

# Starzenie się organizmu a przewlekły stan zapalny

## *Ageing and chronic inflammation*

### STRESZCZENIE

Starzenie się to naturalny proces zachodzący w każdym organizmie, prowadzący do zmian na różnych poziomach: komórkowym, gdzie komórki po wielu podziałach stopniowo tracą zdolność do efektywnego funkcjonowania oraz w tkankach i narządach, które z czasem ulegają osłabieniu.

Celem pracy było zrozumienie oraz opis mechanizmów starzenia, zarówno wewnętrznych, jak i związanych z czynnikami egzogennymi. Zgłębienie ich otwiera drogę do opracowywania skutecznych metod opóźniających procesy starzenia się organizmu.

Badania w dziedzinie biochemii i biologii molekularnej umożliwiają rozwój innowacyjnych terapii farmakologicznych, takich jak terapie senolityczne czy manipulacja telomerami. Dodatkowo, zmiana stylu życia, w tym wprowadzenie diety bogatej w antyoksydanty oraz regularnej aktywności fizycznej, może skutecznie spowolnić procesy starzenia i ograniczyć ryzyko wystąpienia chorób charakterystycznych dla późniejszych etapów życia, co stanowi istotny obszar zainteresowań współczesnej nauki.

**Słowa kluczowe:** starzenie się, senescencja komórkowa, wolnorodnikowa teoria starzenia, inflammaging, stres, antyoksydanty, telomery, stan zapalny, uszkodzenie DNA

### ABSTRACT

Ageing is a natural process that occurs in every organism, leading to changes at different levels: cellular, where cells gradually lose their ability to function efficiently after many divisions, and in tissues and organs, which weaken over time.

The study aimed to understand and describe the mechanisms of ageing, both intrinsic and related to exogenous factors. Recognising them opens the way to developing effective methods for delaying the ageing process.

Research in biochemistry and molecular biology enables the development of innovative drug therapies, such as senolytic therapies or telomere manipulation. In addition, lifestyle modifications such as an antioxidant-rich diet and regular physical activity can significantly slow down age-related changes and reduce the risk of diseases of old age, which is one of the main goals of modern science.

**Keywords:** ageing, cellular senescence, free radical theory of ageing, inflammaging, stress, antioxidants, telomers, inflammation, DNA damage

### WSTĘP

Liczba badań nad procesami starzenia systematycznie rośnie. Są to naturalne i nieuniknione procesy biologiczne, które dotyczą każdego organizmu, niezależnie od gatunku czy środowiska życia. Obejmują one zarówno zewnętrzne oznaki, takie jak zmarszczki czy siwienie włosów, ale również zmiany zachodzące na poziomie komórkowym, biochemicznym i molekularnym.

Zrozumienie zależności między tymi procesami jest kluczowe dla opracowania nowych metod diagnostycznych oraz

terapeutycznych w medycynie geriatrycznej. Współczesne badania nad mechanizmami starzenia się wyróżniają trzy kluczowe procesy: senescencję, wpływ wolnych rodników na biomolekuły oraz koncepcję inflammaging, czyli starzenia się skóry wskutek przewlekłego stanu zapalnego o niskim nasileniu. Są to zjawiska, które powodują zmiany zachodzące na poziomie komórkowym organizmów.

Celem badań naukowych jest dostarczenie cennych informacji, które mogą przyczynić się do opracowania skutecz-

nych terapii spowalniających zarówno procesy, jak i widoczne oznaki starzenia, a także zmniejszających ryzyko chorób związanych z wiekiem. Zagadnienia związane ze zmianami w organizmie wywołanymi procesem starzenia nieustannie przyciągają uwagę, szczególnie specjalistów z zakresu zdrowia publicznego, medycyny geriatrycznej oraz estetycznej.

## SENESCENCJA

Senescencja, inaczej starzenie komórkowe, jest stałym zatrzymaniem komórki w cyklu komórkowym, powiązaniem z akumulacją nieprawidłowości w kwasie deoksyrybonukleinowym (DNA, *deoxyribonucleic acid*), spowodowanych skracaniem się telomerów oraz zmianami w mikrośrodowisku komórkowym. Do tych zmian zalicza się akumulację reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*), zwiększone wydzielanie czynników prozapalnych promujących stan zapalny oraz zaburzenia w strukturze i funkcji macierzy, które wpływają na komunikację międzykomórkową [1].

Zjawisko senescencji prowadzi do powstania starych komórek, które charakteryzują się znacząco zmienioną morfologią, dysfunkcją różnych organelli oraz zmienionym metabolizmem. Choć komórki te pozostają żywe i wykazują aktywność metaboliczną, tracą zdolność do dalszego podziału oraz prawidłowego funkcjonowania [1].

### Mechanizmy indukujące senescencję

- Skracanie telomerów. Telomery to struktury ochronne znajdujące się na końcach chromosomów, pełniące kluczową rolę w zapobieganiu utracie cennej informacji genetycznej podczas podziałów komórkowych. Zjawisko znane jako ograniczenie Hayflicka opisuje liczbę podziałów, które komórki mogą przejść, zanim ich dalsza proliferacja zostanie zatrzymana. Oznacza to, że komórki somatyczne (czyli komórki organizmu wielokomórkowego, z wyjątkiem niezróżnicowanych komórek macierzystych lub komórek rozrodczych) mają wbudowany „zegar biologiczny”, ograniczający liczbę ich podziałów. Każdy cykl podziału prowadzi do stopniowego skracania telomerów. Po osiągnięciu krytycznie krótkiej długości telomerów komórki przechodzą w stan senescencji (lub w niektórych przypadkach ulegają apoptozie), czyli zatrzymują się w cyklu komórkowym. Jest to mechanizm ochronny, który zapobiega dalszemu skracaniu chromosomów i powstawaniu mutacji mogących prowadzić do poważnych dysfunkcji komórek [3].
- Zaburzenia struktury DNA mogą być spowodowane zarówno przez czynniki zewnętrzne, takie jak: promieniowanie ultrafioletowe (UV, *ultraviolet radiation*), toksyny, składniki żywności, niedobory witamin antyoksydacyjnych oraz inne zanieczyszczenia środowiskowe, jak i przez czynniki wewnętrzne, jak stres oksydacyjny. Warto jednak zauważyć, że stres oksydacyjny, choć klasyfikowany jako czynnik wewnętrzny, może być wyzwalany przez czynniki egzogenne, co podkreśla złożoność tych procesów. Przykładem

może być nadmierna ekspresja dysmutazy ponadtlenkowej (SOD, *superoxide dismutase*) w przebiegu zespołu Downa, która prowadzi do dysfunkcji mechanizmów antyoksydacyjnych. W odpowiedzi na uszkodzenia komórkowe uruchamiane są różne mechanizmy naprawcze, które chronią komórkę przed dalszymi uszkodzeniami. Jednym z tych mechanizmów jest aktywacja szlaków sygnalizacyjnych, takich jak p53/p21 i p16INK4a. Szlaki te prowadzą do zatrzymania cyklu komórkowego, czyli indukcji senescencji [2].

### Skutki senescencji

Fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem się (SASP, *senescence associated secretory phenotype*) to zjawisko, w którym komórki w stanie senescencji zaczynają wydelać szereg substancji, takich jak cytokiny, chemokiny, proteazy i czynniki wzrostu. Substancje te mogą prowadzić do przewlekłego stanu zapalnego, uszkodzenia sąsiednich komórek i tkanek, a w konsekwencji przyczyniać się do rozwoju chorób. W skrócie, SASP to „negatywny wpływ” komórek senescencyjnych na organizm, który może pogarszać zdrowie w miarę starzenia się [4]. Zrozumienie mechanizmów senescencji oraz jej wpływu na różne systemy i funkcje organizmu może pomóc w opracowywaniu nowych strategii terapeutycznych i przyczynić się do spowolnienia procesu starzenia [5].

### Terapie senolityczne

Rozwijane są różne terapie mające na celu zwalczanie lub łagodzenie skutków senescencji. Terapie senolityczne, takie jak stosowanie dasatynibu i kwercetyny, koncentrują się na eliminacji komórek senescencyjnych. Dasatynib to lek stosowany głównie w leczeniu nowotworów, w tym przewlekłej białaczki szpikowej. W badaniach preklinicznych wykazano, że Dasatynib wykazuje działanie senolityczne, eliminując komórki senescencyjne gromadzące się w różnych tkankach, takich jak mięśnie czy tkanka tłuszczowa. Dasatynib działa poprzez aktywację szlaków prowadzących do śmierci komórek senescencyjnych, w tym przez inhibicję kinaz tyrozynowych, co może pozytywnie wpływać na spowolnienie procesu starzenia.

Badania prekliniczne oraz kliniczne oceniają skuteczność tych terapii i ich potencjalne korzyści zdrowotne [6]. Ponadto badania nad manipulacją telomerami dostarczają nowych perspektyw terapeutycznych. Wydłużenie telomerów mogłoby znacząco wpłynąć na żywotność komórek i opóźnić ich starzenie się [7]. Choć obecnie takie manipulacje są ciągle w fazie eksperymentalnej, rozwój technologii edytowania genów takich jak np. zgrupowane, regularnie rozproszone, krótkie powtarzające się sekwencje palindromiczne (CRISPR, *Clustered Regularly-Interspaced Short Palindromic Repeats*) stwarza realne szanse na wdrożenie tego typu terapii w przyszłości. CRISPR to przełomowa metoda edycji genów, działająca jak precyzyjne molekularne nożyczki, które pozwalają na wycinanie, modyfikowanie lub wstawianie określonych fragmentów DNA, co umożliwia celowaną modyfikację materiału genetycznego [8].

## WOLNORODNIKOWA TEORIA STARZENIA SIĘ

Wolnorodnikowa teoria starzenia się, rozwinięta w 1956 roku przez Harmana, wskazuje na destrukcyjną rolę reaktywnych form tlenu (RFT) w uszkodzaniu kluczowych biomolekuł, takich jak DNA, białka i lipidy. RFT mogą powstawać w wyniku procesów wewnątrzkomórkowych, takich jak oddychanie mitochondrialne, ale także pod wpływem czynników egzogen-nych. Do tych czynników należą promieniowanie UV, które indukuje fotolizę wody w komórkach, toksyny środowiskowe oraz składniki żywności [8].

### Mechanizmy uszkodzeń spowodowanych przez RFT

- Modyfikacja DNA. RFT mogą powodować różnorodne zmiany w DNA, w tym pęknięcia nici oraz uszkodzenia zasad azotowych. Na przykład guanina może być przekształcana w 8-oksoguaninę, co prowadzi do powstawania mutacji lub polimorfizmów, potencjalnie zwiększając ryzyko nowotworzenia [9]. Tego rodzaju modyfikacje mogą zaburzać ekspresję genów, co również wiąże się z procesem starzenia i rozwojem różnych chorób.
- Uszkodzenia białek. RFT mają zdolność modyfikowania reszt aminokwasowych w białkach, co prowadzi do ich utleniania i denaturacji. Zmiany te negatywnie wpływają na strukturę i funkcję białek (zarówno strukturalnych, jak i enzymatycznych) oraz mogą zakłócać interakcje białkowe [10]. Uszkodzone białka mogą także ulegać agregacji, co może prowadzić do dysfunkcji komórkowych i w konsekwencji wywoływać poważne patologie.
- Uszkodzenia lipidów. Peroksydacja lipidów to proces, w którym RFT utleniają lipidy błon komórkowych, prowadząc do powstania reaktywnych aldehydów, takich jak malondialdehyd. Uszkodzenia te mają istotny wpływ na funkcjonowanie błony komórkowej, w tym na jej płynność i integralność. Reaktywne aldehydy mogą również indukować stany zapalne oraz powodować uszkodzenia strukturalne błon komórkowych i błon organelli wewnątrzkomórkowych.

### Skutki uszkodzeń wywołanych przez RFT

Przewlekłe uszkodzenia wywołane przez RFT mają poważne konsekwencje dla zdrowia i funkcjonowania organizmu. Modyfikacje DNA mogą prowadzić do istotnych zmian cytogenetycznych, które zwiększają ryzyko rozwoju niektórych chorób, w tym nowotworów. Uszkodzenia białek wpływają na działanie enzymów i struktur komórkowych, co również stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia. Dysfunkcja białek ujawnia się między innymi w chorobach serca oraz chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera czy Parkinsona. Z kolei uszkodzenia lipidów mogą zaburzać funkcjonowanie błon komórkowych, wywołując stany zapalne lub dysfunkcje narządów, w tym układu sercowo-naczyniowego. Skumulowane uszkodzenia oksydacyjne przyczyniają się do degeneracji tkanek i narządów, co objawia się w postaci procesów starzenia [11].

## Przeciwdziałanie stresowi oksydacyjnemu

Organizm broni się przed skutkami stresu oksydacyjnego między innymi za pomocą enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD, *superoxide dismutase*), która przekształca anionorodnik ponadtlenkowy ( $O_2^-$ ) w nadtlenek wodoru ( $H_2O_2$ ), katalaza (CAT, *catalase*), rozkładająca  $H_2O_2$  do wody i tlenu oraz peroksydaza glutationowa (GPx, *glutathione peroxidase*), która redukuje nadtlenki lipidów oraz wolny  $H_2O_2$  za pomocą glutationu.

Stres oksydacyjny może być także skutkiem dysfunkcji genetycznych, np. nadmiernej ekspresji enzymu SOD w przebiegu zespołu Downa. Prowadzi to do nadprodukcji  $H_2O_2$  przy jednoczesnym niedoborze katalazy lub peroksydazy glutationowej, co zakłóca równowagę redoks. Zaburzenia te, wynikające zarówno z czynników wewnętrznych, jak i zewnętrznych, prowadzą do kumulacji uszkodzeń biomolekuł, zwiększając ryzyko chorób związanych z wiekiem, takich jak nowotwory, choroby sercowo-naczyniowe i neurodegeneracyjne [12, 13].

Oprócz enzymatycznych mechanizmów obronnych, organizm korzysta z nieenzymatycznych antyoksydantów, takich jak witaminy C, E i A, które neutralizują RFT. Witamina C, będąca antyoksydantem rozpuszczalnym w wodzie, bezpośrednio neutralizuje RFT w cytoplazmie. Z kolei witamina E, rozpuszczalna w tłuszczach, chroni błony komórkowe przed uszkodzeniem [14]. Obie te witaminy odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu integralności struktur komórkowych. Witamina A, zwłaszcza w formie retinolu i jego pochodnych (np. retinalu, kwasu retinowego), działa jako antyoksydant, oddając elektrony wolnym rodnikom. Dzięki temu wolne rodniki stają się stabilne i tracą swoją reaktywność. Witamina A, z uwagi na swoją strukturę, może bezpiecznie oddawać elektrony, pozostając stabilna [15].

W celu zwiększenia zdolności obronnych organizmu oraz zmniejszenia skutków stresu oksydacyjnego, istotnymi elementami są: dieta bogata w antyoksydanty, umiarkowana aktywność fizyczna oraz farmakoterapia. Stosuje się również suplementy diety, a także farmakoterapię wspierającą zdolności naprawcze komórek [16]. Oferta suplementów i leków na rynku jest obecnie obszerna, jednak nadal jest udoskonalana i poszerzana o nowe propozycje.

## INFLAMMAGING

Inflammaging to termin wprowadzony przez Franceschiego i współpracowników w 2000 roku. Odnosi się do występowania długotrwałego, łagodnego stanu zapalnego, który wraz z wiekiem może przyczyniać się do rozwoju wielu chorób przewlekłych, takich jak choroby sercowo-naczyniowe i neurodegeneracyjne [17]. Mechanizm inflammagingu obejmuje chroniczną aktywację układu odpornościowego oraz zmiany w profilach cytokin [18]. Odgrywa on kluczową rolę w zrozumieniu patogenetyki licznych chorób przewlekłych, powszechnych wśród osób starszych.

Przewlekły stan zapalny zwiększa ryzyko rozwoju i zaostżenia się następujących schorzeń:

- choroby sercowo-naczyniowe. Cytokiny prozapalne, takie jak interleukina-6 (IL-6) i czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ) odgrywają kluczową rolę w patogenezie miażdżycy. Wpływają one na funkcjonowanie ścian naczyń krwionośnych, prowadząc do przewlekłego stanu zapalnego, sprzyjającego odkładaniu się blaszek miażdżycowych oraz utracie elastyczności naczyń. W efekcie zwiększa się ryzyko zawału serca, udaru mózgu i choroby wieńcowej [19];
- choroby neurodegeneracyjne. Zmiany w profilach cytokinowych są powiązane z rozwojem chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i Parkinsona. Przewlekły stan zapalny powoduje uszkodzenia neuronów i ich degenerację, co może prowadzić do postępu tych schorzeń. W zaawansowanych stadiach objawia się to utratą funkcji poznawczych [20];
- cukrzyca typu II. Podwyższone poziomy cytokin prozapalnych mają istotny wpływ na rozwój insulinooporności, związanej z cukrzycą typu II. Przewlekły stan zapalny zakłóca funkcjonowanie komórek beta trzustki, które produkują insulinę, kluczową dla kontroli poziomu glukozy we krwi. Długotrwałe zapalenie przyczynia się do insulinooporności (zmniejszenia wrażliwości tkanek na insulinę), co zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu II i jej powikłań [21].

### Mechanizmy inflammagingu

Przewlekły stan zapalny wynika ze złożonych, wzajemnie powiązanych mechanizmów, które obejmują:

- aktywację ścieżek sygnalizacyjnych. Inflammaging jest ściśle związany z aktywacją kluczowych szlaków sygnalizacyjnych, takich jak szlak nuklearnego czynnika transkrypcyjnego

cyjnego kappa B komórek B (NF- $\kappa$ B, *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). NF- $\kappa$ B odgrywa centralną rolę w regulacji ekspresji cytokin prozapalnych, w tym IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$ . Cytokiny te inicjują i podtrzymują stan zapalny w organizmie. Długotrwała aktywacja szlaku NF- $\kappa$ B prowadzi do chronicznego stanu zapalnego, który trudno opanować, co negatywnie wpływa na funkcjonowanie wielu układów i narządów [22, 23];

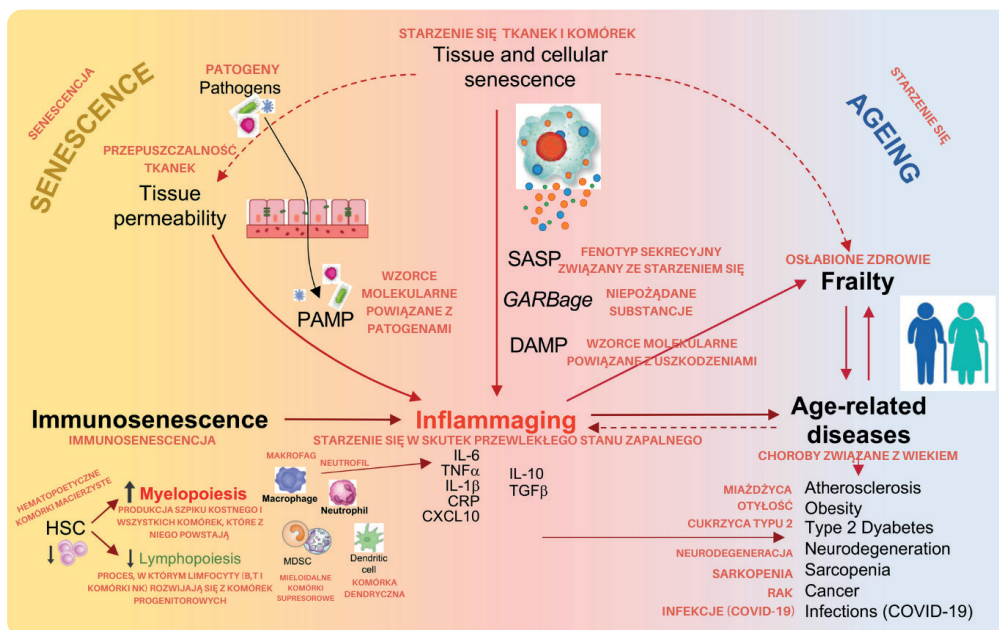
- zmiany w mikrobiomie. Najnowsze badania wskazują, że zmiany w składzie mikrobiomu jelitowego mogą odgrywać istotną rolę w rozwoju inflammagingu. Dysbioza jelitowa, czyli zaburzenie równowagi mikrobioty, prowadzi do zwiększonej przepuszczalności jelit, znanej jako „przeciek jelitowy”. Zwiększona przepuszczalność jelit umożliwia przenikanie patogenów i toksycznych substancji do krwiobiegu, co aktywuje układ odpornościowy i sprzyja przewlekłemu stanowi zapalnemu [24].

Opisane mechanizmy są ze sobą ściśle powiązane, a zrozumienie ich wzajemnych interakcji jest kluczowe dla opracowania skutecznych strategii terapeutycznych (rys. 1). Kontrola przewlekłego stanu zapalnego może znacząco spowolnić proces starzenia się organizmu i zmniejszyć ryzyko rozwoju chorób przewlekłych.

### Sposoby redukcji przewlekłego zapalenia

W celu redukcji przewlekłych stanów zapalnych i łagodzenia ich skutków opracowano różnorodne strategie interwencyjne, obejmujące podawanie leków, zdrowy styl życia, odpowiednią dietę oraz wdrażanie tzw. terapii celowanych.

- Leki przeciwzapalne. W leczeniu przewlekłego stanu zapalnego stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) oraz



Rys. 1 Schemat łączący starzenie się/immunosenesencję, stany zapalne, osłabienie oraz choroby związane z wiekiem Źródło: [1]

inhibitory interleukiny-6 (IL-6, *interlukin 6*). NLPZ, takie jak ibuprofen czy naproksen, ich działanie polega na blokowaniu enzymów odpowiedzialnych za syntezę prostaglandyn, które są mediatorami stanu zapalnego. Inhibitory IL-6, np. tocilizumab, hamują działanie IL-6, jednej z kluczowych cytokin prozapalnych odgrywającej istotną rolę w podtrzymywaniu przewlekłego zapalenia [24].

- Dieta i styl życia. Dieta bogata w przeciwutleniacze takie jak witaminy C, A i E, polifenole oraz kwasy tłuszczowe omega-3, pomaga neutralizować reaktywne formy tlenu (RFT) i obniżyć poziom cytokin prozapalnych [25]. Regularna aktywność fizyczna również odgrywa kluczową rolę w redukcji przewlekłego stanu zapalnego, poprawiając funkcje metaboliczne, wzmacniając układ odpornościowy i regulując procesy zapalne. Ćwiczenia fizyczne sprzyjają zmniejszeniu poziomu cytokin prozapalnych oraz zwiększają produkcję białek o działaniu przeciwzapalnym, takich jak iryryna i adiponektyna [26].
- Terapie celowane. Terapie celowane koncentrują się na modulowaniu specyficznych szlaków sygnalizacyjnych związanych z przewlekłym stanem zapalnym. Przykładem takiego działania jest zastosowanie inhibitorów szlaku NF- $\kappa$ B. Szlak ten jest odpowiedzialny za regulację ekspresji cytokin prozapalnych, a w konsekwencji utrzymywanie stanu zapalnego. Inhibitory blokują działanie szlaku, co pozwala ograniczyć odpowiedź zapalną. Innym podejściem są modulatory jednonucleotydowych, niekodujących cząsteczek kwasu rybonukleinowego (miRNA, *micro ribonucleic acid*), które mogą zmieniać ekspresję genów zaangażowanych w procesy zapalne. Choć wdrożenie terapii celowanych na szeroką skalę jest trudne i kosztowne, może w przyszłości odegrać przełomową rolę w zwalczaniu przewlekłego zapalenia związanego z wiekiem [27].

## PODSUMOWANIE

Starzenie się organizmu to złożony proces, który wiąże się z trzema kluczowymi mechanizmami: senescencją komórkową, stresem oksydacyjnym oraz przewlekłym stanem zapalnym (inflammaging). Zrozumienie tych procesów ma kluczowe znaczenie dla opracowywania skutecznych strategii opóźniających starzenie się i zmniejszających ryzyko chorób wieku podeszłego.

Senescencja komórkowa, spowodowana skracaniem się telomerów, prowadzi do akumulacji dysfunkcyjnych komórek, które wydzielają czynniki prozapalne, przyczyniając się do rozwoju chorób przewlekłych. Teoria wolnorodnikowa wskazuje na destrukcyjny wpływ reaktywnych form tlenu na kluczowe biomolekuły, takie jak DNA, białka i lipidy, co również przyspiesza procesy starzenia. Z kolei inflammaging, czyli przewlekły, subtelny stan zapalny, jest powiązany z rozwojem schorzeń sercowo-naczyniowych, neurodegeneracyjnych oraz cukrzycy typu II.

Współczesna nauka dostarcza nowych perspektyw terapeutycznych, takich jak terapie senolityczne, modulacja telomerów oraz strategie redukcji przewlekłego stanu zapalnego. Zdrowy styl życia, dieta bogata w antyoksydanty oraz farmakoterapia mogą znacząco spowolnić procesy starzenia się i poprawić jakość życia osób starszych. Dążenie do wydłużenia życia w zdrowiu jest głównym celem współczesnej medycyny geriatrycznej, mającej kluczowe znaczenie w starzejącym się społeczeństwie.

## LITERATURA / REFERENCES

1. Blevie A, Motta F, Durante B, et al. Immunosenescence, Inflammaging, and Frailty: Role of Myeloid Cells in Age-Related Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(2):123-144. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08909-7>
2. Campisi J, d'Abramo G. Cellular senescence: understanding aging at the cellular level. *Molecular Oncology*. 2013;7(3):290-301.
3. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell*. 2001;106(6):661-673.
4. Campisi J, d'Adda di Fagnana F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):729-40. <https://doi.org/10.1038/nrm2233>
5. van Deursen JM. The role of senescent cells in aging. *Nature*. 2014;509(7501):439-446.
6. Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: the senolytic drugs that target senescent cells. *Aging Cell*. 2015;14(4):644-658.
7. Wright WE, Shay JW. Telomere biology in aging and cancer. *Journal of Cellular Physiology*. 2005;205(2):324-330.
8. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*. 2014;157(6):1262-1278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.010>
9. Yang J, Luo J, Tian X, et al. Progress in Understanding Oxidative Stress, Aging, and Aging-Related Diseases. *Antioxidants*. 2024;13:394. <https://doi.org/10.3390/antiox13040394>
10. Loft S, Olson J. DNA damage and repair in aging. *Free Radical Research*. 2016;50(1):1-20.
11. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Free Radical Research*. 2006;40(12):1303-1309.
12. Ristow M, Schmeisser K. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011;51(2):327-336.
13. Sies H. On the history of oxidative stress: concept and some aspects of current development. *Current Opinion in Toxicology*. 2017;6:1-7.
14. Rhee SG. Cell signaling. *Science*. 2016;321(5895):796-799.
15. Brieger K, Schiavone S, Miller FJ, et al. Role of oxidative stress in cardiovascular disease. *Free Radical Research*. 2012;46(4):447-459.
16. Dao DQ, Ngo TC, Thong NM, Nam PC. Is Vitamin A an Antioxidant or a Pro-oxidant? *The Journal of Physical Chemistry B*. 2017;121(40):9348-9357. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b07065>
17. Izzard A, Stewart S. Antioxidants in the prevention of age-related diseases: a review of recent research. *Clinical Interventions in Aging*. 2013;8:785-797.
18. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2014;69(1):4-9.
19. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in aging, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(9):505-522.
20. Libby P, Hansson GK. Inflammation and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(2):261-270.
21. Heneka MT, O'Banion MK. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmunology*. 2007;184(1-2):69-91.
22. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(2):98-107.
23. Karin M, Lin A. NF- $\kappa$ B at the crossroads of life and death. *Immunity*. 2002;20(5):295-299.
24. Hakansson A, Molin G. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients*. 2011;3(6):637-682. <https://doi.org/10.3390/nu3060637>
25. Sanders DJ, Inniss S, Sebeos-Rogers G, et al. The role of the microbiome in gastrointestinal inflammation. *Biosci Rep*. 2021;41(6):1-24. <https://doi.org/10.1042/BSR20203850>
26. Krezalek MA, Alverdy JC. The role of the microbiota in surgical recovery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(5):347-352. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000299>
27. McAuley MT, Lichtenstein AH. The role of diet in reducing inflammation in the elderly. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016;30:1-9.