogerontologists indicate that we already have techniques and knowledge concerning the role of caloric restriction and pharmacological agents thanks to which we can interfere in the course of cellular aging processes, and thus achieve the effect of a longer and satisfying individual life.*

*The aim of this work was the analysis of scientific data, based on the available literature on cellular aging mechanisms at the molecular level and the possibility of interference in these processes.*

*The knowledge obtained from the studies described may contribute to the development of more effective methods of anti-aging activities, which are an area of interest for modern medicine and cosmetology.*

**Keywords:** aging, drugs, caloric restriction, longevity

**Słowa kluczowe:** starzenie, leki, restrykcja kaloryczna, długowieczność

Gdy w 2016 roku przedstawiciele Księgi Rekordów Guinnessa odwiedzili najstarszego wówczas człowieka na świecie, Yisraela Kristala, miał on 112 lat i 178 dni, a urodził się 15 marca 1903 roku w Łodzi. Rekordowo długo żyjący mężczyzna zmarł 11 sierpnia 2017 roku. Na początku XX wieku oczekiwana długość życia mężczyzny w Polsce wynosiła zaledwie 45 lat. Obecnie oczekiwana długość życia mężczyzn w krajach wysoko rozwiniętych wynosi już ponad 80 lat. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia WHO (*World Health Organization*) z 2015 roku, Polska jest za 40 miejscem wśród państw z najwyższą średnią długości życia. Polki dożywają średnio 81, a mężczyźni 73 lat. Należy przy tym podkreślić, że mimo iż przybywa osób obchodzących 100 urodziny, to tylko jedna osoba na 10 000 dożywa 100 lat, a pięć na sześć stulatków stanowią kobiety [3]. Niemniej badacze zajmujący się biogerontologią bazując na statystykach twierdzą, że pierwsza osoba, która na Ziemi osiągnie 150 lat życia już się urodziła [4]. Najdłuższą żyjącą osobą na Ziemi nadal pozostaje, zmarła w 1997 roku, francuska Jeann Calment, która dożyła 122 lat i 164 dni w dobrej kondycji, a jej wiek jest dobrze udokumentowany.

Jeden z czołowych biogerontologów, Amerykanin Matt Kaeberlain z Uniwersytetu w Waszyngtonie twierdzi, że postęp jaki obserwujemy w badaniach nad starzeniem spowoduje, że w ciągu najbliższych 40-50 lat uda się wydłużyć ludzkie życie w „dobrym zdrowiu” nawet o 25-50% [3]. To istotne zastrzeżenie, gdyż kluczowym jest połączenie długiego życia z dobrym zdrowiem. Prognozy Kaeberlaina mogą się ziścić, wskazują na to liczne osiągnięcia biogerontologów wykazujących, że dysponujemy już technikami i środkami farmakologicznymi, dzięki którym możemy ingerować w przebieg komórkowych procesów starzeniowych, a poprzez to osiągać efekt w postaci dłuższego życia osobniczego [1-4].

### STARZENIE KOMÓREK

Wyniki badań opublikowane w 2018 roku w czasopiśmie *Aging* wskazują na nowe metody, dzięki którym naukowcom z University of Exeter w Wielkiej Brytanii udało się odwrócić postęp procesów starzenia komórek ludzkich dzięki zastosowaniu pewnych związków chemicznych [5].

Czas życia komórek jest zróżnicowany i trwa od kilku dni (plemniki, komórki nabłonka jelit) nawet do kilkudziesięciu lat (komórki nerwowe, komórki soczewki). Jednym z czynników starzenia komórkowego jest uszkodzenie DNA jądra komórki i DNA mitochondriów (mtDNA) za sprawą działania np. wolnych rodników tlenowych. Z kolei generowanie wolnych rodników tlenowych może być wzmagane także czynnikami zewnętrznymi, co może jednocześnie sprzyjać rozwojowi chorób związanych z wiekiem. W warunkach eksperymentalnych uzyskano zahamowanie procesów starzeniowych w niektórych typach komórek poprzez chemiczne oddziaływanie na ich mitochondria. Przetestowano trzy związki chemiczne określane jako AP39, AP123 i RT 01, które dostarczały do mitochondriów komórkowych cząsteczki siarkowodoru [5].

Mimo, że siarkowodor w wysokich dawkach wywiera działanie toksyczne hamując oddychanie komórkowe poprzez blokowanie oksydazy cytochromowej, to niskie dawki tego gazu podawane bezpośrednio do mitochondriów pobudzają stare lub uszkodzone komórki do produkcji energii. Zapewnia to podaż energii wystarczającą do przeżycia komórki w dobrej kondycji i zachowania jej zdolności podziałowych. Co więcej, opisywane związki w warunkach *in vitro* powodowały nawet 40-50% spadek liczby starzejących się komórek. Wykorzystując nowe związki chemiczne badacze opisali ich wpływ na czynniki, które uczestniczą w modyfikacji potranskrypcyjnej produktu ekspresji genów (tzw. czynniki splicingowe, SRSF2 i HNRNPD, odpowiadające za usuwanie z mRNA sekwencji niekodujących – intronów i łączenie kodujących fragmentów – eksonów) [5]. Czynniki te odgrywają kluczową rolę w zmianach komórkowych zachodzących wraz z wiekiem. W wielu badaniach prowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano, że utrzymanie w komórkach sprawnie funkcjonujących mitochondriów pomaga zapobiegać, a nawet odwracać skutki przyspieszonego starzenia. Ponadto, w opisywanych badaniach poprawiano również kondycję mitochondriów komórek śródbłonna wyścielających ściany naczyń krwionośnych. Może to w przyszłości zaowocować nowymi formami profilaktyki i terapii w przypadku dysfunkcji naczyń krwionośnych, które są przyczyną szeregu chorób towarzyszących starzeniu [5, 6].

### TRANSFUZJA KRWI

W czasopismach *Nature* i *Science* w 2014 roku opublikowano wyniki badań wykazujące, że tradycyjna transfuzja krwi (starszemu osobnikowi przetoczono krew osobnika młodego), pozwala poprawić sprawność fizyczną i stan zdrowia biorcy, jak również dzięki nowym komórkom macierzystym jakie pojawiły się w organizmie starszego osobnika uzyskano efekt w postaci polepszenia pracy mózgu. Komórki macierzyste dały początek nowym neuronom, wzrosła liczba połączeń synaptycznych, a osobnik z tak zregenerowanym mózgiem szybciej się uczył [7, 8]. Wprawdzie eksperyment dotyczył myszy, ale sporo obserwacji poczynionych w badaniach zwierząt możemy rozpatrywać w odniesieniu do organizmu człowieka. Zauważono, że u uczestniczących w eksperymencie myszy korzystne zmiany dotyczyły także hipokampu, który uszkodzony jest u osób cierpiących na chorobę Alzheimera [4, 7, 8]. Opisywane badania mogą mieć znaczenie dla opracowania w przyszłości skutecznych leków przeciwko tej neurodegeneracyjnej chorobie. W innych badaniach uzyskano efekt w postaci poprawy węchu u starych myszy z przetoczoną krwią osobników młodych. Korzystny wpływ na zmiany w mózgu zwierząt mogą wywierać, jak podają badacze, także obecne we krwi osobników młodszych liczne związki chemiczne i biomolekuły (np. czynnik wzrostu GDF11) [4, 7, 8]. Również we krwi człowieka znajduje się szereg związków chemicznych wpływających na aktywność genów, a poprzez to pracę licznych tkanek, w tym mózgu. Zatem następnym krokiem

powinny być badania prowadzone na ludziach. Niemniej należy pamiętać o sporej różnicy między człowiekiem a gryzoniami dotyczącej tempa i charakteru metabolizmu, grup krwi, a także gatunkowo-specyficznej długości życia (mysz żyje 2 lata, a metabolizm zwierzęcia, w tym jego mitochondriów jest 40-krotnie szybszy niż człowieka) [4, 7, 8].

Nie tylko krew może mieć właściwości regeneracyjne. Podobne efekty uzyskano w badaniach dotyczących jajników. Z opublikowanych badań zespołu japońskiego (zespół badawczy Noriko Kagawy, jednej z Tokijskich klinik) wynika, że gdy starym samicom myszy przeszczepiono jeden, bądź oba jajniki pobrane od osobników młodych, odzyskiwały one nie tylko płodność, ale żyły nawet o 40% dłużej [4]. Inne badania prowadzone w Utah State University wykazały, że stare osobniki z przeszczepionymi młodymi jajnikami charakteryzują się wyższą odpornością na infekcje, a ich metabolizm był bardziej korzystny [1, 4, 7-9].

## FARMAKOLOGIA

Obecnie intensyfikowane są badania nad wykorzystaniem środków farmakologicznych w celu wydłużenia czasu życia ludzi. Okazuje się, że co najmniej kilka leków zatwierdzonych do stosowania u ludzi, działa również na mechanizmy komórkowe [2, 10]. Ingerencja w nie pozwala na przedłużenie życia. Udowodniono, że niektóre z tych preparatów mają zdolność przedłużania średniego i maksymalnego czasu życia u myszy i innych zwierząt laboratoryjnych [2, 3, 10].

W roku 2016 rozpoczęto pierwsze badania kliniczne sprawdzające czy metformina – lek popularny w leczeniu cukrzycy, spowalnia starzenie u ludzi. Naukowo stwierdzono, że osoby chore na cukrzycę starzeją się szybciej niż ludzie zdrowi [3, 10]. Przyczyną tego jest fakt, że glukoza poprzez przyłączenie do wolnych grup aminowych modyfikuje białka w organizmie chorej osoby. Metformina, jak wykazały badania epidemiologiczne, ma działanie przeciwnowotworowe. Osoby przyjmujące ten specyfik rzadziej zapadają na nowotwory złośliwe [3]. Metformina korzystnie wpływa również na pracę układu sercowo-naczyniowego, ponadto, jak wynika z badań brytyjskich przeprowadzonych w 2014 roku, osoby starsze chorujące na cukrzycę a przyjmujące metforminę żyją o 15% dłużej niż grupa kontrolna osób niechorujących. Osoby te żyły też dłużej od pacjentów chorych przyjmujących inne leki – pochodne sulfonilomocznika, co sugeruje, że nie samo leczenie cukrzycy odpowiada za obserwowany efekt, a właśnie stosowanie w terapii metforminy [3, 10]. Sam mechanizm molekularny takiego działania metforminy nie jest do końca jasny, niemniej wiadomo, że ma wpływ na działanie insuliny i działa hamująco na szlak biochemiczny mTOR [2, 3, 10].

## PROCESY MOLEKULARNE mTOR

Gdy w roku 2001 Valter Longo z Uniwersytetu w Południowej Kalifornii zauważył, że głodzone komórki drożdży żyją dłużej, stwierdzono, że za efekt ten odpowiada kaskada procesów molekularnych zwana mTOR [3]. Tak nazywany jest też kluczowy enzym tego szlaku regulującego metabolizm komórkowy. Podobne efekty jak głodzenie wywołuje preparat znany jako rapamycyna, wyizolowany z bakterii glebowych z Wyspy Wielkanocnej (w języku autochtonów Rapa Nui – stąd nazwa). Kiedy dochodzi do aktywacji mTOR komórka metabolizuje intensywnie, a kiedy mTOR zostaje zablokowany np. przez rapamycynę lub poprzez głodzenie, metabolizm komórkowy spowalnia. Ma to wpływ na długość życia komórek. Wiadomo obecnie, że głodzenie i restrykcja kaloryczna są czynnikami wydłużającym życie zwierząt laboratoryjnych [2]. Ponadto rapamycyna znalazła obecnie zastosowanie jako immunosupresant i lek przeciwnowotworowy. Gdy myszom zaaplikowano rapamycynę (ośrodki badawcze w USA, San Antonio w Teksasie i Ann Arbor w Michigan oraz Bar Harbor w Maine) mysie samice żyły 13% dłużej, a samce o 9% dłużej. Problemem ze stosowaniem przeciwstarzeniowym rapamycyny jest jednak to, że silnie osłabia ona działanie układu odpornościowego. Nie wiadomo zatem czy uzyskane w warunkach laboratoryjnych efekty mogłyby zaistnieć poza laboratorium. Niemniej warto w tym kontekście wspomnieć o badaniach przeprowadzonych w Danii, które wykazały, że zdrowi stulatkowie charakteryzowali się obniżoną aktywnością mTOR [3].

Rapamycyna staje się także lekiem skutecznym w terapii rzadkiej choroby mitochondrialnej jaką jest Zespół Leigha [11]. Badania przeprowadzone na mysim modelu choroby potwierdziły wpływ inhibitora kinazy mTOR, jakim jest rapamycyna, na opóźnienie progresji choroby i wydłużenie czasu przeżycia zwierząt. W kontekście omawianej roli dysfunkcji mitochondriów w procesie starzenia, badania te mogą mieć spore znaczenie w profilaktyce i strategiach postępowania przeciwstarzeniowych. W 2013 roku czasopismo Science opublikowało artykuł opisujący doświadczenia przeprowadzone na mysim modelu Zespołu Leigha [11]. Zwierzętom podawano rapamycynę i odnotowano korzystne efekty takiej terapii, między innymi zapobieganie degeneracji układu nerwowego (uszkodzeń mózgu) [2, 3, 11, 12].

## SUBSTANCJE SPOWALNIAJĄCE PROCESY STARZENIA

Starzenie nie jest chorobą i rozpatrywane musi być jako efekt szeregu procesów molekularnych przebiegających na poziomie subkomórkowym, a także wyższych poziomach organizacji życia [13]. Nadal poszukiwane są substancje mające wpływ na spowolnienie tych procesów. Potencjalnych, nowych czynników przeciwstarzeniowych testuje się obecnie bardzo dużo. Przykładem jest akarboza, lek stosowany przeciwko cukrzycy, który znacząco przedłuża życie mysim samcom. Lek hormonalny, alfa-estradiol, także spowalnia starzenie. Czynniki stosowane w terapii nowotworów mogą być potencjalnie wykorzystywane do usuwania ze starzejącego się organizmu komórek, których funkcjonowanie jest zaburzone i mogą być potencjalnym zagrożeniem dla całego organizmu [2, 3, 4].

Tabela 1 Przykłady wielu teorii starzeniowych wskazują jak złożona jest obecnie wiedza dotycząca mechanizmów starzenia. Poznanie tych mechanizmów jest warunkiem tworzenia skutecznych strategii w zakresie ingerencji przeciwstarzeniowych

Nazwa teorii	Autor, rok
Teoria nieuchronności starzenia się i śmierci	Wallace, 1889
Teoria programowanej śmierci	Weismann, 1892
Teoria nagromadzenia mutacji	Medawar, 1952
Teoria wolnorodnikowa (stresu oksydacyjnego)	Harman, 1956
Teoria mutacji somatycznych	Szilard, 1959
Teoria usieciowania białek	Bjorksten, 1960
Teoria immunologiczna	Walford, 1962
Teoria zbędnego DNA	Medvedev, 1964
Teoria starzenia komórkowego (proliferacyjna)	Hayflick, 1965
Teoria mitochondrialna	Alexander, 1967
Teoria lipofuscynowa	Reichel, 1968
Teoria neuroendokrynowa	Dilrnan, 1970
Teoria końca replikacji	Olovnikov, 1973
Teoria błonowa	Zs-Nagy, 1978
Teoria glikacyjna	Monnier, 1981
Teoria telomerowa	Harley, 1990
Teoria osi mitochondrialno-lizosomalnej	Brunk i Terman, 2002
Teoria hiperfunkcji	Blagosklonny, 2006

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [1, 13, 18]

Wśród leków, które mogą likwidować uszkodzone komórki (na drodze apoptozy) na uwagę zasługują dwa, mające zastosowanie jako leki przeciwko nowotworom – dasatynib i nawitoklaks [3]. Pod uwagę brana jest także kwercetyna, będąca naturalnym flawonoidem o działaniu antyoksydacyjnym (obecna w skórkach jabłek i w kaparach) [3]. Ponadto badane są sirtuiny (SIRT 1-7), enzymy usuwające z organizmu szereg toksycznych metabolitów (w tym wolne rodniki) oraz regulujące metabolizm komórkowy [2, 14]. Zachęcające są próby stosowania polifenolu jakim jest rezweratrol, który aktywuje SIRT do spowalniania niektórych objawów starzenia. Niemieccy badacze z Ośrodka Systemów Biologii Starzenia przy Uniwersytecie w Jenie badają zawarty w wodzie lit, upatrując w nim głównego źródła długowieczności Japończyków [4].

Samych teorii wyjaśniających mechanizmy starzenia znanych jest kilkanaście (tabela 1), a każda opisuje starzenie jako efekt szeregu zmian molekularnych zachodzących w czasie życia komórek i organizmów [13]. Celem tych poszukiwań nie jest wyeliminowanie z życia ludzkości starzenia i śmierci, a poznanie mechanizmów odpowiadających za starzenie i możliwości wpływu na nie, aby wydłużyć i poprawić jakość ostatniego etapu życia osobniczego [15, 16]. Na pytanie dotyczące granicy długowieczności nie znaleziono dotychczas odpowiedzi.

## DIETA A STAROŚĆ

Badania nad wpływem diety ograniczającej kaloryczności posiłków na długość życia i proces starzenia sięgają lat 30. ubiegłego stulecia [16]. Zaobserwowano, że szczury laboratoryjne, którym racjonowano pożywienie żyły znacznie dłużej niż zwierzęta spożywające pokarm bez ograniczeń (*ad libitum*). Obserwacje te dotyczyły także tak różnych organizmów jak drożdże, nicienie, owady i liczne ssaki. Z badań tych wynikało, że redukcja spożycia o 30-50% ma wpływ na wydłużenie średniego, jak i maksymalnego czasu życia organizmów nawet o 20-50% [2, 16]. Do dzisiaj ograniczenie kaloryczne jest uznawane za jedyny (nie związany z manipulacjami genetycznymi) sposób wydłużenia życia. Efekt ten jest skutkiem obniżenia stężenia glukozy, insuliny i trijodotyroniny we krwi, ponadto zwiększenia wrażliwości komórek na insulinę, spadku temperatury ciała oraz nasilenia procesów naprawy DNA i apoptozy komórkowej. Restrykcja kaloryczna wpływa też na opóźnienie zmian starzeniowych w układzie nerwowym i układzie endokrynowym, a także na procesy epigenetyczne modyfikujące funkcje komórek macierzystych, co sprzyja regeneracji tkanek [2, 16]. Według aktualnych badań restrykcja kaloryczna skutkująca przedłużeniem życia i spowolnieniem zmian starzeniowych ma też swoje przyczyny w modyfikacjach mikrobiomu jelitowego (mikroflora jelitowa). Jak wykazano, dieta obniżająca o 30% zapotrzebowanie kaloryczne prowadzi do zmian w składzie mikrobiomu jelitowego w którym przeważają wówczas dobroczynne bakterie np. *Lactobacillus*, skutkuje to uszczelnieniem bariery błony śluzowej jelita i zatrzymaniem w nim endotoksyn [17]. Wiadomo przy tym, że podczas starzenia bariera ta ulega rozszczelnieniu wskutek czego endotoksyny przenikając do krwi przyspieszają i nasilają przewlekły proces zapalny określany jako zapalenie starcze. Taki przedłużający się stan zapalny nie tylko przyczynia się do zmian starzeniowych, ale także do rozwoju chorób towarzyszących starzeniu [2, 14, 16, 17]. Ponadto, zrozumienie molekularnego podłoża efektów restrykcji kalorycznej stwarza też możliwość ingerencji farmakologicznej w procesy starzeniowe. Wśród związków o takim działaniu wymienia się rezweratrol (trans-3,5,4'-trihydroksystilben) obecny w winogronach i czerwonym winie. Rezweratrol wydłuża bowiem życie zwierząt laboratoryjnych takich jak nicien *C. elegans*, czy muszka owocowa *D. melanogaster*. Nowością są z kolei obserwacje, że rezweratrol wydłuża życie nawet o 15% i poprawia liczne parametry biochemiczne u otyłych myszy wobec których stosowano dietę wysokokaloryczną [19]. Takie efekty działania rezweratrolu mogą wynikać z indukowanej jego działaniem aktywacji białka Sir2/Sirt1 i zależnego od niego usprawnienia pracy mitochondriów komórkowych [2, 16, 18, 19].

## PODSUMOWANIE

Trwają intensywne badania nad poszukiwaniem metod oraz substancji opóźniających procesy starzenia komórkowego. Na efekty eksperymentów oczekują koncerny farmaceutyczne i kosmetyczne, które mogłyby wdrożyć osiągnięcia nauki w procesach produkcji kosmetyków oraz opracowywania nowych technologii. Kolejne badania pokażą czy uda się nie tylko opóźnić procesy starzenia, ale również znacząco przedłużyć czas życia ludzi.

## LITERATURA

1. Sikora E, Bartosz G, Witkowski J (red.). *Biogerontologia*. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 2009.
2. Sawicki W, Malejczyk J, Wróblewska M. Aging subjugation: sirtuins, NFκB, mTOR, GH/IGF1 and caloric restriction. *Gerontol Pol* 2015, vol. 4: 143-158.
3. Gifford B. Życ do 120 lat. *Świat Nauki* 2016, vol. 10: 47-53.
4. Nadolski K. Pociąg do wieczności. *Wiedza i Życie* 2017, vol. 5: 26-32.
5. Latorre E, Torregrossa R, Wood ME, Whiteman M, Harries LW. Mitochondria-targeted hydrogen sulfide attenuates endothelial senescence by selective induction of splicing factors HNRNP2 and SRSF2. *Aging (Albany NY)* 2018, vol. 10(7): 1666-1681.
6. Sawicki W, Malejczyk J, Wróblewska M. Mechanisms of aging: molecule damage and inflammaging. *Gerontol Pol* 2015, vol. 1: 143-158.
7. Scudellari M. Ageing research: Blood to blood. *Nature* 2015, vol. 517(7535): 426-429.
8. Kaiser J. "Rejuvenation factor" in Blood Turns Back the Clock in Old Mice. *Science* 2014, vol. 344(6184): 570-571.
9. Sawicki W, Malejczyk J, Wróblewska M. Aging subjugation: cellular differentiation and stem cells. *Gerontol Pol* 2015, vol. 1: 143-158.
10. Bannister C A, Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL, Halcox JP, Scherthaner G, Mukherjee J, Currie CJ. Can People with Type 2 Diabetes Live Longer than Those Without? A Comparison of Mortality in People Initiated with Metformin or Sulphonylurea Monotherapy and Matched, Non-Diabetic Controls. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014, vol. 16(11): 1165-1173.
11. Johnson SC, Yanos ME, Kayser EB, Quintana A. mTOR inhibition alleviates mitochondrial disease in a mouse model of Leigh Syndrome. *Science* 2013, vol. 342(6165): 1524-1528.
12. Lamming DW, Lan Ye, Sabatini, DM, Baur JA. Rapalogs and mTOR inhibitors as Anti-aging Therapeutics. *Journal of Clinical Investigation* 2013, vol. 123(3): 980-989.
13. Jurgowiak M, Oliński R. Proces starzenia - przegląd aktualnych teorii i poglądów. *Kosmos* 1998, vol. 47(1): 1-11.
14. Jurgowiak M, Oliński R. Wolne rodniki a starzenie się. *Kosmos* 1995, vol. 44(1): 71-88.
15. Jurgowiak M. Ile przed Nami? *Wiedza i Życie* 2005, vol. 10: 54-61.
16. Witkowski J. Restrykcja dietetyczna a długość życia i starzenie się [w:] Sikora E, Bartosz G, Witkowski J (red.). *Biogerontologia*. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa 2009.
17. Zhang C, Li S, Yang L, Huang P. Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice. *Nature Commun.* 2013, vol. 4: 2163-2173.
18. Jurgowiak M, Oliński R. Mitochondria a choroby i starzenie się. *Gerontol Pol* 1997, vol. 5(1): 12-16.
19. Yi-Rong Li, Shiming Li, Chi-Chien Lin. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. *BioFactors* 2018, vol. 44(1): 69-82.