الجمهورية العربية السورية
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

العمر البيولوجي: نافذة جديدة لفهم الشيخوخة وتأثيرها على الرعاية الصيدلانية

Biological Age: A New Window into Understanding Aging and Its Impact on Pharmaceutical Care

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

إعداد الطالبات:

ساما أسامة عون **مي عبد المجيد الأسود**

إشراف الدكتور:

حسام الدين شحرور

2025-2024 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1. المقدمة:	6
2. النظريات التي تشرح أسباب الشيخوخة:	7
1.2. النظرية الجينية التطورية:	8
2.2. نظرية التيلوميرات:	9
3.2. نظرية التعددية الوظيفية التنافُريّة:	9
4.2. نظريَّةُ الساعةِ الجينيةِ فوق الوراثية:	10
5.2. نظرية تلف الحمض النووي:	10
6.2. نظرية الميتوكوندريا:	11
7.2. نظرية توازن البروتين الخلوي	11
8.2. النظرية البيئية:	12
9.2. نظرية الإجهاد في الشيخوخة:	12
3.المؤشرات التقليدية لقياس الشيخوخة البيولوجية:	13
1.3. عدم الاستقرار الجينومي:	13
2.3. طول التيلوميرات:	14
3.3. الهَرَم الخلوي:	15
4.3. الشيخوخة اللاجينية:	17
5.3. خلل الميتوكوندريا:	19
6.3. المؤشرات المعتمدة على الخلايا الجذعية:	20
4. الطرق الحديثة لقياس العمر البيولوجي:	21
1.4. تقييم الميكروبيوم:	21
2.4. الإكسوسومات:	23
3.4. الذكاء الاصطناعي:	24

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
5. الآلية الجزيئية للميتفورمين في التأثيرات المضادة للشيخوخة:	25
1.5. تنظيم وظيفة الميتوكوندريا واستقلاب الطاقة:	25
2.5. مسارات استشعار المغذيات:	27
3.5. مسار AMPK–mTOR وتفعيل الالتهام الذاتي:	28
4.5. الالتهاب وتثبيط الشيخوخة الخلوية:	29
5.5. التنظيم اللاجيني:	30
6. الآثار المضادة للشيخوخة الشاملة للميتفورمين:	32
1.6. الآليات التي يستهدف بها الميتفورمين سمات الشيخوخة عبر مسارات إشارات متعددة:	33
2.6. الصحة الاستقلابية والحفاظ على استتباب الغلوكوز والدهون:	33
3.6. حماية الجهاز القلبي الوعائي:	35
4.6. الجهاز العصبي والوظيفة الإدراكية:	35
5.6. السرطان والتنظيم المناعي:	36
7. أحدث التقدمات في الأبحاث ما قبل السريرية والتجارب السريرية:	37
8. المكملات النباتية ذات الإمكانات المضادة للشيخوخة:	40
1.8. المُكَيِّفات (Adaptogens):	41
9.المستقلبات النباتية ذات الخصائص المضادة للشيخوخة والطبية:	45
1.9. البوليفينولات:	45
2.9. الكاروتينات:	48
3.9. الفيتامينات:	50
10. الاستراتيجيات العلاجية لمكافحة الشيخوخة:	51
الحالة السريرية	59
الاستبيان	62
المراجع	68

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
العمر الزمني	CA	Chronological Age
العمر البيولوجي	BA	Biological Age
الانحدار الخطي المتعدد	MLR	Multiple Linear Regression
تحليل المكونات الرئيسية	PCA	Principal Component Analysis
طريقة كليميرا ودوبال	KDM	Klemera and Doubal Method
أنواع الأوكسجين التفاعلية	ROS	Reactive Oxygen Species
الحمض النووي الميتوكوندري	mtDNA	Mitochondrial DNA
تفاعل البوليميراز المتسلسل الكمي	Q-PCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction
الشظايا الطرفية المُقَيدة	TRF	Terminal Restriction Fragments
تحليل طول التيلومير الفردي	STELA	Single Telomere Length Analysis
فحص أقصر طول للتيلومير	TeSLA	Telomere Shortest Length Assay
الهَرَم المُحفَّز بالجينات المسرطنة	OIS	Oncogene-Induced Senescence
النمط الإفرازي المرتبط بالهَرَم	SASP	Senescence-Associated Secretory Phenotype
الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة	SCFAs	Short-Chain Fatty Acids
مرض التهاب الأمعاء	IBD	Inflammatory Bowel Disease
التصوير بالرنين المغناطيسي	MRI	Magnetic Resonance Imaging
بروتين كيناز المنشط	AMPK	activated protein kinase
سلسلة نقل الإلكترون الميتوكوندريا	ETC	Electron Transport Chain
مسار إشارات الأنسولين/عامل النمو الشبيه بالأنسولين	IIS	Insulin/IGF-1 Signaling pathway
عامل النمو الشبيه بالإنسولين-1	IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
هدف الثدييات من الراباميسين	mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
اعتلال العين المرتبط بالغدة الدرقية	TAO	Thyroid-Associated Ophthalmopathy
إنزيمات نزع الأسيتيل من الهيستون	HDACs	Histone Deacetylases

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
الداء السكري من النوع الثاني	**T2DM**	Type 2 Diabetes Mellitus
تجارب معشاة مُحكمة	**RCTs**	Randomized Controlled Trials
النسيج الدهني البني	**BAT**	Brown Adipose Tissue
الكيناز المنظم بإشارات خارج الخلية	**ERK**	Extracellular Signal-Regulated Kinases
مؤشر كتلة البطين الأيسر	**LVMI**	Left Ventricular Mass Index
مرض الزهايمر	**AD**	Alzheimer's Disease
الكوليسترول البروتيني الدهني منخفض الكثافة جدًّا	**VLDL-C**	Very Low-Density Lipoprotein Cholesterol
الكوليسترول البروتيني الدهني مرتفع الكثافة	**HDL-C**	High-Density Lipoprotein Cholesterol
نزيم المصفوفة الميتالوبروتيناز 1	**MMP-1**	Matrix Metalloproteinase-1
الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية	**NSAIDs**	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
المركبات الشبيهة بالمايكوس	**MAAs**	Mycosis-Associated Agents
نظام اليوبيكويتين–بروتيازوم	**UPS**	Ubiquitin-Proteasome System
ونظام الالتهام الذاتي–الجسيمات الحالة	**ALS**	Autophagy-Lysosome system
مرض باركنسون	**PD**	Parkinson's Disease
التصلب الجانبي الضموري	**ALS**	Amyotrophic Lateral Sclerosis
المركبات المنشطة للسيرتوين	**STACs**	Sirtuin-Activating Compounds
الخلايا الجذعية المكونة للدم	**HPSCs**	Hematopoietic Stem and Progenitor Cells

قائمة الأشكال:

الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): نظرة عامة على نظريات الشيخوخة	9
الشكل (2): الآليات التي يستهدف بها الميتفورمين الشيخوخة والأمراض المرتبطة بالعمر	33
الشكل (3): الآليات فوق الجينية المسؤولة عن الشيخوخة	55

1. المقدمة:

تترافق الشيخوخة مع تدهور تدريجي في الوظائف الفيزيولوجية وتراكم الأضرار في الجسم، مما يؤدي إلى زيادة مخاطر الأمراض والوفاة [1]. يُستخدم العمر الزمني (CA: Chronological Age)، المُحدد بناءً على تاريخ الميلاد، كمعيار تقليدي لتقييم الشيخوخة. ومع ذلك، قد يختلف مدى التقدم في الشيخوخة بشكل كبير بين الأفراد الذين لديهم نفس العمر الزمني [2]. لذلك، لا يُعتبر العمر الزمني أفضل مؤشر لتقييم درجة الشيخوخة عند البشر.

للبحث عن مؤشر أفضل لتقييم درجة الشيخوخة، يُستخدم العمر البيولوجي (BA: Biological Age) [3,4] كبديل للعمر الزمني لتقدير حالة الشيخوخة. يُعد BA النموذج الأكثر شيوعًا، ويعتمد على علامات الشيخوخة. تُصنف علامات الشيخوخة إلى فئات مثل البيانات المبنية على التركيب النسيجي (مثل متيلة الحمض النووي، البيانات الاستقلابية، البروتينات، إلخ)، والعلامات الحيوية السريرية المُستخرجة من تحاليل الدم، الخلايا الدموية، قياسات الجسم، وفحوص وظائف الأعضاء [5]. تُعتبر "ساعة الشيخوخة" (المطورة من البيانات الجينومية) شكلًا آخر من أشكال العمر البيولوجي، حيث تُدمج بيانات متعددة لإنشاء هذا المفهوم [6,7]). حتى الآن، نادرًا ما تُستخدم هذه البيانات في إنشاء نماذج BA بسبب التكلفة العالية لتطبيقها على نطاق واسع. تستخدم النماذج السابقة للعمر البيولوجي علامات شيخوخة من أعضاء/أنظمة متعددة، مثل العلامات الدموية [8,9]، العلامات الجينية [10]، وبيانات النشاط البدني [11,12]. تعكس العلامات المأخوذة من أعضاء متنوعة الحالة الشاملة للجسم. ولبناء نموذج BA، تُستخدم طرق إحصائية وحسابية متنوعة، مثل الانحدار الخطي المتعدد (MLR: Multiple Linear Regression) [13,14]، تحليل المكونات الرئيسية (PCA: Principal Component Analysis) [15,16]، طريقة كليميرا ودوبال (KDM: Klemera and Doubal Method) [17]، التعلم العميق وغيرها.

تعتبر العلامات الحيوية المستخدمة عاملاً مهماً لتقييم الشيخوخة. تشمل العلامات الأكثر استخدامًا الفحوص الروتينية، مثل العمر، الجنس، ضغط الدم، معدل التنفس، النبض، الفحوص الدموية الروتينية، فحوص البول، وظائف الرئة، الهرمونات الصماء، والعوامل الالتهابية [18]. يمكن استخدام عدة مقاييس لتقييم نفس العضو، ويُختار أفضلها عادةً. على سبيل المثال، ترتبط مستويات نيتروجين اليوريا (BUN)، الكرياتينين في الدم، والسيستاتين (CYSC) بوظائف الكلى. أثبتت CYSC كونها علامة أكثر حساسية لمعدل الترشيح الكبيبي الداخلي مقارنة بالكرياتينين في الدم [19]، وتُعد أكثر ملاءمة لنماذج BA مقارنة بالكرياتينين وBUN [20].

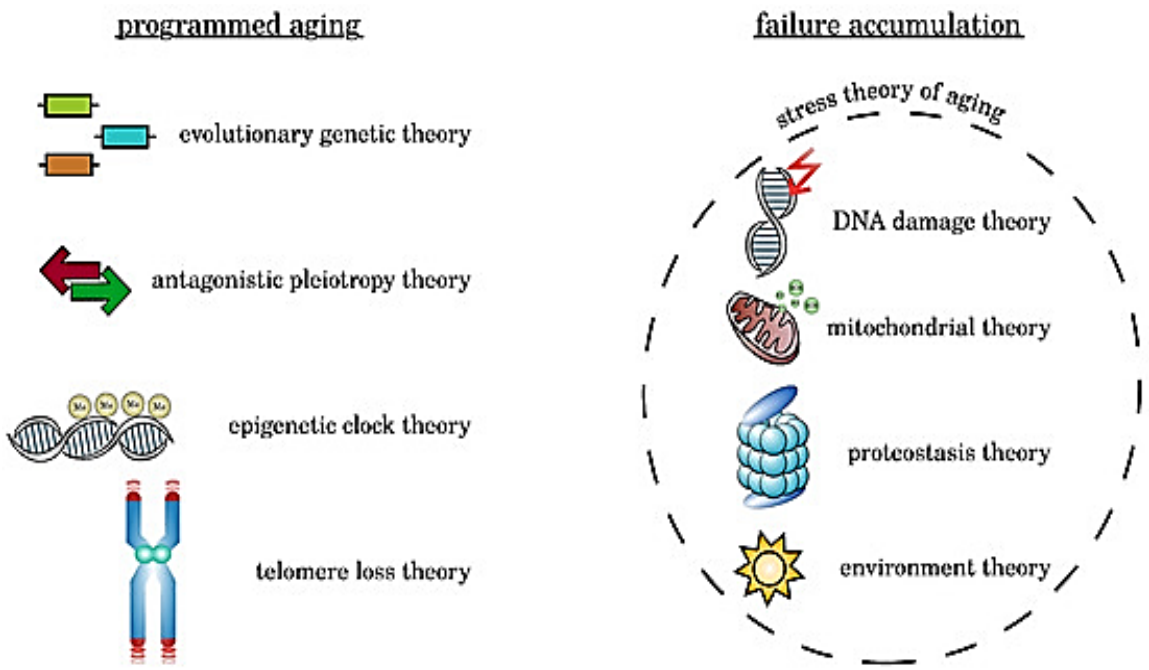
تعكس التغيرات في شكل الجسم [21] حالة النمو والتغذية لدى الأشخاص، مثل محيط الخصر، نسبة الخصر إلى الورك، نسبة الخصر إلى الطول، مؤشر كتلة الجسم، ونسبة الدهون.

يمكن أن يعاني كبار السن من السمنة البطنيّة بسبب تراكم الدهون في البطن. أظهرت الدراسات أن نسبة الخصر إلى الطول ومحيط الخصر هما مؤشران جيدان لتحديد السمنة لدى كبار السن [22]. تُستخدم اختبارات الإدراك [23] لفحص وظائف الدماغ، مثل اختبار الرسم المتصل، اختبار الرموز الرقمية، واختبار الحالة العقلية المصغّر. أما اختبارات الحواس [24]، مثل السمع، حدة البصر، وإدراك الاهتزاز، فتُستخدم بشكل أقل بسبب تعقيد عملية القياس وحاجتها إلى متخصصين.

لا تعتبر الشيخوخة عملية وحيدة، بل تُحكم بواسطة مجموعة من العوامل تشمل الأمراض، البيئة، العادات، والجينات. تُجمع بيانات عن الحالة الصحية، العمل، نمط الحياة، والعادات الغذائية غالبًا عبر استبيانات. تُستخدم بعض المؤشرات الجينية أيضًا كمؤشرات للشيخوخة في نماذج العمر البيولوجي (BA)، مثل تعدد الأشكال النوكليوتيدية المفردة (Single Nucleotide Polymorphisms) والشظايا الطرفية للتيلومير (Terminal Telomere Restriction Fragments – TRF). مع ذلك، ربما بسبب ارتفاع تكلفة فحصها على مستوى السكان، تُستخدم المؤشرات الجينية بشكل محدود في قياس العمر البيولوجي.

2. النظريات التي تشرح أسباب الشيخوخة:

نظرًا لطبيعتها غير المفهومة بالكامل، لا يزال الجدال مستمرًا منذ عقود حول السبب الحقيقي للشيخوخة، مما أدى إلى ظهور نظريات عديدة. أصبح من المعروف في المجتمع العلمي أنه لا يمكن تفسير جميع جوانب الشيخوخة بواسطة جين واحد أو بضع جينات أو مسارات تنظيم جينية فقط. ومع ذلك، لا يزال الأصل الجزيئي للشيخوخة، أو بعبارة بسيطة "نقطة البداية"، موضوعًا للنقاش. نظرًا لوجود مئات النظريات حول الشيخوخة، سنركز على النظريات الأكثر تداولًا، مُقدمين أساسًا لما يُعتقد حاليًا أنه العوامل المُحتملة الدافعة للشيخوخة [25]. بشكل عام، تنتمي كل نظرية حول المصدر الجزيئي للشيخوخة إلى إحدى فئتين: نظريات الشيخوخة المبرمجة ونظريات تراكم الضرر. في الأقسام الفرعية الأربعة التالية، سنستعرض عددًا من نظريات الشيخوخة المبرمجة، نناقشها في القسم الفرعي اللاحق، ثم نستعرض خمس نظريات لتراكم الضرر.



الشكل (1): نظرة عامة على نظريات الشيخوخة. يمكن تقسيم النظريات المختلفة المتعلقة بالعوامل الرئيسية المحفزة للشيخوخة إلى مجموعتين: نظريات الشيخوخة المبرمجة، التي تنص على أن الشيخوخة ناتجة عن التعديلات الوراثية ونظريات تراكم الفشل، التي تنص على أن الشيخوخة ناتجة عن حدوث ضرر متراكم لا مفر منه.

1.2. النظرية الجينية التطورية:

تعد هذه النظرية من أقدم النظريات التي تحاول تفسير سبب وهدف الشيخوخة، وتفترض أن الشيخوخة موجودة في النظام البيولوجي عبر جينات محددة، بحيث تموت الأفراد الأكبر سنًا لتحل محلها الأجيال الأصغر [26]. لذلك، يجب أن يكون هناك نظام جيني قوي من الناحية التطورية يسمح بهذا "التناوب بين الأجيال". اكتسبت هذه الفكرة زخمًا بعد اكتشاف أن تعطيل أو إيقاف عمل جينات معينة في عدة كائنات حية يمكن أن يُطيل عمر الأفراد [27,28]. وبناءً على ذلك، ارتبط تنشيطها بتراجع الوظائف الخلوية، مما دفع بعض علماء الأحياء التطوريين إلى القول بأن وجود هذه الجينات لا يمكن تفسيره في سياق الانتخاب الطبيعي إلا إذا كانت وظيفتها الأساسية هي التسبب في الموت [29–31].

2.2. نظرية التيلوميرات:

التيلوميرات هي المناطق الطرفية الموجودة في نهايات ذراعي كل كروموسوم في الكائنات حقيقية النواة، وتتكون من العديد من التكرارات النيوكليوتيدية القصيرة نسبيًا [32]. تعمل هذه المناطق على حماية المعلومات الجينية، إذ مع كل عملية تضاعف للجينوم أثناء انقسام الخلية، تُقصَّر الكروموسومات في مناطقها الطرفية بسبب مشكلة تكرار نهايات الحمض النووي [33]. وبالتالي، مع كل انقسام خلوي، تصبح التيلوميرات أقصر (من حوالي 11 كيلوبايت في المواليد الجدد إلى أقل من 4 كيلوبايت في المتوسط لدى المعمرين [34,35])، مما يُحفز توقف التكاثر الخلوي عند الوصول إلى طول حرج (المعروف أيضًا باسم "حد هايفليك" [36]). الخلايا التي تصل إلى مرحلة الشيخوخة تفقد قدرتها على الانقسام، وتتضاءل وظائفها بشكل كبير [37,38]. خلال حياة الكائن الحي، تخضع معظم الخلايا للانقسام والتكاثر بشكل مستمر، لتصل إلى مرحلة الشيخوخة بسرعات متفاوتة. يؤدي هذا الأمر بمرور الوقت إلى تراكم الخلايا الهرمة، مصحوبًا بفقدان وظائف الأنسجة وتلفها. استنتج بعض الباحثين من هذه الملاحظة أن التيلوميرات تؤدي دور "عداد تنازلي داخلي" للحفاظ على استقرار الخلايا الجسدية عبر تقييد دورات انقسامها، مما يمنع تحولها إلى خلايا سرطانية، لكنه يُحدد في الوقت ذاته العمر الافتراضي الأقصى للفرد [39–41].

3.2. نظرية التعددية الوظيفية التنافُريّة:

في عام 1953، طرح ويليامز [42] فكرة أن التطور يُفضل الجينات التي تُحدث تأثيرات إيجابية (ولو صغيرة) في المراحل المبكرة من الحياة، حتى إذا كانت لها تأثيرات سلبية في المراحل المتأخرة منها [43]. يعود ذلك إلى أن المكاسب المبكرة في القدرة على التكاثر تفوق الآثار الضارة التي تظهر لاحقًا في حياة الكائن، حتى لو كان الثمن هو الشيخوخة والموت. أحد أبرز الأمثلة على ذلك هو الجين p53 المرتبط بالشيخوخة، الذي يكبح نمو السرطان في مراحل العمر المبكرة، لكنه يتسبب في تراكم الخلايا الهرمة في المراحل العمرية اللاحقة [44]. بِالمِثل، يُوفِّرُ أليلٌ مُعينٌ من جينِ العاملِ المكمِّلِ H البشري حمايةً ضد البكتيريا والفطريات الممرضة، لكنه يَزيدُ من خطرِ الإصابةِ بالتنكُّس البُقَعِي المرتبط بالعمر (AMD: Age-Related Macular Degeneration) في المراحل اللاحقة من الحياة [45,46]. وبما أن معظمَ الحيواناتِ البريةِ تموتُ قبلَ أن تصلَ إلى أقصى عُمرٍ مُحتمَلٍ لها، بسبب الحوادث أو الأمراض أو الجوع أو الافتراس، لم يَكن هناك أي حاجة ملحة لتحسينِ هذه الآثارِ الضديةِ المُتعاكسة [47].

4.2. نظريَّةُ الساعةِ الجينيةِ فوق الوراثية (Epigenetic Clock Theory):

تُعَرَّفُ العلاماتُ الجينيةُ فوق الوراثيةِ على أنها تعديلاتٌ كيميائيةٌ قابلةٌ للوراثةِ والانعكاسِ في بروتيناتِ الهيستون، بهدفِ تغييرِ هياكلِ الكروماتين (مثلَ مَثْيَلَةِ اللايسين أو السيستين)، أو كتعديلاتٍ مباشرةٍ على الحمضِ النووي [48–50]. وتُعَدُّ مَثْيَلَةُ الحمضِ النووي (عندَ مواقعِ السايتوسين) من أكثرِ التعديلاتِ ارتباطًا بكَبْتِ نشاطِ الجينات [51].

أظهرَتْ دراساتٌ عديدةٌ وجودَ ارتباطٍ قويٍّ بين الشيخوخةِ ومَثْيَلَةِ الحمضِ النووي [52–54]، مما دَفَعَ إلى فرضياتٍ جديدةٍ تُفيدُ بوجودِ نظام جينيٍّ فوق وراثيٍّ يُقَيِّدُ العمرَ الافتراضي عبرَ كَبْتِ العملياتِ الجينيةِ مع مرورِ الوقت، مُدَعِّمًا فكرةَ وجودِ نظام تَغَيُّرٍ ثابتٍ في النظرياتِ الجينيةِ التطورية [55,56]. لوحِظَتْ هذه العمليةُ في أنسجةٍ مختلفةٍ خلالَ الشيخوخة، مما أَدَّى إلى تحديدِ مواقعٍ محددةٍ لمَثْيَلَةِ الحمضِ النووي تعتمدُ على النسيجِ أو تكونُ مستقلةً عنه [57]. ويمكنُ استخدامُ هذه المواقعِ للتنبؤِ بالعمرِ البيولوجي لأنسجةٍ معينة، مُرسِّخًا بذلك مفهومَ "الساعةِ الجينيةِ فوق الوراثية" [58]. ومع ذلك، لا تزالُ هذه النظريةُ تتنافسُ مع فرضيةِ التغيراتِ الجينيةِ فوق الوراثيةِ العشوائيةِ مع التقدمِ في العمر، والتي تنتجُ عن عملياتِ (إزالة) المَثْيَلَةِ العشوائيةِ وتَظهَرُ بتبايُنٍ كبيرٍ بين الأفراد [59].

5.2. نظرية تلف الحمض النووي:

هذه النظرية هي تعميمٌ لنظرية الجذور الحرة في الشيخوخة [60]، وتستند إلى حقيقة أن الخلايا يمكن أن تدخل مرحلة الهَرَم إذا تَعَرَّض حمضها النووي لتلفٍ غير قابل للإصلاح. نتيجةً لعوامل إجهاد داخلية وخارجية متعددة، تتراكم تشوهات متنوعة في الحمض النووي الجينومي، مثل انكسارات في أحد شريطي الحمض النووي أو كليهما (DNA Single/Double-Strand Breaks)، أو حدوث طفرات، أو تعديلات كيميائية في القواعد النيتروجينية.

إذا فشلت الخلية في التعامل مع هذا التلف رغم امتلاكها آليات إصلاح الحمض النووي المعقدة والمتنوعة، يتم تدخل في مرحلة الهَرَم لمنع تحولها إلى خلية سرطانية. في هذه الحالة، تتوقف الخلية تمامًا عن النمو والتكاثر، لكنها لا تُفسح المجال لخلية جديدة ذات وظائف كاملة، مما يُعيق مشاركتها في الحفاظ على توازن الأنسجة (Tissue Homeostasis). مع مرور الوقت، يزداد عدد الخلايا التي تدخل مرحلة الهَرَم، فتنخفض وظائف الأعضاء تدريجيًّا حتى تصل إلى مرحلة يفشل فيها الجسم ككل في الحفاظ على توازنه.

6.2. نظرية الميتوكوندريا:

وفقاً لنفس المنطق المذكور في نظرية تلف الحمض النووي، تُحدد هذه النظرية الميتوكوندريا (مصانع الطاقة الخلوية) كمصدر للعوامل الضارة التي تُلحق الضرر بالحمض النووي، وتحديدًا أنواع الأوكسجين التفاعلية (Reactive Oxygen Species – ROS) [61–63]. تُنتَج هذه الأنواع كمنتَج ثانوي لـ سلسلة نقل الإلكترون الميتوكوندرية (Mitochondrial Electron Transport Chain) – العملية المركزية لإنتاج الطاقة داخل الخلايا – وتلعب دورًا طبيعيًّا في بعض مسارات الإشارات الخلوية [64].

تحتوي الميتوكوندريا على حمضها النووي الخاص (mtDNA)، الذي يُشَفِّر البروتينات الأساسية اللازمة لعملية معالجة الأكسجين. نظرًا لوجود الـ mtDNA قريبًا من موقع إنتاج ROS، فإنه عُرضة بشكل كبير للتلف الناتج عن الإفراط في إنتاج ROS. قد يؤدي هذا الأمر إلى حلقة مفرغة، حيث إن الطفرات الجسدية في الـ mtDNA تُسبب خللًا في بروتينات الميتوكوندريا وضعفًا تدريجيًّا، مما يزيد بدوره إنتاج ROS الضارة [65]. نتيجةً لذلك، تفقد الميتوكوندريا استقرارها مع الوقت وتتحول ببطء إلى تهديدات جينية داخلية، تنتهي بتنشيط الهَرَم أو الموت الخلوي.

7.2. نظرية توازن البروتين الخلوي (Proteostasis Theory)

تُعرف أحيانًا باسم نظرية تراكم النفايات الخلوية، وتستند إلى افتراض أن المصدر الرئيسي للإجهاد الخلوي الداخلي ينشأ من البروتينات غير المطوية بشكل صحيح (Misfolded Proteins) والتجمعات البروتينية الضارة (Deleterious Protein Aggregations) [66]. الحجّة هنا مشابهة للنظريات السابقة: فتراكم البروتينات الشاذة يزيد بدوره من تكوُّن البروتينات الضارة التي تُحفز مرحلة الهَرَم الخلوي. من الأمثلة الشهيرة على هذه الظواهر الأمراض التنكسية العصبية مثل الزهايمر (Alzheimer's) وباركنسون (Parkinson's Disease) والسرطان، والتي تُعزى أسبابها جزئيًّا إلى تجمعات بروتينية مختلة وظيفيًّا [67].

عادةً، تُوجد بروتينات مسؤولة عن الطي الصحيح لأغلب البروتينات حديثة التصنيع (تُسمى الشابيرونات أو بروتينات الصدمة الحرارية – Chaperones/Heat Shock Proteins)، أو عن تدهور البروتينات القديمة والمختلة (عن طريق البروتيازومات – Proteasomes). مع التقدم في العمر، تتراجع دقة هذه الآليات وتضعف، ويرجع ذلك على الأرجح إلى عوامل إجهاد داخلية وخارجية متعددة، مما يُفقد الخلية قدرتها على التحكم في التجديد الطبيعي للبروتينات (Protein Turnover) [68].

إحدى الظواهر المهمة في هذا السياق هي التعديلات التلقائية غير الإنزيمية لسلاسل الأحماض الأمينية داخل البروتينات، مثل الأكسدة (Peroxidation)، والهدرجة (Hydroxylation)، والكلورة (Chlorination).

8.2. النظرية البيئية:

على عكس النظريات المذكورة سابقًا، يفيد أنصار النظرية البيئية أن التغيرات والضرر الخلوي المسبب للشيخوخة ينتج بشكل رئيسي عن التعرض لضغوط خارجية، والتي تفوق جميع مصادر الضغط الخلوي الداخلية [69]. تشمل هذه العوامل البيئية الضوء فوق البنفسجي، والنظام الغذائي، والمواد الكيميائية السامة المبتلعة أو المستنشقة، والمعادن الثقيلة، والإشعاع، والتعرض للحرارة أو البرودة، والضغوط النفسية. بالإضافة إلى الضرر المباشر لـ DNA أو البروتينات أو الخلايا بأكملها، فإن التأثير الرئيسي لهذه العوامل يتجلى في التغيرات التي تطرأ على التعديلات فوق الجينية (خاصة متيلة الحمض النووي) [70].

9.2. نظرية الإجهاد في الشيخوخة:

تُعد هذه النظرية حاليًا الأكثر قبولًا، وتشرح أن الأسباب المختلفة للشيخوخة لا يُشترط أن تكون مُنفصلة أو مُتنافية. يكمن جوهرها في أن الشيخوخة على الأرجح ناتجة عن تداخل العمليات المذكورة سابقًا، والتي تعمل وتتفاعل بشكل متوازٍ على مستويات وظيفية مُختلفة [71]. يرتبط تقدم الشيخوخة ارتباطًا وثيقًا بجميع أنواع الضغوط التي يواجهها الفرد خلال حياته. تُحدد القدرة على التعامل مع الضغوط الداخلية والخارجية (بأي وسيلة ممكنة) معدل الشيخوخة [72]. هذا التفسير منطقي بالطبع عند النظر إلى التداخل بين العديد من نظريات الشيخوخة في حججها، حيث تشير إلى أن الشيخوخة يُحتمل أن تكون ناتجة عن التفاعل المعقد لمصادر جزيئية متنوعة، يُعتبر الإجهاد الخلوي أحد المحاور المركزية فيها.

3. المؤشرات التقليدية لقياس الشيخوخة البيولوجية:

1.3. عدم الاستقرار الجينومي:

يرتبط عدم الاستقرار الجينومي بالشيخوخة ويمكن أن يحدث بسبب عوامل خارجية أو داخلية. في الجسم السليم، تقوم آليات إصلاح الحمض النووي بإصلاح الضرر الناجم عن هذه العوامل الخارجية والداخلية[73] . مع تقدم العمر، تتراجع كفاءة هذه الآليات الإصلاحية، مما يؤدي إلى تراكم الأنواع الأكسجينية التفاعلية (ROS) والطفرات الجينية، وبالتالي تتكوُّن بروتينات غير طبيعية يحدث فقدان للوظائف الخلوية. ينشأ عدم الاستقرار الجينومي عندما تفشل إحدى آليات نظام إصلاح الحمض النووي الثلاث: الآلية الأولى (إزالة الأنواع الأكسجينية التفاعلية)، الآلية الثانية (آليات الإصلاح الحفظية مثل الإصلاح المباشر، إصلاح استئصال القاعدة من الحمض النووي، إصلاح استئصال النوكليوتيدات، إصلاح كسر الشريط المزدوج، وإصلاح الروابط المتصالبة بين الشرائط)، الآلية الثالثة (تفعيل موت الخلايا المبرمج، الهَرَم الخلوي، وتوقف دورة الخلية) [74]. مع استمرار هذه الآليات طوال حياة الفرد، يمكن لعوامل متعددة أن تُعطِّل آلية الإصلاح وتُسبب أمراضًا مرتبطة بالشيخوخة.

الجينات المتعددة المرتبطة بطول العمر المتوقع، تم تحديد عدة جينات وربطها بالعمر المديد، منها FOXO3A، APOE، TERT، SOD1، وIGF1R. يُشَفِّر جين FOXO3A عامل نسخ يلعب دورًا في بقاء الخلايا، الاستقلاب، ومقاومة الإجهاد [75]. ارتبطت طفرات هذا الجين بأمراض الشيخوخة المبكرة. يُشَفِّر جين APOE بروتينًا ينقل الكوليسترول في الدم، وارتبطت بعض متغيراته بزيادة خطر الإصابة بمرض ألزهايمر وأمراض أخرى مرتبطة بالعمر [76]. يُشَفِّر جين TERT إنزيم تيلوميراز المنتسخ العكسي، المسؤول عن الحفاظ على طول التيلوميرات في نهايات الكروموسومات التي تقصر مع كل انقسام خلوي [77]. ارتبط قصر التيلوميرات بزيادة خطر الأمراض المرتبطة بالعمر والوفاة [78]. يُشَفِّر جين SOD1 إنزيم سوبرأكسيد ديسموتاز 1 الذي يحمي الخلايا من أضرار الجذور الحرة، وارتبطت طفراته بالتصلب الجانبي الضموري (ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis) [79]. أخيرًا، يُشَفِّر جين IGF1R مستقبل عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1، الذي يؤثر على النمو، الاستقلاب، والشيخوخة، حيث ارتبطت طفراته بزيادة العمر المتوقع [80].

أُكتُشِفت مؤخرًا جينات أخرى مثل CISD2، SIRT1، وSIRT2 مرتبطة بالعمر المديد لدى البشر، وتُوجد غالبًا لدى المعمرين في مناطق مختلفة من العالم [9]. يقع جين SIRT1 على الكروموسوم q21.310، ويتمتع بتأثيرات وقائية للقلب.

وهو إنزيم هيستون ديستيلاز يعتمد على NAD+، ويعمل كعامل نسخ ومساعد إنزيمي إضافةً لتفاعله مع البروتينات الهيستونية وغير الهيستونية [81]. ينتمي جين SIRT2 إلى عائلة السيرتوينز، وهو العضو الوحيد فيها الموجود في السيتوبلازما [82]. رغم ارتباط هذه الجينات بالعمر المديد، لا يُمكن قياسها لتحديد العمر البيولوجي للفرد، ولا تزال مساراتها البروتينية المثبطة للشيخوخة غير مفهومة بالكامل. بينما دُرِست طفرات الإدخال، الحذف، والانتقال المرتبطة باضطرابات العمر، لا يزال البحث جاريًا لاستخدام عدم الاستقرار الجينومي كمقياس للعمر البيولوجي.

2.3. طول التيلوميرات:

تكون التيلوميرات عُرضة للتلف في الحمض النووي وتتقلص بشكل كبير في حال وجود عوامل إجهاد تُصيب الحمض النووي. يرتبط تلفها بعدم الاستقرار الجينومي والهَرَم الخلوي، مما يجعل تآكل التيلوميرات سمة رئيسية للشيخوخة [83]. يُعتبر إصلاح تلف التيلوميرات تحديًا لآليات الإصلاح الخلوية، حيث يُعيق الإجهاد التأكسدي (الذي ينتج جذورًا حرة) وظيفة إنزيم التيلوميراز ويُسبب تقصير التيلوميرات [84]. يؤدي انخفاض نشاط التيلوميراز أيضًا إلى تعطيل البروتينات المرتبطة بالتيلوميرات وفقدان الغطاء الواقي للحمض النووي [85]. تلعب التيلوميرات دورًا حيويًّا في حماية سلامة الجينوم من التحلل النووي، واستجابة تلف الحمض النووي. تتكون التيلوميرات من سلاسل متكررة غنية بالغوانين (G–rich tandem repeats) بطول آلاف الأزواج القاعدية، تنتهي بامتداد وحيد السلسلة من النيوكليوتيدات (طولها 50–400 نيوكليوتيدة)، وتُنظَّم في هيكل كروماتيني فريد [86]. في البشر، يتضمن هيكل كروماتين التيلوميرات مركب بروتينات الشيلتيرين (Shelterin) والحمض النووي الريبوزي غير المشفر TERRA [87]. يتكون مركب الشيلتيرين من ست بروتينات: عامل الربط للتكرار التيلوميري 1 (TRF1، يُشَفَّر بواسطة جين TERF1)، عامل الربط للتكرار التيلوميري 2 (TRF2)، TPP1 (أو ACD، الذي يجذب التيلوميراز)

بروتين حماية التيلوميرات 1 (POT1، يُشَفَّر بواسطة جين POT1)، العامل النووي المتفاعل مع TRF 2 (TIN2، يُشَفَّر بواسطة جين TINF2)، والبروتين المتفاعل مع TRF2 (RAP1 أو TERF2IP) [88]. تؤدي هذه البروتينات وظائف متعددة مثل تنظيم تكرار التيلوميرات، وحمايتها، وتحديد الهيكل فائق الترتيب للكروماتين التيلوميري.

يؤدي فقدان بروتينات الشيلتيرين من التيلوميرات إلى تفعيل استجابة تلف الحمض النووي، مما يُحفز عمليات الإصلاح في التيلوميرات. يُسبب نقص الشيلتيرين فقدان الغطاء الواقي للتيلوميرات وحتى انهيارها الكامل [89]. طول التيلوميرات في البشر عند الولادة، تتكون التيلوميرات في البشر من تكرارات قصيرة متجاورة يتراوح طولها بين 8 إلى 15 كيلوباز (kb) [90] مع التطور الزمني، يتم إطالة الحمض النووي للتيلوميرات بواسطة إنزيم التيلوميراز لمواجهة التقصير الحاد في التيلوميرات (50–200 نيوكليوتيدة) بعد كل دورة تكرار [91]، وذلك بسبب زيادة تكاثر الخلايا في هذه المرحلة من النمو. يعمل طول التيلوميرات كعَدّاد لعدد الانقسامات الخلوية أثناء التطور. يؤدي التقصير المبرمج للتيلوميرات – الذي يصل إلى طول عتبة حرجة (حد هايفليك) – إلى تحفيز الهَرَم التكاثري (توقف دورة الخلية بشكل لا رجعة فيه) [92]، مما يجعل طول التيلوميرات مؤشرًا حيويًّا ممتازًا لقياس العمر البيولوجي.

تشمل الطرق الأكثر شيوعًا لقياس طول التيلوميرات: تفاعل البوليميراز المتسلسل الكمي (Q–PCR)، تحليل الشظايا الطرفية المُقَيدة (TRF: Terminal Restriction Fragments)، تقنيات التهجين الفلوري الكمي الموضعي ، تحليل طول التيلومير الفردي (STELA: Single Telomere Length Analysis)، فحص أقصر طول للتيلومير (TeSLA: Telomere Shortest Length Assay)[93] لا يُعتبر طول التيلوميرات معيارًا ذهبيًّا للقياس، لأنه لا يعكس الشيخوخة بشكل خطي ، حيث يتناقص طولها بمعدل ثابت في المراحل العمرية المبكرة، بينما يتباطأ هذا المعدل في المراحل المتأخرة [94]، مما قد يعطي قراءة خاطئة للعمر في كبار السن. يتأثر طول التيلوميرات أيضًا بعوامل أخرى غير الشيخوخة، مثل العوامل الوراثية، نمط الحياة، والتعرض البيئي [95]، مما يحد من دقته في التنبؤ بالعمر البيولوجي للأفراد المعرضين لهذه العوامل. بالإضافة لذلك، لا يوجد إجماع حول الطريقة المثلى لقياس طول التيلوميرات، مما يعني أن نتائج الدراسات المختلفة قد لا تكون قابلة للمقارنة.

3.3. الهَرَم الخلوي (Cellular Senescence):

الهَرَم الخلوي هو مقياس بيولوجي للشيخوخة يشير إلى حالة توقف دائمة لدورة الخلية تُصبح فيها الخلايا المتكاثرة مقاومة للمنبهات المحفزة للنمو[96] . يُعتبر سمة رئيسية للشيخوخة ومرتبطًا بالأمراض المرتبطة بالتقدم في العمر مثل السرطان والتنكس العصبي [97]. تتراكم الخلايا الهرمة مع التقدم في العمر وتسهم في اضطرابات مرتبطة بالعمر [98].

اكتشف هايفليك ومورهيد هذه الحالة في الستينيات عند ملاحظة توقف دائم في دورة الخلية في خلايا ليفية [99]. يمكن أن ينشأ الهَرَم الخلوي كنتيجة لعدة سمات خاصة بالشيخوخة، أبرزها تآكل التيلوميرات الناجم عن الإفراط في التعبير عن الجينات الهرمة وغياب جينات الشيلتيرين (مثل POT1 أو TRF)، مما يؤدي إلى كشف النهايات الكروموسومية ثنائية السلسلة وتحفيز استجابة دائمة لتلف الحمض النووي [100]. تشمل العوامل الأخرى المسببة للهَرَم الخلوي: الإشارات الميتوجينية، تنشيط الجينات المسرطنة، الإشعاع، الإجهاد التأكسدي والجيني، التغيرات اللاجينية، اختلال تنظيم الكروماتين، اضطراب توازن البروتينات، خلل الميتوكوندريا، الالتهابالعلاج الكيميائي، ونقص المغذيات [101]. يمكن أن يكون الهَرَم الخلوي هرمًا تكاثريًّا معتمدًا على التيلوميرات، أو هرمًا مبرمجًا، أو هرمًا مبكرًا ناجمًا عن إجهاد غير تيلوميري مثل الهَرَم المُحفَّز بالجينات المسرطنة (OIS: Oncogene–Induced Senescence)، أو الهَرَم الناتج عن تلف الحمض النووي غير المُصلَح، أو الهَرَم الناجم عن تغيرات لاجينية، أو الهَرَم المرتبط بخلل الميتوكوندريا [102]. في جميع الحالات، يتم تنشيط الهَرَم الخلوي عبر مسارين رئيسيين: مسار p53/p21CIP1 ومسار p16INK4a/RB [103]. تفرز الخلايا الهرمة مجموعة من العوامل الالتهابية والبروتياز تُعرف باسم النمط الإفرازي المرتبط بالهَرَم (SASP)، والتي تسهم في إحداث تغيرات مرضية في الأنسجة المحيطة.

إشارات الإجهاد الناتجة عن تآكل التيلوميرات والإجهاد التأكسدي تُنشط فرط التعبير عن بروتين p53 عبر آليات تشمل miRNA (مثل miR–504) وlncRNAs، والإضافة اليوبيكويتينية (مثل إنزيم MDM2 ligase وMDMX)، وارتباط FOXO4 مع p53 [104] من ناحية أخرى، يتسبب بروتين p21 في إيقاف دورة الخلية [105] مما يؤدي إلى توقف دورة الخلية في طور G1 بواسطة p53. يمكن أيضًا تنشيط الهَرَم الخلوي المُحفَّز بـ p21 عبر مسارات TGF–β/SMAD وPI3K/FOXO بشكل مستقل عن p53، ويُلاحظ دور هذا المسار في الهَرَم الخلوي المبرمج العابر أثناء التطور الجنيني [106]. تعمل عوامل النسخ مثل Sp1 وEts وAP1 وHBP–1 وCTCF وFOXA1 على تنشيط التعبير لجين INK4a المُشَفِّر لبروتين p16 [34]في المقابل، تقلل عناصر مثل ITSE (العنصر الكابت لنسخ INK4a) وYB1 وID1 وAP–1 من التعبير عن p16INK4a، مما يُحفز الهَرَم الخلوي الناجم عن محفزات خارجية أو داخلية [107]. يثبط p16 تكوين مركبات CDK4/6، مما يمنع فسفرة RB ويعزز تكوين مركب RB–E2F [108]، مما يؤدي إلى كبح جينات دورة الخلية [109].

تقاس هذه المؤشرات باستخدام تقنيات مثل قياس التدفق الخلوي (Flow Cytometry) وتفاعل البوليميراز المتسلسل الكمي (Q-PCR: Quantitative Polymerase Chain Reaction) والتهجين الفلوري الموضعي (Fluorescence In Situ Hybridization). يمكن أن يؤدي الهَرَم الخلوي المزمن الناتج عن تراكم الضرر مع الوقت إلى اضطرابات متعددة مثل أمراض الكلى المزمنة، السرطان، هشاشة العظام، المتلازمة الاستقلابية، السكري من النوع الثاني، شيخوخة الجهاز التناسلي، تصلب الشرايين، التنكس العصبي، والزَرَق [110]. حاليًا، تُستخدم أدوية السينوليتكس (Senolytics) لعلاج الاضطرابات المرتبطة بالهَرَم الخلوي، لكن ما زالت هناك حاجة لمزيد من الدراسات لتقييم فعالية هذه الأدوية في تثبيط الخلايا الهرمة [111]. يُعد الهَرَم الخلوي مؤشرًا قيمًا للشيخوخة بسبب دوره الرئيسي في عملية التقدم العمري، لكنه قد ينشأ أيضًا بسبب عوامل غير مرتبطة بالعمر، مما يحد من دقته كمقياس للعمر البيولوجي ويزيد من احتمالية تفسيره بشكل خاطئ.

4.3. الشيخوخة اللاجينية:

عرّف جينيش وبيرد [112] اللاجينيات بأنها آليات وراثية قابلة للانعكاس تحدث دون تغييرات في تسلسل الحمض النووي. ثبت أن التعديلات اللاجينية تلعب دورًا محوريًا في الشيخوخة والأمراض المرتبطة بالعمر [113]. تُعتبر الساعات اللاجينية مجموعة من مواقع CpG (هي مواقع محددة في تسلسل الحمض النووي) تُستخدم مستويات متيلة الحمض النووي (DNA Methylation) فيها لقياس العمر، وهي مؤشرات دقيقة للعمر الزمني في البشر والفقاريات الأخرى [114]. يُعد هذا المقياس للشيخوخة البيولوجية الأكثر موثوقية مقارنةً بالمؤشرات الحيوية الأخرى، حيث ارتبطت تغيرات متيلة الحمض النووي المرتبطة بالعمر بأمراض مثل السرطان، الاضطرابات القلبية الوعائية، هشاشة العظام، والوفيات [115].

كما أظهرت دراسات هورفاث وزملاؤه [116]، يؤدي فرط المتيلة (Hypermethylation) إلى كبت التعبير الجيني، بينما يُسهم نقص المثيلة (Hypomethylation) في تنشيطه. لوحظ انخفاض عام في متيلة الحمض النووي مع التقدم في العمر، وقد يعود ذلك إلى تراجع مستويات إنزيم متيلة الحمض النووي 1 (DNMT1). في المقابل، أشارت دراسة ياجي وزملاؤه [117] إلى زيادة متيلة الحمض النووي مع العمر بسبب ارتفاع نشاط إنزيمي DNMT3A وDNMT3B، مما يُشير إلى أن أنماط متيلة الحمض النووي قد تكون مؤشرًا حيويًا واعدًا للشيخوخة.

تم اختبار وتقييم ساعة هانوم وزملاؤه [118] باستخدام الحمض النووي المعزول من دم المتبرعين. تتكون هذه الساعة من 71 موقع CpG مُختارة، يحدث فيها تغييرات قوية مرتبطة بالعمر الزمني، والتي تعكس جزئيًا التغيرات في تركيب خلايا الدم مع التقدم في العمر [119]. بينما صُممت ساعة هورفاث (Horvath clock) لتعمل في أنسجة متعددة مع تركيزها على التغيرات المشتركة بغض النظر عن نوع النسيج. ضمت هذه الساعة 353 موقع CpG [120]. بعد دراسات هانوم وهورفاث في 2013، طُوِّرت ساعات لاجينية أخرى مثل ساعة وايدنر وزملاؤه (3 مواقع CpG) [121]، وساعة لين وزملاؤه (99 موقع CpG) (Lin et al., 2016)، وساعة فيدال–برالو وزملاؤه (8 مواقع CpG) [122]. نظرًا لاعتماد هذه الساعات على تغيرات متيلة الحمض النووي، تُدرس أيضًا كأدلة لقياس الشيخوخة البيولوجية.

أهمية ساعة هانوم وغيرها من الساعات:

1. دقة عالية:

تُظهر الساعة دقة مذهلة في تقدير العمر الزمني، حيث يكون الفارق بين العمر المتوقع والعمر الحقيقي أقل من 3.6 سنة في المتوسط.

2. استخدامات متعددة: تعمل الساعة عبر أنواع مختلفة من الأنسجة (مثل الدم، الجلد، الدماغ) وفي أنواع مختلفة من الكائنات (مثل البشر والحيوانات).

3. مؤشر على الشيخوخة الصحية:

إذا كان العمر البيولوجي المقدر باستخدام الساعة أكبر من العمر الزمني، فقد يشير ذلك إلى تسارع الشيخوخة أو وجود خطر أعلى للإصابة بالأمراض المرتبطة بالعمر.

إذا كان العمر البيولوجي أصغر من العمر الزمني، فقد يعكس ذلك شيخوخة أبطأ أو صحة أفضل.

4. أداة بحثية قوية:

تُستخدم الساعة لدراسة العمليات البيولوجية المرتبطة بالشيخوخة، مثل تأثير العوامل البيئية، الوراثة، وأسلوب الحياة على الشيخوخة. كما تُساعد في البحث عن علاجات محتملة لإبطاء الشيخوخة أو عكسها.

5.3. خلل الميتوكوندريا:

يُعتبر خلل الميتوكوندريا سمة رئيسية للشيخوخة والأمراض المرتبطة بالعمر، حيث يسهم في تراجع الوظيفة الخلوية وسلامة الأنسجة [123]. تحتوي الميتوكوندريا على جينوم خاص يُسمى الحمض النووي الميتوكوندري (mtDNA)، الذي يُشَفِّر 37 جينًا، منها 13 جينًا لبروتينات، وجينان لـ الرنا الريبوسومي (S16 و12 S rRNA)، و22 جينًا لـ الرنا الناقل (tRNA). تُنتَج الأنواع الأكسجينية التفاعلية (ROS) بشكل رئيسي في المُعَقَّدين الأول والثالث من السلسلة التنفسية للميتاكوندريا، مما يُسبب ضررًا تأكسديًّا لـ mtDNA. تنتج الميتوكوندريا جزيئات ATP عبر عملية الفسفرة التأكسدية [124]، التي تشمل نقل الإلكترونات من NADH و$FADH_2$ إلى الأكسجين في سلسلة نقل الإلكترون، مما يُولِّد تدرجًا بروتونيًّا عبر الغشاء الداخلي للميتوكوندريا، ويُحفز تخليق ATP بواسطة إنزيم ATP synthase.

مع التقدم في العمر، تتراجع وظيفة الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى انخفاض إنتاج ATP واضطراب الاستقلاب الغذائي للطاقة الخلوية، وهذا يساهم في تطور الأمراض المرتبطة بالعمر. يمكن أن يؤدي الخلل الميتوكوندري أيضًا إلى تراكم طفرات mtDNA، التي تنتقل وراثيًّا عبر الأم وتتراكم مع الوقت بسبب الضرر التأكسدي. تُضعف هذه الطفرات وظيفة السلسلة التنفسية، مما يعيق إنتاج الطاقة الميتوكوندرية ويُزيد إنتاج الأنواع الأكسجينية التفاعلية (ROS)، مُشكِّلًا حلقة مفرغة من التلف [125].

يمكن أن تسبب أنواع الأكسجينية التفاعلية (ROS) تلفًا خلويًّا، مما يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي والالتهاب والشيخوخة. يُعد تراكم طفرات الحمض النووي الميتوكوندري (mtDNA) سمةً مميزة للشيخوخة وقد يسهم في تطور أمراض مرتبطة بالعمر مثل التنكس العصبي، وأمراض القلب والأوعية الدموية، والسرطان [126] تشير الأدلة إلى أن عملية تجديد الميتوكوندريا تتعطل خلال شيخوخة العضلات، مما قد يؤثر على وظيفتها ويؤدي إلى الساركوبينيا (فقدان الكتلة العضلية المرتبط بالعمر) [127]. يميل توازن انشطار واندماج الميتوكوندريا إلى الاختلال مع التقدم في العمر، حيث يقل الانشطار، مما يُضعف عمل الميتوكوندريا ويقلل من عملية الالتهام الذاتي للميتوكوندريا [128]. قد يؤدي ضعف عمل الميتوكوندريا إلى انخفاض إنتاج الطاقة مع التقدم في العمر [129]. تتراكم الطفرات الجسدية في الحمض النووي الميتوكوندري مع العمر وقد تسهم في خلل وظيفته [130]. بالإضافة إلى ذلك، تُشير نظرية الجذور الحرة إلى أن الخلل الميتوكوندري ناتج عن تراكم الأنواع الأكسجينية التفاعلية (ROS) التي تُتلف الحمض النووي الميتوكوندري والبروتينات والدهون [131].

يمكن لعوامل أخرى مثل الحويصلات المشتقة من الميتوكوندريا والجسيمات الحالة (Lysosomes) أن توفر رؤى أعمق حول الشيخوخة الناجمة عن الخلل الميتوكوندري. يبرز الخلل الميتوكوندري كمقياس مهم للعمر البيولوجي، مما يفتح آفاقًا لفهم آلية الشيخوخة وتطوير تدخلات محتملة لإبطائها.

6.3. المؤشرات المعتمدة على الخلايا الجذعية:

تمتلك الخلايا الجذعية قدرة على التمايز إلى خلايا متخصصة وتجديد الأنسجة التالفة، مما يجعلها ركيزة واعدة للطب التجديدي وعلاج أمراض متنوعة [132]. مع التقدم في العمر، تتراجع وظيفة هذه الخلايا، مما يؤدي إلى ضعف تجديد الأنسجة وإصلاحها [133]. أحد الأسباب الرئيسية لشيخوخة الخلايا الجذعية هو تراكم تلف الحمض النووي مع الوقت. أثناء انقسام الخلايا، قد تحدث أخطاء في عملية التضاعف، مما يؤدي إلى طفرات وتلف جيني. كما تُسهم العوامل البيئية مثل الإشعاع، السموم، والإجهاد التأكسدي في إتلاف الحمض النووي [134]

مع تقدم الخلايا الجذعية في العمر، تقل قدرتها على إصلاح هذا التلف، مما يؤدي إلى تراكم الطفرات التي تُضعف وظيفتها. عامل آخر يُسهم في شيخوخة الخلايا الجذعية هو التغيرات في الاستتباب اللاجيني للخلايا. تُعد التعديلات اللاجينية تغيرات كيميائية في جزيء الحمض النووي تؤثر على التعبير الجيني دون تغيير الشفرة الجينية الأساسية [135]. يمكن أن تتأثر هذه التعديلات بالعوامل البيئية وتتغير مع الوقت. مع تقدم الخلايا الجذعية في العمر، يطرأ عليها تغيرات لاجينية تُضعف قدرتها على التمايز وتجديد الأنسجة [136].

تعتبر عواقب شيخوخة الخلايا الجذعية ذات أهمية كبيرة. مع تراجع وظيفة الخلايا الجذعية، تصبح عمليات تجديد الأنسجة وإصلاحها أقل كفاءة، مما قد يؤدي إلى أمراض وحالات مرتبطة بالعمر مثل هشاشة العظام، مرض الزهايمر، وأمراض القلب والأوعية الدموية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تساهم شيخوخة الخلايا الجذعية في تطور السرطان، حيث قد تتراكم الطفرات في الخلايا الجذعية التالفة مما يؤدي إلى نمو خلوي غير منتظم [137].

تحدث الشيخوخة في أنواع مختلفة من الخلايا الجذعية بطرق متباينة. على سبيل المثال، تشيخ الخلايا الجذعية الجلدية نتيجة تراكم الضرر مع الوقت [138]، حيث تُظهر الخلايا الجلدية تراجعًا في الوظيفة الوعائية، وإعادة تشكيل المصفوفة خارج الخلوية، وانخفاض في نشاط الخلايا الصبغية المنتجة للميلانين [139]

مما يؤدي إلى ترقق البشرة، ضمور الأدمة، هشاشة الجلد، شيب الشعر، انخفاض تصنيع الكولاجين، وتأخر التئام الجروح [140].

من أنواع الخلايا الجذعية الأخرى المتأثرة بالشيخوخة العامة للجسم الخلايا الجذعية المكونة للدم (Hematopoietic Stem Cells)، المسؤولة عن إنتاج جميع خلايا الدم الحمراء واللمفاوية. مع التقدم في العمر، يؤدي تراكم أنواع الأكسجينية التفاعلية وتلف الحمض النووي إلى اختلال في الاستجابة المناعية [141]. كذلك تستجيب الخلايا الجذعية المعوية بسرعة للتغيرات اللاجينية وتراكم الضرر، حيث يتغير تركيب الأمعاء وتوزيع الخلايا مع شيخوخة هذه الخلايا، مما يؤدي إلى انخفاض القدرة التجديدية[142] .

ترتبط شيخوخة الخلايا الجذعية ارتباطًا مباشرًا بالعمر البيولوجي للجسم، مما يجعلها مؤشرًا دقيقًا له. ومع ذلك، لا تزال الطرق القادرة على دراسة العلاقة الكمية بين شيخوخة الخلايا الجذعية والعمر البيولوجي للأفراد محدودة، مما يستدعي المزيد من البحث لفهم التأثير الدقيق لهذه العلاقة وتطوير تطبيقات عملية لقياسها.

4. الطرق الحديثة لقياس العمر البيولوجي:

1.4. تقييم الميكروبيوم:

الميكروبيوم البشري هو نظام بيئي معقد من الكائنات الحية الدقيقة التي تستوطن أجزاء مختلفة من الجسم، تشمل البكتيريا، الفيروسات، الفطريات، والعتائق. تلعب هذه الكائنات دورًا حيويًّا في الحفاظ على الصحة البشرية، بما في ذلك الهضم، الوظيفة المناعية، والاستقلاب [143]. في السنوات الأخيرة، بدأ الباحثون استكشاف دور الميكروبيوم في الشيخوخة البيولوجية، حيث تشير الأدلة إلى أن تغيرات الميكروبيوم قد تسهم في المشاكل الصحية المرتبطة بالعمر.

مع التقدم في العمر، يتغير تركيب الميكروبيوم [144]، حيث يقل تنوعه ويميل نحو حالة أكثر تحفيزًا للالتهاب. يرتبط هذا التحول خصوصًا بتغيرات في ميكروبيوم الأمعاء، الذي يُعتقد أن له دورًا محوريًا في عملية الشيخوخة [145]. تنتج ميكروبات الأمعاء أحماضًا دهنية قصيرة السلسلة ضرورية لصحة الأمعاء والمناعة. مع التقدم في العمر، ينخفض إنتاج هذه الأحماض، مما يؤدي إلى تراجع صحة الأمعاء وزيادة الالتهاب.

يُعتقد أن هذه التغيرات تسهم في مشاكل صحية مرتبطة بالعمر مثل الالتهاب المزمن، السمنة، ومقاومة الأنسولين[146] . أظهرت دراسات حديثة أن زيادة وفرة بكتيريا Christensenellaceae وPorphyromonadaceae وRikenellaceae في البراز ترتبط بتركيبة جسم أكثر صحة في حالة الشيخوخة، خاصة مع انخفاض الدهون البطنية [147]. يرتبط تغيرات ميكروبيوم الأمعاء أيضًا بتطور أمراض مرتبطة بالعمر مثل السكري من النوع الثاني، أمراض القلب والأوعية الدموية، والسرطان. بالإضافة إلى ذلك، رُبطت هذه التغيرات بالتراجع المعرفي والأمراض التنكسية العصبية مثل الزهايمر. تستكشف الدراسات حاليًا أساليب مختلفة لتعديل الميكروبيوم لدعم الشيخوخة الصحية، مثل استخدام البروبيوتيك، البريبايوتك، وزرع البراز [148].

تتمثل إحدى الطرق الشائعة لإثراء الميكروبيوم في استخدام البروبيوتيك (Probiotics) والبريبايوتك (Prebiotics) لتعزيز نمو الكائنات الدقيقة المفيدة في الأمعاء. البروبيوتيك هي كائنات دقيقة حية توفر فوائد صحية عند تناولها، بينما البريبايوتك هي مواد تعزز نمو الكائنات المفيدة [149]. تُستخدم أيضًا تقنية زرع الميكروبيوم البرازي (Fecal Microbiota Transplantation – FMT)، التي تنطوي على نقل عينة براز من متبرع سليم إلى مريض يعاني من خلل في الميكروبيوم [150]. ارتبطت بعض الكائنات الدقيقة مثل كريستينسينيلا (Christensenella)، أكرمانسيا (Akkermansia)، وبيفيدوباكتيريوم (Bifidobacterium) بالأشخاص المعمرين، مما يشير إلى قدراتها على إطالة العمر [151].

يلعب الميكروبيوم دورًا رئيسيًا في الاستقلاب الخلوي للجسم. تشمل المستقلبات الأساسية المتأثرة بالميكروبيوم: الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (SCFAs: Short–Chain Fatty Acids)، الأحماض الأمينية، الأحماض الصفراوية، الفيتامينات، التريبتامين، الهيستامين، السيروتونين، الدوبامين، وفينيل أسيتيل جلوتامين، والتي تؤثر في مسارات الاستقلاب [152]. تشير دراسات إلى أن بعض المستقلبات الميكروبية قد تؤثر على نشاط الكبد والغدد الصماء، مثل تطور مرض السكري من النوع الثاني [153]. كما يرتبط الميكروبيوم بالوظائف المناعية والعصبية؛ فمثلًا، يظهر مرضى التهاب الأمعاء (IBD) انخفاضًا في الميكروبات ذات الخصائص المضادة للالتهاب مثل. تُشير أبحاث إلى تأثير الميكروبيوم على الجهاز العصبي المعوي والمركزي ودوره في أمراض مثل الزهايمر وباركنسون [154]، لكن هذه النتائج ما زالت بحاجة لمزيد من البحث.

2.4. الإكسوسومات:

برزت الإكسوسومات كعوامل واعدة لقياس العمر البيولوجي بسبب دورها في التواصل الخلوي وقدرتها على عكس الحالة الفيزيولوجية للخلايا [155]. تحمل هذه الحويصلات الصغيرة جزيئات متنوعة مثل البروتينات، الدهون، والأحماض النووية، والتي قد توفر معلومات عن العمليات الخلوية والتغيرات المرتبطة بالشيخوخة [156]. أظهرت الدراسات أن محتوى الإكسوسومات وتركيبتها يتغيران مع التقدم في العمر؛ فمثلًا، تختلف مستويات بروتينات أو جزيئات الرنا الميكروي (miRNAs) داخل الإكسوسومات بين كبار السن والأشخاص الأصغر سنًّا [157]، مما قد يعكس اختلالًا خلويًّا أو التهابات أو إجهادًا تأكسديًّا مرتبطًا بالعمر.

تشير الأدلة إلى أن الإكسوسومات تلعب دورًا محوريًّا في تنظيم آليات الشيخوخة. يمكنها التأثير على نسخ وترجمة الرنا المرسال (mRNA)، ويتأثر محتواها بحالة الخلية الأم والبيئة المحيطة بها [158]. لوحظت تغيرات في تركيب ووظيفة الإكسوسومات مع التقدم في العمر، مما قد يُضعف توازن الأنسجة ويسهم في تطور أمراض مرتبطة بالشيخوخة مثل الأمراض التنكسية العصبية (كمرض العصبون الحركي ومرض الزهايمر) [159]. تشارك الإكسوسومات في عمليات حيوية داخل الجهاز العصبي المركزي [160].

تحتوي الإكسوسومات المشتقة من الخلايا الهرمة على بروتينات وmiRNAs مرتبطة بالهرم الخلوي، مما قد يُسرع تطور الأمراض التنكسية [161]. يُعتقد أن الإكسوسومات قد تكون مؤشرات حيوية للأمراض المرتبطة بالعمر، مثل الخرف، حيث قد تساعد في توقع التغيرات المعرفية. ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة لمزيد من الأبحاث والتجارب السريرية لتأكيد دقة هذه المؤشرات [162].

مع التقدم في العمر، يتغير التركيب البروتيني للإكسوسومات؛ فمثلًا، تنخفض مستويات بروتين جالكتين-3 (المهم لنضج الخلايا العظمية) في إكسوسومات بلازما كبار السن، بسبب تراجع وظائف الخلايا الجذعية [163]. تحتوي الإكسوسومات أيضًا على شظايا من الحمض النووي الجينومي، ويزداد إفراز الحمض النووي عبرها مع العمر [164]. بالإضافة إلى ذلك، يرتبط الرنا غير المشفر (ncRNAs) داخل الإكسوسومات بالشيخوخة الفيزيولوجية والأمراض التنكسية العصبية [165]. قد تسهم الإكسوسومات في تسريع الشيخوخة عبر خلق بيئة مُحفزة للالتهاب، حيث تحمل جزيئات التهابية تُعزز تطور الأمراض المرتبطة بالعمر [166]. رغم التقدم في هذا المجال، لا تزال دراسة دور الإكسوسومات في الشيخوخة في مراحلها المبكرة، مما يستدعي مزيدًا من البحث لفهم آليات عملها بالكامل.

3.4. الذكاء الاصطناعي:

مع تطور تقنيات الترميز الشريطي (Barcoding) وتقنيات التسلسل الخلوي الفردي، تتوسع القدرات على قياس العمر البيولوجي بشكل متزايد. يمكن تطبيق المعلومات المُستخلصة من هذه التسلسلات على ساعات بيولوجية متعددة مثل الساعات النسخية (Transcriptomic)، البروتيومية (Proteomic)، والاستقلابية (Metabolomic). إحدى الطرق الشائعة لفهم العمر البيولوجي وتوقعه هي استخدام خوارزميات التعلم الآلي (Machine Learning) لتطوير ساعات الشيخوخة، حيث تجمع هذه الخوارزميات بين بيانات الساعات البيولوجية المختلفة (مثل اللاجينية، البروتيومية، النسخية، والاستقلابية) وتستنتج نتائجها بالاقتران مع بيانات التسلسل. تشمل هذه النماذج بيانات غير جراحية مثل التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI: Magnetic Resonance Imaging)، تصوير الوجه، وتصوير قاع العين (Fundus Imaging).

تعتمد نماذج الذكاء الاصطناعي والتعلم الآلي على دمج عوامل متعددة للتنبؤ بالعمر البيولوجي، مثل:

- ❖ البصمات الجزيئية: متيلة الحمض النووي(DNA Methylation) ، بيانات النسخ الجيني (Transcriptome).
- ❖ الخصائص الخلوية: عدد خلايا الدم، طول التيلوميرات، خلل الميتوكوندريا.
- ❖ تحليل البيانات الشمولية لمجموعات سكانية كاملة.

تستخدم نماذج قياس العمر البيولوجي بالذكاء الاصطناعي أساليب إحصائية متنوعة، بدءًا من الانحدار الخطي (Linear Regression) وحتى النماذج المتقدمة مثل:

الشبكات العصبية العميقة(Deep Neural Networks – DNN) .

الشبكات العصبية الالتفافية(Convolutional Neural Networks – CNN) .

الشبكات العصبية المتكررة (Recurrent Neural Networks – RNN).

تشهد هذه النماذج تطورًا مستمرًا، خاصة مع ظهور أنظمة مُحوّلة (Transformer) مثل ألفافولد 2 و3 (AlphaFold) من DeepMind، وGPT-3 و4، وBERT، والتي تُستخدم حاليًا على نطاق واسع في الأبحاث والعيادات للتشخيص وتوقع التطور المرضي.

تُستخدم بيانات التعددية الجينية (Multi-Omics) حاليًّا لتدريب خوارزميات التعلم الآلي التي تحدد العمر البيولوجي. على سبيل المثال، تم تطوير ساعة ميثيل نت للتنبؤ بالعمر (MethylNet) في 2020 باستخدام بيانات متيلة الحمض النووي (DNAmAge)، وهي قادرة على تحليل الاختلافات الخلوية، وفهم أنماط السرطان، وتقدير العمر، ورصد عوامل مثل التدخين. كما صُممت نماذج أخرى تعتمد على بيانات من خزعات الجلد، ونماذج مُحوّلة (Transformer) تستخدم بيانات المتيلة والنسخ الجيني.

في 2024، طُوِّرت أداة جديدة باسم بايجينج (Pyaging) باستخدام لغة Python، تجمع بين تقنية معالج الرسوميات المطوَّر (GPU) وجميع الساعات البيولوجية المتاحة حاليًّا لقياس العمر البيولوجي، مع استخدام الانحدار الخطي لضمان دقة النتائج.

5. الآلية الجزيئية للميتفورمين في التأثيرات المضادة للشيخوخة:

حظي الميتفورمين باهتمام كبير لقدرته على استهداف علامات الشيخوخة المتنوعة، بما في ذلك اختلال وظائف الميتوكوندريا، واضطراب استشعار المغذيات، والالتهاب، والتعديلات اللاجينية.

1.5. تنظيم وظيفة الميتوكوندريا واستقلاب الطاقة:

تعتبر الميتوكوندريا أساسية لتوليد الطاقة والتوازن الخلوي [167]. يرتبط تلف الحمض النووي الميتوكوندري (mtDNA) ارتباطًا وثيقًا بالشيخوخة ووظيفة الخلية وحيويتها، حيث يؤدي هذا التلف إلى انخفاض إنتاج الطاقة، وزيادة الإجهاد الخلوي، وتفعيل موت الخلايا المبرمج (Apoptosis)، مما يُسرع عملية الشيخوخة ويؤثر على طول عمر الخلية [168]. تُعد هذه التغيرات الميتوكوندرية محركات رئيسية للالتهاب، والإجهاد التأكسدي، والتراجع الوظيفي خلال الشيخوخة. يعمل الميتفورمين على الميتوكوندريا عبر تثبيط جزئي للمركب الأول في سلسلة نقل الإلكترون، مما يزيد نسبة AMP/ATP. هذا يُحفز تنشيط إنزيم AMPK: AMP-activated Protein Kinase (البروتين كينيز المنشط بـAMP)، الذي يعيد توازن الطاقة ويعزز صحة الميتوكوندريا [169]. في دراسة استخدمت نموذجًا لفئران مصابة بمرض باركنسون ونموذج شيخوخة الخلايا النجمية (Astrocytes)، أظهرت النتائج أن الميتفورمين يحسّن وظيفة الميتوكوندريا ويُبطئ شيخوخة الخلايا النجمية عبر مسار إشارات Mfn2-cGAS، مما يخفف من الأمراض التنكسية العصبية [170].

ينظّم إنزيم AMPK حالة متيلة الهيستون H3K79، مما يؤثر على التنظيم النسخي لإنزيم SIRT3 (السيرتوين 3 المعتمد على NAD). يلعب SIRT3 – بصفته إنزيم إزالة الأسيتيل الميتوكوندري – دورًا مهماً في تنظيم وظيفة الميتوكوندريا وتكوينها الحيوي. لذا، يعزز AMPK التكون الحيوي للميتوكوندريا ويُؤخر شيخوخة الخلايا عبر زيادة تعبير SIRT3 عن طريق متيلة H3K79، مما يُخفف في النهاية من الاختلالات الوعائية المرتبطة بالعمر [171].

دُرست تأثيرات الميتفورمين على تنكس الغدة الزعترية (Thymic Degeneration) عبر إنشاء نموذج لفئران مصابة بضمور زعتري. استُخدمت تقنيات تحليل نسيجي، وتلوين مناعي فلوري، واختبارات وظيفة الميتوكوندريا، وأساليب بيولوجيا جزيئية لتقييم تكاثر الخلايا الزعترية، وموتها المبرمج، واستقلاب الطاقة. أظهرت النتائج أن الميتفورمين يُحسّن التنكس الزعتري عبر تعزيز وظيفة الميتوكوندريا، وتقليل الإجهاد التأكسدي، وتقليل موت الخلايا الزعترية. تشير هذه النتائج إلى إمكانية تطبيق الميتفورمين في تدخلات مضادة للشيخوخة عبر تحسين الوظيفة الميتوكوندرية [172].

في دراسة حديثة، أُنشئ نموذج لجروح جلدية في فئران مُتقدمة في العمر، وطُبقت حويصلات خارج خلوية مُعدلة بالميتفورمين (Met–EVs) كعلاج. أُجري تحليل استقلابي (Metabolomic) وتقييم نسيجي واختبارات وظيفية لقياس تأثير Met–EVs على التئام الجروح. أظهرت النتائج أن هذه الحويصلات تعزز إصلاح جروح الشيخوخة عبر تنظيم استقلاب الطاقة [173].

تعتبر الشيخوخة ظاهرة قابلة للتعديل تُنظّمها شبكة من مسارات الإشارات، بما في ذلك مسار الإجهاد التأكسدي الناتج عن الأنواع التفاعلية للأكسجين (ROS) [174]. تُنتَج ROS بشكل رئيسي عبر سلسلة نقل الإلكترون الميتوكوندرية (ETC: Electron Transport Chain) [20]. عند زيادة تركيزها، تُحدث هذه الجذور تغيرات تأكسدية تُلحق ضررًا بالجزيئات الحيوية (مثل الدهون، الحمض النووي، الحمض النووي الميتوكوندري، والبروتينات)، مما يُسرع التدهور الخلوي [175]. يُثبّط الميتفورمين — بوصفه دواءً لمرض السكري — إنتاج ROS في الميتاكوندريا عبر تثبيط انتقال الإلكترون عبر المركب الأول، مما يبرز دوره المحتمل في تثبيط الشيخوخة الناتجة عن الأكسدة [176]. عبر تحسين كفاءة الميتوكوندريا، يقلل الميتفورمين إنتاج ROS ويعزز مرونة الخلايا ضد الإجهاد التأكسدي، الذي يُعد سمة مميزة للشيخوخة [177].

2.5. مسارات استشعار المغذيات:

يُعد استشعار المغذيات آلية مركزية تنسق امتصاص المغذيات ونقل الإشارات، مما ينظم مسارات بيوكيميائية واستقلابية مهمة لاستتباب الكائن الحي. تشمل المكونات الرئيسية لهذه العملية مسار إشارات الأنسولين/عامل النمو الشبيه بالأنسولين (IIS) ومسار الهدف الجزيئي للراباميسين (mTOR) [178]، حيث يمكن لكل منهما اكتشاف التغيرات في توافر المغذيات أو عوامل النمو [179]. ينظّم مسار IIS استقلاب الطاقة والبروتينات، بالإضافة إلى تكاثر الخلايا وتمايزها استجابةً للإنسولين/IGF−1. يرتبط انخفاض نشاط IIS بإطالة العمر الافتراضي، بينما يؤدي فرط نشاطه إلى تسريع الشيخوخة. بصفته دواءً لمرض السكري، يُخفض الميتفورمين مستويات الأنسولين و IGF−1 بشكل فعال مع تحسين حساسية الأنسولين، مما يؤثر على هذا المسار [180].

من ناحية أخرى، يلعب مسار mTOR دورًا حيويًّا في تنظيم إشارات المغذيات ونمو الخلايا، جزئيًّا عبر آليات IGF−1، كما يرتبط بتسريع الشيخوخة [181]. تشير الأدلة إلى أن تثبيط مساري IIS أو mTOR يطيل متوسط العمر وأقصاه في كائنات نموذجية مثل ذبابة الفاكهة (Drosophila melanogaster) والفئران.

بالإضافة لذلك، تشير بيانات متزايدة إلى أن الميتفورمين يعمل على تفعيل مسارات استشعار المغذيات المتعددة المرتبطة بالشيخوخة، مما يُنتج تأثيرات تشبه تقييد السعرات الحرارية، بما في ذلك تأخير الشيخوخة، وزيادة العمر الافتراضي، وتقليل حدوث الأمراض المرتبطة بالعمر [182]. وبالتالي، تُنظم هذه المنظمات لاستشعار المغذيات بشكل جماعي العمليات الخلوية الأساسية التي تشكل فترتي الحياة والصحة، مما يؤكد على الإمكانية العلاجية للميتفورمين [183].

على الرغم من أن تأثير الميتفورمين على مسارات استشعار المغذيات قد تمت دراسته بشكل كبير، تشير النتائج الحديثة إلى أن آليته تعتمد على الأرجح على تعديلات تعتمد على الفسفرة (Phosphorylation−Dependent Modifications) بدلًا من تغييرات في مستويات البروتينات [184]. ما زالت هناك حاجة إلى مزيد من الأبحاث لتوضيح كيف تؤثر هذه التعديلات على العمليات الخلوية وتدعم التأثيرات المضادة للشيخوخة للميتفورمين.

3.5. مسار AMPK–mTOR وتفعيل الالتهام الذاتي:

يُعتبر إنزيم AMPK ومركب mTORC1 (الهدف الجزيئي للراباميسين المعقد 1) عنصرين محوريين في الحفاظ على توازن الطاقة الخلوية عبر تنظيم مستويات الـ ATP والمغذيات مثل الغلوكوز والأحماض الأمينية [185]. كما أنها ينظّمان عملية الالتهام الذاتي (Autophagy)، التي تُخلّص الخلية من المكونات التالفة وتوفر مصادر الطاقة والوحدات البنائية. يتعاون محور AMPK–mTOR مع الالتهام الذاتي لضبط العمليات الاستقلابية بدقة، مما يضمن الأداء الخلوي السليم تحت الظروف الإجهادية [186]. عبر تنشيط AMPK، يُثبّط الميتفورمين مسار mTOR — الذي يُنظّم عمليات البناء الخلوي، التكاثر، الالتهام الذاتي، والشيخوخة — مما يعكس آثاره المضادة للشيخوخة [187]. في دراسة أجراها يو وزملاؤه باستخدام خلايا ليفية من جلد بشري وفئران، وُجد أن الميتفورمين يقلل من فقدان حيوية الخلايا الناجم عن الأشعة فوق البنفسجية–أ (UVA)، ويُخفض علامات شيخوخة الجلد، ويُثبّط مسار إشارات PI3K/AKT/mTOR. كما خفّض الميتفورمين الإجهاد التأكسدي الميتوكوندري وقلل من عملية التهام الميتوكوندريا (Mitophagy). في النماذج الحية، حسّن الميتفورمين خشونة الجلد، وترقق البشرة، وتدهور الكولاجين الناتج عن التعرض لـ UVA.

تشير هذه النتائج إلى أن الميتفورمين يمارس تأثيرات مضادة لشيخوخة الجلد عبر تثبيط التهام الميتوكوندريا ومسار PI3K/AKT/mTOR [188].

يقوم الميتفورمين بتثبيط mTOR عبر تنشيط إنزيم AMPK ومسار IIS، مما يؤدي أيضًا إلى تنشيط إنزيم ULK1 (Unc–51–like autophagy–activating kinase 1) عبر عملية إزالة الفسفرة (Dephosphorylation) [189]. يُعد ULK1 ضروريًّا لبدء وتنسيق تكوُّن الأجسام البلعمية المبكرة (Phagophore)، وتنظيم البلاعم (Macrophage)، وتوليد الجسيمات الذاتية (Autophagosomes) اللازمة للالتهام الذاتي الفعال [190]. من خلال تثبيط mTOR، يمنع AMPK كبت نشاط ULK1، مما يحافظ على الالتهام الذاتي واستتباب الخلية [191]. تؤدي عيوب الالتهام الذاتي واختلالات مسار إشارات AMPK–mTOR–ULK1 إلى ضعف عملية الالتهام الذاتي، مما يساهم في التدهور الخلوي، وتسريع موت الخلايا المبرمج، وشيخوخة الأنسجة [192]. على سبيل المثال، ارتبط اختلال هذا المسار بالتدهور المرتبط بالعمر في القشرة السمعية، مؤكدًا دور إشارات AMPK–mTOR المهم في الحفاظ على سلامة الخلايا وإبطاء الشيخوخة [193].

في الخلايا الهرمة، يرتفع نشاط mTOR ويلعب دورًا مهماً في الحفاظ على الحالة الهرمة، بما في ذلك النمط الإفرازي المرتبط بالشيخوخة (SASP: Senescence–Associated Secretory Phenotype). ومن المثير للاهتمام أن الالتهام الذاتي يكون نشطًا أيضًا في هذه الخلايا، حيث يوفر الأحماض الأمينية التي تنشط مركب mTORC1، مما يدعم بدوره تصنيع SASP. [194].

4.5. الالتهاب وتثبيط الشيخوخة الخلوية:

يُعد الالتهاب المزمن المنتشر سمة مميزة للشيخوخة. يُعزز النمط الإفرازي للخلايا الهرمة (SASP) إنتاج مجموعة من العوامل النشطة حيويًا تشمل السيتوكينات، وعوامل النمو، والكيموكينات، والإنزيمات المُحللة للنسيج الخارجي [195]. يزيد SASP من حدة الالتهاب، ويُغيّر البيئة الدقيقة للأنسجة، ويُسرع تطور الاختلالات المرتبطة بالعمر.

في الوقت نفسه، يُسرع الالتهاب المستمر شيخوخة الخلايا المناعية، مما يقلل من كفاءتها ويعيق التخلص من الخلايا الهرمة والوسائط الالتهابية، مما يُديم دورة الالتهاب والشيخوخة. لذلك، يُنظر إلى الالتهاب بشكل متزايد على أنه عامل مهم للشيخوخة، مما يشير إلى أن خفضه قد يكون تدخلًا فعالًا لمقاومتها [196،197].

حظيت الخلايا المناعية — التي تلعب دورًا مركزيًا في تنظيم الشيخوخة الخلوية — باهتمام بحثي كبير [198،199]، خاصةً مع تراجع وظائفها بشكل ملحوظ مع التقدم في العمر، مما يُضعف قدرتها على إزالة الخلايا الهرمة والتحكم في الالتهاب المزمن. لذا، يبرز تعديل الوظيفة المناعية كاستراتيجية واعدة لإبطاء الشيخوخة.

كما ذُكر سابقًا، يُمارس الميتفورمين تأثيراته المضادة للالتهاب عبر مسارات متعددة، خاصةً عبر تنظيم مسارات AMPK/عامل النسخ NF–κB وAMPK/mTOR وتقليل إنتاج الأنواع التفاعلية للأكسجين (ROS). تجعل هذه الآليات المضادة للالتهاب من الميتفورمين دواءً مرشحًا قويًا لعلاج الأمراض الالتهابية وإبطاء عمليات الشيخوخة المرتبطة بالالتهاب [200]. في دراسة أعمق لعلاقة إشارات AMPK بالميتفورمين، قام يونغ وزملاؤه بفحص تأثير الميتفورمين على اعتلال العين المرتبط بالغدة الدرقية (TAO) باستخدام خلايا ليفية من مرضى TAO وأشخاص أصحاء. وجدوا أن الميتفورمين ينشط مسار إشارات AMPK ويُثبّط نشاط mTOR، مما يقلل التعبير عن العلامات الالتهابية، مما يشير إلى أن AMPK قد يكون هدفًا علاجيًا محتملًا لـ TAO [201].

درس نيكولايتسيك وزملاؤه تأثيرات الميتفورمين على وظيفة الميتوكوندريا والالتهام الذاتي والالتهاب المرتبط بالشيخوخة باستخدام نماذج خلوية وفئران مُعَالَجة بجرعات مختلفة من الميتفورمين، قيَّمت الدراسة وظيفة الميتوكوندريا عبر تقييم الجهد الغشائي الميتوكوندري، وكفاءة الفسفرة التأكسدية، وإنتاج الـATP . جرى تحليل تعبير البروتينات المرتبطة بالالتهام الذاتي باستخدام المجهر الفلوري وتقنية وسترن بلوت، بينما قُيست مستويات السيتوكينات الالتهابية بواسطة مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA) وتفاعل البوليميراز المتسلسل الكمي في الوقت الحقيقي (qPCR). أظهرت النتائج أن الميتفورمين عزز الالتهام الذاتي، مما ساهم في إزالة الميتوكوندريا التالفة والحفاظ على سلامتها. كما زاد من الجهد الغشائي الميتوكوندري، وكفاءة الفسفرة التأكسدية، وإنتاج الـATP ، مما يشير إلى تحسن وظيفة الميتوكوندريا. عبر استعادة صحة الميتوكوندريا، قلل الميتفورمين مستويات السيتوكينات الالتهابية، وخَفَّض من الالتهاب المزمن. تسلط هذه النتائج الضوء على إمكانية الميتفورمين في إطالة "فترة الصحة" (Healthspan) في النماذج الحيوانية [202].

في أنسجة الدهون، يُثبّط الميتفورمين الالتهاب ويَمنع شيخوخة الخلايا الدهنية عبر تنظيم مسارات الدورة الخلوية [203]. وبالمثل، في خلايا الرباط الداعم للأسنان البشرية، يعمل الالتهام الذاتي المُحفَّز بالميتفورمين على كبح الإجهاد التأكسدي والشيخوخة الخلوية [204]. بالإضافة لذلك، يَمنع الميتفورمين شيخوخة الخلايا البطانية عبر زيادة نشاط إنزيم السيرتوين 1 (SIRT1)، مما يعزز سلامة الأوعية الدموية [205]. كما يُقلل من شيخوخة البلاعم والنمط الإفرازي المرتبط بالشيخوخة (SASP) عبر تثبيط فسفرة بروتين NLRC4، الذي يُعد محفزًا للشيخوخة الخلوية [206].

5.5. التنظيم اللاجيني:

تنسق العوامل اللاجينية (Epigenetic Factors) الشبكة التنظيمية المعقدة الكامنة وراء الاضطرابات الالتهابية عبر تشكيل أنماط التعبير الجيني دون تغيير تسلسل الحمض النووي. تؤثر هذه التعديلات على الأنشطة الخلوية الأساسية، بما في ذلك الشيخوخة الخلوية، مما يبرز دورها المحوري في الربط بين الشيخوخة والالتهاب المزمن [207].

بالفعل، تُعد إعادة البرمجة اللاجينية والشيخوخة الخلوية سمتين رئيسيتين للشيخوخة الفيزيولوجية [208]، مما يوفر أهدافًا علاجية محتملة لتخفيف الأمراض المرتبطة بالعمر، والحفاظ على القدرة الوظيفية، وتحسين فترة الصحة (Healthspan). تشير أدلة ناشئة إلى أن الميتفورمين يمارس تأثيرات مضادة للشيخوخة عبر التأثير على النشاط النسخي وما بعد النسخي من خلال آليات لاجينية متنوعة [209].

أحد الأهداف الرئيسية للميتفورمين هو إنزيم TET2 (Ten–Eleven Translocation 2)، المرتبط بإزالة متيلة الحمض النووي (DNA Demethylation). أظهرت الدراسات أن الميتفورمين يعزز استقرار TET2، مما يمنع أنماط متيلة الحمض النووي الشاذة التي قد تؤدي إلى عدم الاستقرار الجينومي في الخلايا الهرمة. يدعم هذا الاستقرار سلامة الجينوم ويقلل من خطر الأمراض المرتبطة بالعمر. بالإضافة إلى ذلك، يؤثر الميتفورمين على تعديلات الهيستون (Histone Modifications) عبر تأثيره على إنزيمات نزع الأسيتيل من الهيستون (HDACs). يرتبط اختلال وظيفة HDACs بحالات مثل الساركوبينيا (فقدان الكتلة العضلية) والأمراض التنكسية العصبية. تشير قدرة الميتفورمين على تنظيم نشاط HDACs إلى دوره في استعادة التوازن اللاجيني في الخلايا الهرمة [210].

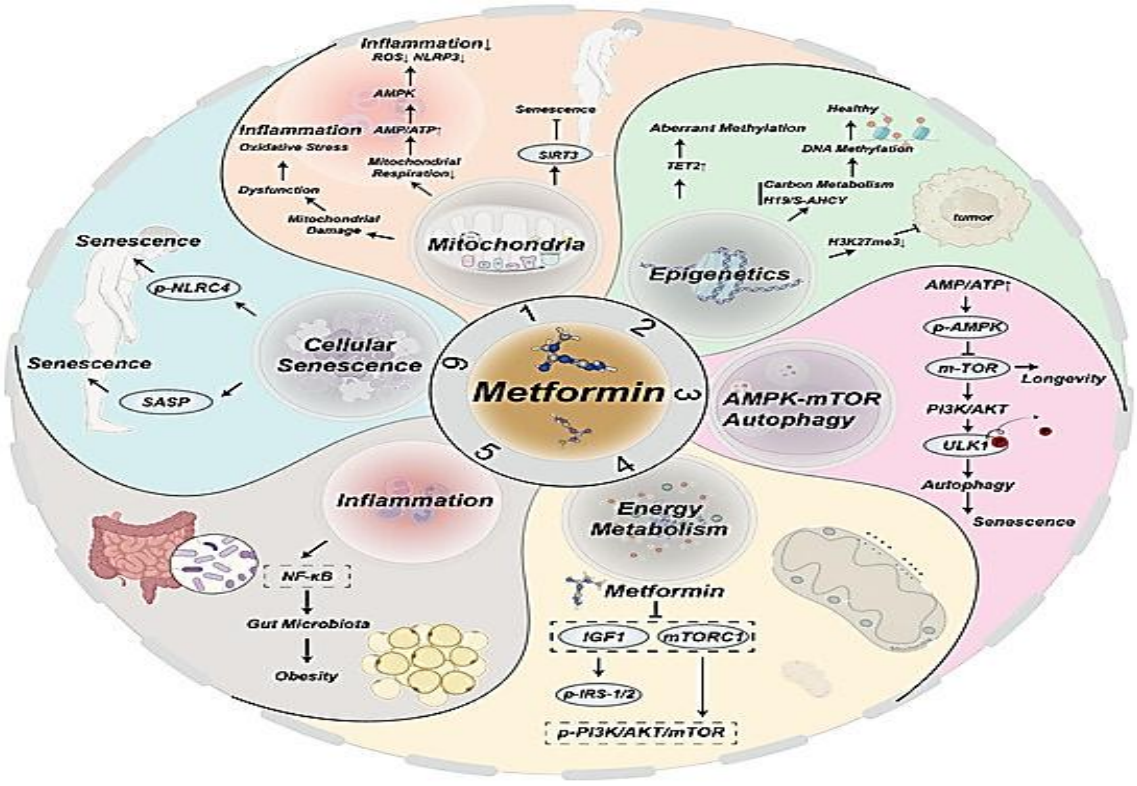
في دراسة أجراها وانغ وزملاؤه، جُمعت عينات دم محيطية من 32 مريضًا بالسكري، وقُيم تسارع العمر اللاجيني (Epigenetic Age Acceleration) باستخدام ساعات لاجينية مثل Hannum وHorvath و DNAm PhenoAge. أظهرت النتائج أن المرضى الذين يتناولون الميتفورمين شهدوا تباطؤًا ملحوظًا في تسارع العمر اللاجيني وفقًا لساعتي هورفاث وهانوم، مما يشير إلى أن الميتفورمين قد يلعب دورًا في إبطاء الشيخوخة اللاجينية [211]. كشفت الدراسة أن الميتفورمين يقلل من تلف الحمض النووي ويُثبّط علامات الشيخوخة عبر تنشيط مسار AMPK وتقليل الإجهاد التأكسدي. بالإضافة إلى ذلك، حسَّن العلاج المسبق بالميتفورمين بشكل ملحوظ القدرة التجديدية ومعدل بقاء الخلايا الجذعية الوسيطة. تشير هذه النتائج إلى أن الميتفورمين يمارس تأثيره عبر تثبيط الشيخوخة والحفاظ على وظيفة الميتوكوندريا [212].

بالإضافة إلى تأثيره على متيلة الحمض النووي والهيستون، يعزز الميتفورمين التعبير عن إنزيم DICER1، الذي يلعب دورًا مهماً في معالجة الـ miRNA (الرنا الميكروي) والـ miRNAs التي تشارك في تنظيم الشيخوخة الخلوية وسمات الشيخوخة [213].

أظهرت الدراسات السريرية أن الميتفورمين ينظم المسارات المرتبطة بالشيخوخة في أنسجة العضلات الهيكلية والدهون تحت الجلد، خاصة عبر تنظيم التعبير عن miRNA–29b لدى الأفراد كبار السن [214]. تؤثر هذه الـ miRNAs على عمليات الشيخوخة، مما يسلط الضوء على الدور الكبير للميتفورمين في التنظيم اللاجيني.

6. الآثار المضادة للشيخوخة الشاملة للميتفورمين:

أثبت الميتفورمين فاعليته ليس فقط في علاج مرض السكري، بل أيضًا في العديد من الأمراض المرتبطة بالشيخوخة، بما في ذلك تحسين الصحة الاستقلابية والحفاظ على استتباب الغلوكوز والدهون، وأمراض القلب والأوعية الدموية، والأمراض التنكسية العصبية، والأورام. تُوضح الآليات التي يُحارب بها الميتفورمين الشيخوخة والأمراض المرتبطة بها في الشكل 2.



الشكل (2): الآليات التي يستهدف بها الميتفورمين الشيخوخة والأمراض المرتبطة بالعمر.

1.6. الآليات التي يستهدف بها الميتفورمين سمات الشيخوخة عبر مسارات إشارات متعددة:

2. يُقلل الميتفورمين من تلف الميتوكوندريا الذي يؤدي إلى اختلال وظيفتها، والإجهاد التأكسدي، والالتهاب. يؤدي انخفاض التنفس الميتوكوندري إلى زيادة نسبة AMP/ATP، مما ينشط إنزيم AMPK الذي يمنع إنتاج الأنواع التفاعلية للأكسجين (ROS) ويُخفض مستويات بروتين NLRP3 والالتهاب [215]. كما يعزز الميتفورمين تعبير SIRT3، مما يُؤخر الشيخوخة.
3. يعزز الميتفورمين استقرار بروتين TET2، مما يمنع حدوث متيلة غير طبيعية تُسبب عدم الاستقرار الجينومي لدى كبار السن. يعزز الميتفورمين متيلة الحمض النووي الشاملة وينظم التعبير الجيني واللاجيني لدعم الصحة [216]. بالإضافة إلى ذلك، يقلل الميتفورمين من H3K27me3 ويُثبّط سرطان المبيض [217].
4. يرصد الميتفورمين نسبة ATP/AMP داخل الخلية، فينشط مسار AMPK ويُثبّط مسار mTOR لإبطاء الشيخوخة. كما يحفز تثبيط mTOR وتنشيط PI3K/AKT، مما يؤدي إلى إزالة فسفرة ULK1، وتحفيز الالتهام الذاتي، وتخفيف الشيخوخة.
5. يؤثر الميتفورمين على استقلاب الطاقة والشيخوخة بشكل رئيسي عبر مسارات إشارات IGF−، mTORC1−، AMPK−، و SIRT1. يخفض مستويات IGF−1، مما يُثبّط فسفرة IRS−1/2 ومسار إشارات PI3K/AKT/mTOR [218]. كما يعزز تعبير مسار IRS/PI3K/AKT، مما يخفف من الشيخوخة [219].
6. يُثبّط الميتفورمين مسار إشارات NF−κB الناجم عن العوامل المحفزة للالتهاب [220].
7. تنتج الخلايا الهرمة عوامل النمط الإفرازي المرتبط بالشيخوخة (SASP) التي تساهم في تسريع الشيخوخة. يُخفض الميتفورمين فسفرة بروتين NLRC4، مما يثبّط شيخوخة البلاعم.

2.6. الصحة الاستقلابية والحفاظ على استتباب الغلوكوز والدهون:

ارتفع الانتشار العالمي لمرض السكري بشكل ملحوظ مع التقدم في العمر، ويواجه المصابون بالسكري مخاطر أعلى للإصابة بمضاعفات مرتبطة بالشيخوخة، مثل الإعاقة الإدراكية، ومرض الزهايمر، واضطرابات القلب والأوعية الدموية، وفقدان البصر.

يؤكد هذا الارتباط على أن السكري قد يُسرع عمليات الشيخوخة. يُحسّن الميتفورمين — وهو دواء سكري شائع الاستخدام — الصحة الاستقلابية عبر خفض مستويات الغلوكوز في البلازما، وتقليل امتصاص الغلوكوز في الأمعاء، وتثبيط إنتاج الغلوكوز الكبدي، وزيادة حساسية الأنسجة للأنسولين.

تُعد السمنة حالة مزمنة غالبًا ما ترتبط باضطرابات استقلابية مثل النوع الثاني من السكري (T2DM)، ومرض الكبد الدهني، وأمراض القلب والأوعية الدموية. عند مقارنة مؤشرات الشيخوخة المعروفة بعوامل خطر السمنة، وُجد أن السمات المسببة لأمراض الشيخوخة تتشابه مع الآليات المرضية للسمنة [221]. تشير أدلة واسعة إلى أن السمنة قد تُعجّل عملية الشيخوخة [222].

بالإضافة إلى التحكم في سكر الدم، أظهر الميتفورمين فعالية في معالجة السمنة والاختلالات الاستقلابية المرتبطة بها. قام تحليل تلوي (Meta-Analysis) بدراسة تأثيرات الميتفورمين على المرضى البدينين، حيث اختار تجارب معشاة مُحكمة (RCTs) قارنت بين الميتفورمين والعلاج الوهمي أو تدخلات أخرى لدى مشاركين بدينين. أظهرت النتائج أن الميتفورمين حقق فوائد ملحوظة في فقدان الوزن وتحسين الحالة الاستقلابية لدى الأفراد البدينين، حتى بين الأشخاص غير المُشخَّصين بالنوع الثاني من السكري.

بالإضافة إلى ذلك، وجدت الدراسة أن الميتفورمين يُحسّن بشكل فعال الاضطرابات الاستقلابية الشائعة المرتبطة بالسمنة عبر تحسين حساسية الأنسولين، مما يقلل خطر حدوث النوع الثاني من السكري [223].

يمتلك الميتفورمين القدرة على علاج السمنة عبر استهداف النسيج الدهني البني (BAT: Brown Adipose Tissue) من خلال تنشيط مسار AMPK وتعزيز إنتاج الحرارة، يُحسّن الميتفورمين وظيفة النسيج الدهني البني، مما يُسهّل استهلاك الطاقة وأكسدة الدهون. تشير هذه النتائج إلى أن الميتفورمين قد يكون نهجًا واعدًا لإدارة الوزن وتحسين الصحة الاستقلابية [224].

ترتبط الشيخوخة والسمنة ارتباطًا وثيقًا بانخفاض القدرة التجديدية للخلايا الجذعية المشتقة من النسيج الدهني. أظهرت الدراسات أن الميتفورمين يُحسّن وظيفة الخلايا الجذعية الدهنية البشرية عبر تثبيط مساري mTOR والكيناز المنظم بإشارات خارج الخلية (ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinases)، اللذين يُعززان آليات مرتبطة بشيخوخة الخلايا الجذعية واختلال وظيفتها [225]. بالإضافة إلى ذلك، قد يُخفف الميتفورمين شيخوخة الخلايا الدهنية الناجمة عن الإجهاد، مما يدعم دوره في تقليل المشاكل الاستقلابية الناجمة عن الشيخوخة [226].

3.6. حماية الجهاز القلبي الوعائي:

تشمل أمراض القلب والأوعية الدموية المرتبطة بالعمر حالات متنوعة مثل مرض القلب التاجي وقصور القلب. يُساهم اختلال الوظيفة الوعائية المرتبط بالعمر والإجهاد التأكسدي بشكل كبير في تطور هذه الأمراض. تشير أدلة متزايدة إلى أن الميتفورمين يقدم تأثيرات وقائية قوية للقلب، مما يجعله علاجًا واعدًا للوقاية من أمراض القلب المرتبطة بالعمر وعلاجها [227،228].

أظهرت نتائج تجارب سريرية عديدة — مثل دراسة المملكة المتحدة المستقبلية لمرض السكري (UKPDS) — قدرة الميتفورمين على تقليل المخاطر القلبية الوعائية لدى مرضى النوع الثاني من السكري (T2DM). في المرضى المُشخَّصين حديثًا بالسكري من النوع الثاني والذين يعانون من زيادة الوزن أو السمنة، خَفَّض العلاج المكثف المبكر بالميتفورمين الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب بنسبة 20%، وخطر الاحتشاء القلبي بنسبة 31% مقارنةً بالعلاج التقليدي. الجدير بالذكر أن هذه الفوائد القلبية استمرت على المدى الطويل، وكانت الآثار تراكمية مستمرة طوال حياة المرضى [229].

لا تقتصر فوائد الميتفورمين القلبية على التحكم في سكر الدم. فمن خلال تقليل استهلاك عضلة القلب للأكسجين ، يخفف الميتفورمين العبء على القلب ويحسن كفاءته الوظيفية [230]. بالإضافة إلى ذلك، وُجد أن الميتفورمين يقلل بشكل ملحوظ من مؤشر كتلة البطين الأيسر (LVMI: Left Ventricular Mass Index) وضغط الدم الانقباضي لدى المرضى المصابين بمرض الشريان التاجي. تُدعم هذه التأثيرات بقدرة الميتفورمين على تخفيف الإجهاد التأكسدي، الذي يلعب دورًا أساسياً في آلية تطور أمراض القلب والأوعية الدموية [231].

4.6. الجهاز العصبي والوظيفة الإدراكية:

للتقدم في العمر تأثير كبير على تطور الأمراض التنكسية العصبية. تُشير الدراسات إلى أن الميتفورمين قد يقدم آثارًا عصبية وقائية، خاصةً في التخفيف من تطور مرض الزهايمر (AD) وتحسين الوظيفة الإدراكية [232]. من منظور عصبي، تمتد آليات عمله عبر مسارات متعددة، تشمل:

- ❖ تنظيم استقلاب الغلوكوز
- ❖ الحد من الالتهاب العصبي
- ❖ تعزيز النشاط الكوليني (المهم للحفاظ على الأداء الإدراكي).

في نماذج الفئران المُصابة بضعف الذاكرة المُحفَّز بعقار السكوبولامين، أظهر الميتفورمين قدرة على تحسين الوظيفة الكولينية [233]. أكد تحليل تلوي كبير أن مرضى النوع الثاني من السكري (T2DM) الذين يستخدمون الميتفورمين كانوا أقل عُرضة للإصابة بمرض الزهايمر مقارنة بغير المستخدمين له [234]. وبالمثل، تدعم دراسات مستقبلية فكرة أن الميتفورمين يُبطئ التدهور الإدراكي لدى كبار السن المصابين بالسكري، مما يبرز إمكاناته في الحفاظ على الوظيفة الدماغية [235].

على الرغم من هذه النتائج الواعدة، لا تزال فعالية الميتفورمين في علاج الزهايمر موضوع جدل. في الفئران الصغيرة، حسَّن العلاج طويل الأمد بالميتفورمين (1–2 سنوات) الانتباه، التحكم الذاتي، والمرونة الإدراكية. ومع ذلك، في الفئران الأكبر سنًّا، أدى العلاج المطول إلى ضعف الذاكرة والتعلم، خاصة في النماذج التي تُظهر بالفعل سمات مرض الزهايمر [236].

أشارت هذه النتائج إلى أن تأثير الميتفورمين على الوظيفة الإدراكية يختلف باختلاف عمر الفرد وحالته العصبية الأساسية. تتوافق الأدلة السريرية من الدراسات البشرية مع هذه النتائج. في دراسة جماعية (Cohort Study) قارنت خطر الخرف بين مجموعتين من مرضى النوع الثاني من السكري (T2DM) كبار السن، وُجد أن الميتفورمين قلل خطر الخرف بنسبة 66% مقارنةً بالمجموعة غير المعالجة. بالإضافة إلى ذلك، اكتُشف أن الجرعات الأعلى يوميًّا والعلاج التراكمي بالميتفورمين ارتبطا بانخفاض معدل حدوث الخرف. أدت نتائج هذه الدراسة إلى استنتاج وجود رابط مهم بين جرعة الميتفورمين المستخدمة والحالة الفردية للمريض [237].

5.6. السرطان والتنظيم المناعي:

على الرغم من استخدامه المعروف لعلاج النوع الثاني من السكري (T2DM)، يُستخدم الميتفورمين أيضًا لآثاره المضادة للسرطان وقدرته على تعديل البيئة المناعية. أظهرت الدراسات الوبائية بشكل متكرر إمكانية الميتفورمين في تقليل خطر نمو السرطان وتطوره [238]. على المستوى الجزيئي، يُمارس الميتفورمين آثاره المضادة للتسرطن عبر تنظيم مسارات رئيسية، مثل تنشيط NF–κB. على سبيل المثال، وُجد أن الميتفورمين يثبط تطور السرطان في الخلايا الليفية لفئران مُتقدمة في العمر عبر كبح نشاط NF–κB وتقليل EMT، مما يخفف من التسرطن [239].

في الدراسات قبل السريرية والسريرية، لا يزال الميتفورمين يُظهر نتائج واعدة. ففي دراسات على فئران سليمة وفئران مُصابة بنقص الخلايا التائية، قلل الميتفورمين من نمو أورام صلبة متنوعة عبر زيادة تسلل الخلايا اللمفاوية التائية (TILs) +CD8 إلى الورم. ارتبطت هذه الخلايا بإنتاج سيتوكينات محفزة للالتهاب مثل الإنترلوكين-2 (IL-2)، عامل نخر الورم-ألفا (TNF-α)، والإنترفيرون-غاما (IFN-γ)، مما يشير إلى قدرة الميتفورمين على تفعيل الاستجابات المناعية المضادة للورم [240].

في الفئات العمرية المُتقدمة، أظهر الميتفورمين أيضًا إمكانية في معالجة التليف المبيضي الذي قد يزيد من حدوث سرطان المبيض لدى النساء بعد انقطاع الطمث. في دراسة على فئران مُسنة، قلل العلاج بالميتفورمين تسلل الخلايا التائية CD8+، ونسبة الخلايا CD68:+CD206+، وعلامات النشاط المناعي المُحفز للالتهاب والتسرطن. تُشير هذه النتائج إلى إمكانية الميتفورمين في تخفيف التليف المرتبط بالعمر وتقليل خطر السرطان [241].

تدعم الأدلة السريرية دور الميتفورمين في تعديل البيئة المناعية الورمية. في حالات سرطان الخلايا الحرشفية في المريء البشري، عزز الميتفورمين مستويات الخلايا التائية CD8+، في حين قلل بشكل متزامن من البالعات الورمية المُعبرة عن CD163+ [242]. بالإضافة إلى ذلك، في مرضى سرطان الخلايا الحرشفية في الرأس والرقبة، زاد الميتفورمين من تسلل الخلايا القاتلة الطبيعية ونشاطها السام للخلايا عبر تسهيل إطلاق البيرفورين (Perforin). تمت هذه التأثيرات عبر آلية مستقلة عن إنزيم AMPK ومدفوعة بمسار mTORC1-STAT1 مما يُبرز آليات عمل الميتفورمين المتنوعة في تعزيز المراقبة المناعية والنشاط السام للخلايا [243].

7. أحدث التقدمات في الأبحاث ما قبل السريرية والتجارب السريرية:

أثبتت العديد من التجارب الحيوانية والاختبارات السريرية والدراسات الرصدية فعالية الميتفورمين الملحوظة كعامل علاجي مضاد للشيخوخة. تُعزى الآثار الإيجابية للميتفورمين على استقلاب الطاقة والشيخوخة إلى استهدافه المباشر لمستشعرات الطاقة الرئيسية. بالإضافة إلى ذلك، تشير الدراسات الوبائية البشرية إلى وجود رابط بين العلاج بالميتفورمين وانخفاض حدوث السرطان [244،245]. يشير هذا الأمر إلى أن الميتفورمين يُقلل بشكل فعال من الأمراض المرتبطة بالشيخوخة ويُؤخر عملية الشيخوخة، رغم أن آلياته الأساسية تظل غير مفهومة بالكامل.

1.7. الآثار المضادة للشيخوخة في النماذج الحيوانية:

للبحث عن استراتيجيات فعالة لإبطاء شيخوخة الإنسان، استخدم الباحثون على نطاق واسع نماذج حيوانية تحاكي الخصائص الفيزيولوجية والوظيفية البشرية. أكدت نتائج حديثة فعالية الميتفورمين في مقاومة الشيخوخة لدى الرئيسيات غير البشرية، مما يؤكد إمكاناته في إطالة عمر الإنسان [246]. تُعتبر قرود المكاك نموذجًا مثاليًا لدراسات الشيخوخة لقرب تشابهها الجيني والوظيفي مع البشر. في دراسة طولية رائدة استمرت 40 شهرًا، تم إعطاء الميتفورمين لذكور القرود متوسطة وكبيرة العمر، مع مراقبتها بتقنيات متعددة تشمل: تشمل التقييمات الفيزيولوجية، التصوير الطبي، تحاليل الدم، الفحوص النسيجية عبر أعضاء متعددة.

أظهرت النتائج أن الاستهلاك طويل الأمد للميتفورمين خفَّض بشكل ملحوظ ضمور القشرة الدماغية، وحسَّن الوظيفة الإدراكية، وأخر فقدان العظم حول الأسنان، وأبطأ شيخوخة الأعضاء مثل الكبد، القلب، والرئتين.

كما قلل الميتفورمين مؤشرات العمر البيولوجي، مثل متيلة الحمض النووي في العديد من الأنسجة، والعمر النسخي (Transcriptomic Age)، وعمر بروتينات البلازما، والعمر الاستقلابي (Metabolite Age)، محققًا تأثيرًا يعادل تقليل 6 سنوات بيولوجية (حوالي 18 سنة بشرية). كانت هذه التأثيرات بارزة بشكل خاص في الفص الجبهي والكبد، مما يبرز فوائد الميتفورمين العضوية الخاصة في مقاومة الشيخوخة [246].

في الفئران المُسنة، أظهرت الدراسات أن تعديل الميتفورمين لميكروبيوم الأمعاء — وخاصة بكتيريا Akkermansia muciniphila — ينظم مسارات الالتهاب لدى العائل عبر تثبيط السيتوكينات المحفزة للالتهاب مثل IL-6 ، مما أدى إلى تحسين الوظيفة الإدراكية، وهذا يشير لقدرة الميتفورمين على تخفيف الشيخوخة المرتبطة بالالتهاب العصبي [247]. وبالمثل، كشفت دراسات على ديدان (Caenorhabditis elegans) أن الميتفورمين نفسه يطيل عمر الديدان.

بالإضافة إلى آثاره الجهازية، أظهر الميتفورمين خصائص مضادة لتكوين الأوعية الدموية وتأثيرات وقائية عصبية، حيث حسّن من الضمور البقعي الوعائي المرتبط بالعمر في الحيوانات المُسنة [248]. تؤكد هذه النتائج على إمكانات الميتفورمين في معالجة أمراض محددة مرتبطة بالعمر، مع المساهمة في إطالة العمر المتوقع بشكل عام.

2.7. نظرة عامة على التجارب السريرية البشرية:

حظيت الفعالية المضادة للشيخوخة للميتفورمين في الاختبارات السريرية البشرية باهتمام كبير في السنوات الأخيرة. تُجرى حاليًا العديد من الدراسات الصغيرة لاستكشاف آثاره على الشيخوخة لدى الأشخاص غير المصابين بالسكري، مما يُشير إلى تحوُّل في التركيز من دوره التقليدي في علاج مرض السكري نحو استخدامات أوسع في الطب الشيخوخي. تُعتبر تجربة TAME (Targeting Aging with Metformin) تجربة رائدة في هذا المجال، حيث أقرتها إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) عام 2015؛ وهي تجربة سريرية معشاة واسعة النطاق تشمل مشاركين تتراوح أعمارهم بين 65 و79 عامًا، يتلقون جرعة يومية معيارية من الميتفورمين لتقييم تأثيره على عمر الحياة والعمر الصحي لدى أفراد أصحاء. تهدف تجربة TAME إلى تحديد ما إذا كان يمكن تأخير الشيخوخة دوائيًا. قدّم نجاح هذه التجربة أدلة علمية قوية تدعم التدخل في الشيخوخة عبر العلاجات الدوائية، وشكل سابقة لتطوير علاجات جديدة تركّز على إطالة العمر.

بالإضافة لذلك، من المتوقع أن توفر التجربة رؤى قيّمة حول أهداف علاجية بديلة وأطر تجريبية، مما يُسهّل تصميم دراسات سريرية مستقبلية لتوفر علاجات أخرى مضادة للشيخوخة.

في دراسة أجراها Forslund وزملاؤه، حُللت 784 عينة ميتاجينومية معوية بشرية لتمييز تأثيرات النوع الثاني من السكري (T2DM) وعلاج الميتفورمين على ميكروبيوتا الأمعاء. وُجد أن العلاج بالميتفورمين يزيد إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة المفيدة للصحة (SCFAs) مثل البوتيرات والبروبيونات [249]. كما استخدمت دراسة أخرى نموذجًا أيضيًّا لميكروبيوتا الأمعاء لدى مرضى السكري المعالجين بالميتفورمين، وتوقعت وأكدت تجريبيًّا أن العلاج يزيد إنتاج الأغمايتين (Agmatine) — وهو مستقلب ميكروبي — الذي ينظم استقلاب الدهون لدى العائل وقد يُطيل العمر الافتراضي [250].

اختارت تجربة سريرية 200 مشارك من مرضى السكري من النوع الثاني (T2DM) عُولجوا بالميتفورمين فقط (1500 ملغ يوميًا). أظهرت النتائج أنه بعد 3 أشهر من العلاج، انخفضت مستويات الغلوكوز الصيامي بشكل ملحوظ. كما انخفضت مستويات الكوليسترول الكلي، الدهون الثلاثية، الكوليسترول الضار (LDL–C)، والكوليسترول البروتيني الدهني منخفض الكثافة جدًّا (VLDL–C)، بينما ارتفع مستوى الكوليسترول النافع (HDL–C). تشير هذه النتائج إلى أن الميتفورمين لا يتحكم فقط في سكر الدم، بل يُحسّن أيضًا اختلال الدهون لدى مرضى السكري [251].

شملت دراسة مستقبلية طويلة الأمد 5102 مريضًا مُشخَّصين حديثًا بالسكري من النوع الثاني، مع متابعة متوسطة استمرت لمدة 10 سنوات. قُسّم المشاركون عشوائيًا إلى مجموعة علاج مكثف (باستخدام السلفونيل يوريا، الإنسولين، أو الميتفورمين) ومجموعة علاج تقليدي (يعتمد على الحمية الغذائية). أظهرت النتائج أن المرضى الذين تلقوا العلاج المكثف بالميتفورمين انخفض خطر إصابتهم بالمضاعفات الوعائية بنسبة 35٪ مقارنة بالمجموعة التقليدية. كما انخفض:

- ❖ خطر الوفاة المرتبطة بالسكري بنسبة 25٪
- ❖ الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب بنسبة 7٪
- ❖ خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب (القاتل وغير القاتل) بنسبة 18٪ [252].

قامت مراجعة منهجية لـ 12 تجربة معشاة محكمة (RCTs) (21,595 مشاركًا) و41 دراسة رصدية (1,029,389 مشاركًا) بربط استخدام الميتفورمين بانخفاض وفيات السرطان، مع انخفاض نسبي في المخاطر بلغ 35٪ و 31٪ على التوالي في هاتين المجموعتين. تؤكد هذه النتائج مرة أخرى على الفوائد المحتملة للميتفورمين في الوقاية من السرطان [253].

أكملت دراسة تعتمد على التوزيع العشوائي المندلي (Mendelian Randomization) — باستخدام بيانات من البنك الحيوي البريطاني (UK Biobank) — الأدلة الجينية الداعمة لتأثيرات الميتفورمين المضادة للشيخوخة. كشفت الدراسة أن التخفيضات التي يُحدثها الميتفورمين في مستويات الخضاب السكري (Glycosylated Hemoglobin) عبر جين GPD1 ترتبط بعمر لاجيني أصغر (Younger Epigenetic Age) وتيلوميرات أطول. في المقابل، ارتبط تنشيط إنزيم AMPK فقط بعمر لاجيني أصغر. تشير هذه النتائج إلى أن خصائص الميتفورمين الخافضة لسكر الدم قد تساهم بشكل كبير في آثاره المضادة للشيخوخة، مما يُقدم دعمًا إضافيًا لإمكاناته العلاجية [254].

8. المكملات النباتية ذات الإمكانات المضادة للشيخوخة:

تُعرف النباتات ومكوناتها الطبيعية بامتلاكها خصائص مضادة للأكسدة، مثل الكاروتينات، الفلافونويدات، والفيتامينات، التي تُساهم في العلاج والوقاية من الأمراض المزمنة المرتبطة بالأنواع التفاعلية للأكسجين (ROS).

تتمتع هذه المكملات بتأثيرات مضادة للعمليات التنكسية والالتهابية في الجسم، كما تُظهر فوائد على الجهاز المناعي والجهاز الهضمي، مما يُحسن جودة الحياة [255]. فيما يلي مناقشة لبعض المكملات النباتية الأكثر استخدامًا.

1.8. المُكَيِّفات(Adaptogens) :

المُكَيِّفات هي مركبات تُستخلص من النباتات العشبية للحفاظ على الاستتباب (التوازن الداخلي) والحفاظ على العمليات الفيزيولوجية لدى البشر [256]. تُقلل هذه المركبات الحساسية الخلوية للإجهاد، وتُعزز قدرة الجسم على مقاومة التلف [257]. بالإضافة إلى ذلك، تُساعد في استعادة الوظائف الفيزيولوجية الطبيعية وتعزيزها [258].

1.1.8. الباكوبا مونيري (Bacopa monnieri):

الباكوبا مونيري (المعروفة أيضًا باسم براهمي) هي عشبة معمرة تتميز بأوراق صغيرة مستطيلة وأزهار بنفسجية [259]. تحتوي هذه العشبة الطبية على مواد كيميائية نباتية ذات قيمة عالية كمُحسّنات إدراكية (Nootropics)، مثل الباكوسايدات (Bacosides) [260]. تيستخلص منها مركبان أساسيان هما براهمين (Brahmine) وهيربيستين (Herpestine). تُساعد هذه المركبات النباتية في حماية الدماغ من ضرر الجذور الحرة كما تحفز الوظائف الإدراكية والتعلم. وُجد أن الاستخدام المنتظم لزيت براهمي يقلل خطر الإصابة بأمراض مثل الزهايمر (Alzheimer's Disease) وفقدان الذاكرة (Amnesia) [261].

في دراسة أجراها بهاتاتشاريا وزملاؤه (2000)، لوحظ أن مستخلصات الباكوبا مونيري تعزز نشاط الإنزيمات المضادة للجذور الحرة مثل الكاتالاز (Catalase, CAT)، الجلوتاتيون بيروكسيداز (Glutathione Peroxidase, GPX)، والسوبرأوكسيد ديسموتاز (Superoxide Dismutase, SOD)، وذلك بشكل يعتمد على الجرعة [262]. في دراسة مخبرية وحية أجراها شينومول وزملاؤه باستخدام حمض 3-نيتروبروبيونيك (سم فطري مسبب للسمية العصبية في البشر والحيوانات) ومستخلص الباكوبا مونيري، أظهرت النتائج أن NPA تسبب في إحداث إجهاد تأكسدي (Oxidative Stress) في الخلايا الدوبامينية (N27) وميتوكوندريا الجسم المخطط (Striatum) لدى الفئران، بينما نجح مستخلص الباكوبا في تنظيم التفاعلات التأكسدية الناتجة عن NPA وخفض مستويات الجلوتاتيون (Glutathione, GSH) والثيول (Thiol) [263].

أجرى كومار وزملاؤه أيضًا تجربة معشاة مُحكمة استمرت لمدة ستة أسابيع لتقييم تأثير مستخلص الباكوبا مونيري على الوظائف الإدراكية لطلاب الطب. أظهرت النتائج تحسنًا ملحوظًا في الأداء الإدراكي لدى الطلاب [264].

2.1.8. الكركم الطويل (Curcuma longa):

الكركم الطويل هو نبات ينتمي إلى عائلة الزنجبيل ويُنتج مركبًا يُعرف باسم الكركمين (Curcumin). يشتهر هذا المركب بأنشطته البيولوجية المتنوعة، مثل خصائصه المضادة للسرطان، المضادة للالتهاب، والمضادة للأكسدة. بفضل هذه الخصائص الطبيعية، يُعتبر الكركمين عاملًا علاجيًّا واعدًا لمكافحة أنواع مختلفة من السرطانات [265]. أظهرت العديد من الدراسات أن الكركمين قادر على تثبيط يقلل نشاط والتعبير عن إنزيم السيكلوأكسجيناز-2 (COX-2)، والبروستاغلاندين (PGE2)، والسيتوكينات المحفزة للالتهاب، وعامل نخر الورم-ألفا (TNF-α) [266]. يمكن لخصائص الكركمين المضادة للأكسدة أن تُساهم في تقليل إنتاج الأنواع التفاعلية للأكسجين (ROS)، وإزالة الجذور الحرة للأكسجين، وتثبيط عمل بيروكسيدات الدهون [267]. وجد أن تناول الكركمين عن طريق الفم في القوارض أدى لتراجع مرض التليف الكيسي (Cystic Fibrosis) ومنع تطور الأورام، لكن التأثير على البشر لا يزال قيد الدراسة.

كشفت دراسة أن الكركمين يُحفز استجابة الإجهاد الخلوي في الخلايا الليفية البشرية عبر إشارات الأكسدة والاختزال (Redox Signaling) ومسار فوسفاتيديلينوزيتول 3-كيناز/أكت (Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt). يُقدم هذا دليلًا على أن خواص الكركمين المضادة للأكسدة الخلوية يمكن أن تكون نهجًا فعالًا في العلاجات المضادة للشيخوخة [268].

بالإضافة لذلك، وُجد أن الكركمين يزيد العمر الافتراضي لذباب الفاكهة، والفئران، والديدان الخيطية [74]. في الواقع، ثبت أن الكركمين يُحسّن وينظم أعراض الأمراض المرتبطة بالعمر مثل تصلب الشرايين (Atherosclerosis)، والسرطان، ومرض السكري. بالإضافة إلى ذلك، أظهر الكركمين نشاطًا وقائيًّا ضد الآثار الجانبية الناتجة عن العلاج الكيميائي والتهاب الجلد لدى مرضى سرطان الثدي [269]. أفادت بعض الدراسات أن الكركمين يمتلك إمكانات مضادة للشيخوخة لقدرته على تأخير شيخوخة الخلايا (Cellular Senescence) [270].

في دراسة أجراها كوكس وزملاؤه لتقييم تأثيرات تركيبة الكركمين الدهنية الصلبة (Solid Lipid Curcumin) على المزاج والإدراك لدى البالغين الأصحاء بعمر 60–85 عامًا، خضع المشاركون لتقييم تأثيرات جرعات مختلفة أظهرت النتائج تحسنًا ملحوظًا في الذاكرة العاملة لكل من الجرعات الحادة والمزمنة. كما انخفض الإرهاق الجسدي (وفقًا لمقياس تشالدر للإرهاق) ومستويات الكوليسترول الكلي والكوليسترول الضار (LDL) [271].

3.1.8. إيمبليكا أوفيشياليس (Emblica officinalis):

إيمبليكا أوفيسينياليس (المعروفة أيضًا باسم أملا) هي نبات ينتمي إلى فصيلة (Phyllanthaceae) [272]. يُعرف مستخلص أملا بقدرته على خفض مستويات الكوليسترول وتحسين الوظائف الإدراكية. يُعد تناول أملا في النظام الغذائي فعالًا في تقليل الكوليسترول في الدماغ والجسم. كما وُصفت كغذاء وظيفي مفيد لعلاج مرض الزهايمر (Alzheimer's Disease) [273].

أجرى دريلوس وزملاؤه دراسة مزدوجة التعمية لتقييم فعالية مستحضر موضعي يحتوي على مستخلص إيمبليكا أوفيشياليس، وحمض الغليكوليك، وحمض الكوجيك في تفتيح البشرة. كشفت النتائج أن هذا المستحضر تفوق بنسبة 4% على الهيدروكينون (Hydroquinone)، مما دفع الباحثين إلى اقتراحه كبديل طبيعي فعال لعلاج اضطرابات التصبغ الخفيفة إلى المتوسطة في الوجه [274].

يرتبط تراكم الجذور الحرة (Free Radicals) في الأنسجة المختلفة بحالات الإجهاد التي تُسرع عملية الشيخوخة [275]. تُظهر مركبات التانويدات (Tannoids) المستخلصة من النبات تأثيرًا وقائيًا بفضل خصائصها المضادة للأكسدة، كما ثبت فعاليتها في نموذج فئران مصابة بعسر الحركة المتأخر (Tardive Dyskinesia) [276].

بالإضافة لذلك، يمتلك مستخلص النبات خصائص مضادة للاكتئاب عبر تثبيط نشاط حمض الغاما-أمينوبوتيريك (Gamma Amino Butyric Acid, GABA) وإنزيم مونوامين أوكسيداز-أ (Monoamine Oxidase-A, MAO-A)، إلى جانب نشاطه المضاد للأكسدة في نماذج الفئران [277].

4.1.8. الجينكو بيلوبا (Ginkgo biloba):

الجينكو بيلوبا (المعروفة أيضًا باسم جينكو) هي غذاء وظيفي يُحسن توافر الأكسجين في الأنسجة. وُجد أن أوراق الجينكو تلعب دورًا مهمًّا في الحفاظ على تدفق الدم ومستويات الغلوكوز في الدماغ. بالإضافة إلى ذلك، تُحسن الوظيفة العقلية للدماغ [278]. تشمل المكونات النشطة في مستخلص أوراق الجينكو: حمض الأسكوربيك (Ascorbic Acid)، الكاتيشين (Catechin)، حمض الشيكيميك (Shikimic Acid)، مشتقات اللاكتون (مثل الجينكجوليدات Ginkgolides)، والإيزورهامنتين (Isorhamnetin)، وهي مُزيلات فعالة للجذور الحرة تُستخلص من أوراق الجينكو [279].

في دراسة أجراها هوانغ (Huang) لتقييم تأثير مستخلص الجينكو بيلوبا على كبد الفئران المُسنة، أظهرت النتائج أن المستخلص قلل مستويات الميتالزبروتياز في الكبد (Liver Metalloproteinase) والمالون دي الدهيد (Malondialdehyde)، وحسّن نشاط السوبرأوكسيد ديسموتاز مما أدى لتقليل الإجهاد التأكسدي [280]. كشفت دراسة أخرى أن إعطاء مستخلص الجينكو بيلوبا يُحسن الوظيفة الإدراكية لدى الفئران الإناث المُسنة. حتى الدراسات السريرية أظهرت أن تناول المستخلص يُحسن الوظيفة الإدراكية لدى الأشخاص المصابين بالخرف الخفيف، ويُستخدم في علاج مرض الزهايمر [281].

5.1.8. الغليسيريزا غلابرا (Glycyrrhiza glabra):

الغليسيريزا غلابرا (المعروفة أيضًا باسم عرق السوس) هي نبات ينتمي إلى الفصيلة البقولية (Fabaceae) [282]. تعمل جذامير وجذور هذا النبات كمنشط للدماغ، حيث تُساهم في تنظيم مستوى السكر في الدم [283]. يُعتبر الغليسيريزين (Glycyrrhizin) — الجزيء الحيوي الرئيسي المستخلص من هذا النبات الغني بمضادات الأكسدة — عاملًا فعالًا في حماية الدماغ من التلف التأكسدي، والحفاظ على الوظيفة الطبيعية للجهاز العصبي، وتحسين الذاكرة لدى الأشخاص. يحتوي عرق السوس على مركب فينولي يُسمى "العرقسوس" (Liquorice)، يتمتع بخصائص مضادة للأكسدة تُمكِّنه من إرجاع أيونات المعادن والتخلص من الجذور الحرة [284]. أظهرت الدراسات أن النبات يعزز الذاكرة في نموذج الفئران المُصابة بالخرف المُحفَّز بالسكوبولامين (Scopolamine) [285].

كما أفاد دينجرا وزملاؤه بتحسن الذاكرة لدى الفئران التي عولجت بمستخلص النبات. حيث تم إعطاء ثلاث جرعات مختلفة (75 و150 و300 ملغ/كغ عن طريق الفم) لمدة سبعة أيام متتالية. أظهرت النتائج أن الجرعة 150 ملغ/كغ كانت الأكثر فعالية في تعزيز الذاكرة لدى الفئران [286].

6.1.8. الجينسنغ (Panax ginseng):

الجينسنغ مشهور بفوائده الطبية العالية. يُستخلص الجزيء الحيوي النشط جينسينوسيد (Ginsenoside) من جذور هذا النبات. يُحسّن هذا الجزيء مقاومة الجسم للقلق، الإجهاد، التعب، والصدمات، كما ينظم وظيفة الجهاز المناعي [287]. بالإضافة إلى ذلك، يمتلك خصائص مضادة للإجهاد ويُحسّن الأداء التعليمي والذاكرة. أفادت دراسة بزيادة العمر الافتراضي للفئران الصغيرة المصابة باللوكيميا (سرطان الدم) بعد إعطائها الجينسنغ [288]. كشفت دراسة أخرى أن الجينسنغ قادر على تقليل بيروكسيد الدهون (Lipid Peroxidation) وتحسين القدرة المضادة للأكسدة عبر خفض الإجهاد التأكسدي [289].

أكدت التجارب السريرية مزدوجة التعمية أن تناول الجينسنغ يُحسّن الأداء الحركي النفسي (Psychomotor Performance) لدى الأشخاص [290]. كما وُجد أن الجينسنغ يمتلك إمكانات مضادة للتكوين الميلانيني (Anti–Melanogenic)، ويرتبط بتنشيط جين foxo3a، الذي يُشار إليه أيضًا باسم "جين طول العمر" [291]. أظهرت دراسات أن الجينسنغ يقي من شيخوخة الجلد. في دراسة معشاة مُحكمة مزدوجة التعمية وهمية التحكم، تم تقييم إمكانات الجينسنغ والجينسينوسيدات في منع شيخوخة الجلد. أظهرت النتائج انخفاضًا ملحوظًا في تشكل التجاعيد، دون ظهور أي ردود فعل سلبية لدى المشاركين تجاه العلاج [292].

9. المستقلبات النباتية ذات الخصائص المضادة للشيخوخة والطبية:

1.9. البوليفينولات:

تُعتبر النباتات المُنتِج الرئيسي للمستقلبات الثانوية، وخاصةً مركبات البوليفينول، والتي توجد بوفرة في الخضروات، الفواكه، الحبوب، والمشروبات. أثارت البوليفينولات اهتمام الباحثين عالميًّا بسبب خصائصها الفريدة، مثل القدرة المضادة للأكسدة، والتأثيرات المضادة للسرطان والالتهاب.

تُمكِّن هذه الخصائص البوليفينولات من المساهمة في علاج أمراض متنوعة مثل السرطان، الربو، الالتهابات الميكروبية، السكري، وأمراض القلب والأوعية الدموية [293].

أُجريت دراسات على العديد من مركبات البوليفينول، مثل الريسفيراترول (Resveratrol)، البروانثوسيانينات (Proanthocyanins)، والسليمارين (Silymarin)، حيث قُيمت فعاليتها في نماذج حيوانية تعرضت لتلف الحمض النووي، إجهاد تأكسدي، وتهيج جلدي ناتج عن الأشعة فوق البنفسجية [294]. بالإضافة لذلك، يمكن لهذه البوليفينولات — عند دمجها مع مستحضرات التجميل الواقية من الشمس — أن تحمي الجلد بشكل فعال من مشاكل البشرة المرتبطة بالأشعة فوق البنفسجية وتقلل حدوث سرطان الجلد [295]. فيما يلي وصف لبعض البوليفينولات ذات الخصائص العلاجية.

الريسفيراترول هو مركب بوليفينولي طبيعي ذو قدرة مضادة للأكسدة، يوجد في قشور الفول السوداني والعنب. خلال العقدين الماضيين، كان محورًا لأبحاث مكثفة بسبب استخدامه كمكون مضاد للشيخوخة. يتميز أيضًا بخصائص مضادة للالتهاب، ومضادة للجذور الحرة، ويمكنه العمل كعامل ممخلب للمعادن [296]. أثبتت الدراسات فعاليته في علاج أمراض مثل الزهايمر وأمراض القلب والأوعية الدموية [297]. كما أشار بهات وزملاؤه إلى أن الريسفيراترول يمتلك إمكانات وقائية كيميائية ضد السرطان [298].

أظهرت دراسة على خلايا بشرية معرضة لنيتروبروسايد الصوديوم أن الريسفيراترول له تأثير وقائي على الجلد البشري [299]. في دراسة مخبرية أجراها جياردينا وزملاؤه على الخلايا الليفية الجلدية لتقييم تأثير الريسفيراترول على تكاثر الخلايا وتثبيط نشاط الكولاجين، لوحظ زيادة في معدل تكاثر الخلايا اعتمادًا على الجرعة، مع تثبيط ملحوظ لنشاط إنزيم الكولاجيناز (Collagenase) [300]. وُجد أن الريسفيراترول ينظم التكوين الحيوي للميتوكوندريا عبر تحفيز مُنشط مستقبلات البيروكسيسوم المُكاثِر جاما 1–ألفا، مما يُبطئ عملية الشيخوخة ويقي من الأمراض المزمنة.

تم اكتشاف عدد قليل من النباتات التي تُصنّع الفلوريزين (Phlorizin)، وهو نوع من الفلافونوئيدات [301]. تم استُخدام هذا المركب على نطاق واسع من قِبَل الصناعات الدوائية لأكثر من قرن، كما ساهم في تقييم الوظائف الفيزيولوجية. أُجريت عدة دراسات حول الفوائد الغذائية للفلوريزين. في دراسة حديثة، تم اختبار التأثيرات المضادة للشيخوخة للفلوريزين والفلوريتين على الفئران المصابة بهشاشة العظام الشيخوخية.

كشفت النتائج أن الفلوريزين ساعد في تنظيم نسبة منشط مستقبلات عامل النواة كابا-بي (RANKL) إلى الأوستيوبروتجرين ، وهو مؤشر حيوي لهشاشة العظام. كما قلل الفلوريزين عدد خلايا ناقضات العظام (Osteoclasts) [302].

يوجد الفلوريزين بتركيزات عالية في التفاح غير الناضج. كشفت دراسة أولية على متطوعين بشريين عن الفوائد المحتملة للتفاح غير الناضج الغني بالفلوريزين في تخفيد ارتفاع سكر الدم بعد الأكل (Post-prandial Hyperglycemia). أُجريت الدراسة على ستة أفراد أصحاء، وأظهرت أن تناول التفاح غير الناضج أدى إلى انخفاض ذي دلالة إحصائية في استجابة الغلوكوز بعد الأكل، مع زيادة في إفراز الغلوكوز في البول [303].

في دراسة أجرتها ميلا وزملاؤه لتقييم تأثيرات ثماني مستخلصات نباتية وتركيباتها (مستخلص التفاح AE، 2.0 غرام؛ مستخلص ثمار التوت MFE، 1.5 غرام؛ مستخلص البلسان EE، 2.0 غرام؛ مستخلص أوراق التوت MLE، 1.0 غرام؛ مستخلص الكركم TE، 0.18 غرام؛ مستخلص الفاصوليا البيضاء WBE، 3.0 غرام؛ مزيج EE + TE؛ ومزيج AE + TE) على استجابة الأنسولين بعد الأكل (PPI) والغلوكوز بعد الأكل (PPG)، وُجد أن مستخلصات AE وMLE وMFE كانت فعالة في خفض كلا المؤشرين [304].ارتبط فرط سكر الدم (Hyperglycemia) بتسريع عملية الشيخوخة، مما يبرز إمكانات الفلوريزين في تخفيف آثار التقدم في العمر وتحسين جودة الحياة [305].

ظهرت مستخلصات نباتية أخرى كمصادر غنية لمركبات مضادة للأكسدة، مثل السليمارين (Silymarin) والجينيستين (Genistein) والأبيجينين (Apigenin)، والتي أظهرت تأثيرات إيجابية على أعراض شيخوخة الجلد. يُعد التفاح غنيًا بالكيميائيات النباتية، خاصةً البوليفينولات التي تتمتع بقدرة عالية مضادة للأكسدة [306]. يحتوي التفاح على مجموعة واسعة من مركبات البوليفينول، مثل الروتين (Rutin)، حمض الكلوروجينيك (Chlorogenic Acid)، الكاتيشين فلوريتين (Catechin Phloretin)، الإيبيكاتيشين (Epicatechin) [307]. ارتبط الاستهلاك اليومي للتفاح بانخفاض معدلات الإصابة بفرط كوليسترول الدم وأمراض القلب والأوعية الدموية [308]. تشير الدراسات إلى أن تناول التفاح قد يقلل بشكل ملحوظ من خطر الإصابة بسرطان الرئة، خاصةً لدى النساء [309]. أكدت دراسات مختلفة فعالية التفاح في منع أكسدة البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL).

يحتوي التوت الأزرق على نسبة أعلى من البوليفينولات مقارنة بالفواكه والخضروات الأخرى. ارتبطت القدرة المضادة للأكسدة العالية لمستخلص التوت الأزرق بتحسين أعراض الشيخوخة. تشير الدراسات إلى أن الاستهلاك المنتظم للتوت الأزرق قد يُحسن مشكلات الذاكرة لدى كبار السن [310]. كما وُجد أن تناوله يُبطئ التدهور الوظيفي والفيزيولوجي المرتبط بالعمر [311].

برز الشاي كمشروب مفضل في شبه القارة الآسيوية. تُعزى الفوائد المرتبطة باستهلاك الشاي إلى مركباته، وهي الثيافلافينات (Theaflavins) والكاتيشين (Catechins). أظهرت الدراسات انخفاضًا في أكسدة جزيئات الحمض النووي عبر الاستهلاك المنتظم للشاي الأخضر أو الأسود [312]. كما أفادت دراسات حيوية على ذبابة الفاكهة (Drosophila) بنتائج إيجابية بشأن زيادة متوسط العمر الافتراضي بواسطة الثيافلافينات والكاتيشين [313]. ذكرت تقارير علمية أن استهلاك بوليفينولات الشاي الفموية، بالإضافة إلى العلاج الموضعي بالشاي الأخضر، يثبّط تسرطن الجلد الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية أو المواد الكيميائية في نماذج حيوانية متنوعة [314].

2.9. الكاروتينات:

الكاروتينات هي مشتقات من فيتامين أ، مثل الليكوبين والبيتا–كاروتين، والتي تُعرف بإمكاناتها العالية كمضادات للأكسدة بالإضافة إلى خصائصها الوقائية من الضوء. كما يمكن للبيتا–كاروتين والليكوبين تحسين ملمس الجلد [315]. يُستخلص البيتا–كاروتين من مصادر نباتية متنوعة، مثل الجزر والمانجو والبابايا والقرع، وغيرها [316]. وقد برز كأحد الكاروتينات المهمة نظرًا لخصائصه مثل نشاطه كطليعة لفيتامين أ، وقدرته على إزالة الجذور الدهنية، وخصائصه في إلغاء ضرر الجذور الحرة [317].

وُجد أن البيتا–كاروتين يمنع الاحمرار الجلدي الناجم عن الأشعة فوق البنفسجية ويتمتع بخصائص وقائية قوية ضد أشعة الشمس الضارة [318]. أشارت تقارير إلى ارتباط الشيخوخة الخلوية بانخفاض مستويات البيتا–كاروتين في البلازما. فقد أظهرت دراسة أُجريت على 68 شخصًا من كبار السن أن البيتا–كاروتين قد يُنظم نشاط التيلوميراز لدى البالغين الأكبر سنًا [319].

من ناحية أخرى، هناك آثار سلبية معروفة لمكملات البيتا–كاروتين على المدخنين، حيث تُساهم في تطور سرطان الرئة. نُشرت دراسة رائدة عام 1994 في مجلة نيو إنجلاند الطبية بواسطة مجموعة دراسة الوقاية من السرطان باستخدام ألفا توكوفيرول وبيتا–كاروتين. وأشارت هذه الدراسة إلى ملاحظة غير متوقعة لزيادة في معدل الإصابة بسرطان الرئة لدى الرجال الذين تلقوا مكملات البيتا–كاروتين، مقارنة بمن لم يتلقوها [320].

الليكوبين هو كاروتين أحمر، من فصيلة الكاروتينات والمركبات النباتية، ويتواجد في العديد من الفواكه والخضروات مثل البابايا والبطيخ والطماطم والجزر وغيرها. يتميز بقدرة عالية على إلغاء ضرر الأكسجين المفرد [321]. بالإضافة لذلك، أكدت دراسة دور الليكوبين في تخفيف الضرر التأكسدي في الأنسجة. وعند التعرض للضوء فوق البنفسجي، لُوحظ تدمير كميات أكبر من الليكوبين الجلدي مقارنةً بالبيتا–كاروتين [322].

كما أشارت تقارير إلى فعالية مشتقات الليكوبين في مكافحة الخلايا السرطانية، بالإضافة إلى قدرتها على تقليل نشاط إنزيم MMP–1 بشكل ملحوظ، وهو الإنزيم المسؤول عن تحطيم الكولاجين [323]. يُعتبر الليكوبين والبيتا–كاروتين — الكاروتينات البارزة في أنسجة الجسم والدم — منظمين لخصائص الجلد [324]. في دراسة نُشرت حديثًا جدًا، أفاد تشينج وفريقه أن الليكوبين يحفز مسار إصلاح القطع الأساسي (base excision repair pathway) في الخلايا [325].

3.9. الفيتامينات:

فيتامين C (المعروف أيضًا بحمض الأسكوربيك) هو فيتامين ذو قابلية عالية للذوبان في الماء. يتميز هذا المركب عديم اللون بإمكانات عالية مضادة للأكسدة بسبب طبيعته المرجعة القوية [326].

يعمل حمض الأسكوربيك الحساس للضوء بكفاءة أعلى في البيئات المحبة للماء [327]. لا يتم تصنيع هذا المركب في جسم الإنسان، لذا يجب تناوله عبر النظام الغذائي اليومي [328]. يُنصح بإثراء النظام الغذائي بمصادر غنية بفيتامين C، مثل البرتقال والبروكلي وكرنب بروكسل والفلفل الأخضر والفراولة وفاكهة الكيوي والجريب فروت، لتجنب المشاكل الصحية المرتبطة بنقصه، مثل أمراض القلب والأوعية الدموية والإسقربوط وغيرها [329]. يتمتع حمض الأسكوربيك بقدرة عالية على مقاومة الأكسدة وإزالة الجذور الحرة، مما يسهم في منع أكسدة الأنسجة وأغشية الخلايا والجزيئات الكبيرة (مثل الحمض النووي والبروتينات) بواسطة الجذور الحرة.

أما فيتامين E.، فهو مركب دهني الذوبان مرتبط بالأغشية، ويتميز بفعالية كبيرة في إزالة الجذور الحرة كما يملك خواص مضادة للأكسدة [330].

يوجد هذا المضاد للأكسدة غير الإنزيمي في زيت جنين القمح وزيت العصفر وزيت عباد الشمس والخضروات والفول السوداني والذرة واللوز والصويا واللحوم [331]. قد يؤدي نقص فيتامين E في الجسم إلى ظهور مشاكل صحية لدى الرضع، مثل الجفاف والاحمرار الحطاطي وفقدان التصبغ والوذمة [332]. يساعد استهلاك فيتامين E في مكافحة أعراض شيخوخة الجلد بسبب فعاليته في منع بيروكسيد الدهون والترابط الخاطئ لألياف الكولاجين. كما ثبت أن فيتامين E يخفف من حروق الشمس والأضرار الجلدية المرتبطة بالأشعة فوق البنفسجية [333].

يعمل فيتامينا C وE بشكل تآزري. على سبيل المثال، عندما تتأكسد مكونات الخلايا بفعل جزيئات ناتجة عن الأشعة فوق البنفسجية، تبدأ سلسلة تفاعلات بيروكسيد الدهون في الأغشية الغنية بالأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة. خلال هذه العملية، يتحول د–ألفا–توكوفيرول (مضاد الأكسدة) إلى جذر التوكوفيروكسيل المؤكسد، ثم يعيد تنشيط نفسه عبر حمض الأسكوربيك [334]. توجد مصادر غذائية غنية بالتوكوفيرول مثل الذرة والبذور والزيوت النباتية (زيت عباد الشمس وزيت العصفر) والصويا.

من ناحية أخرى، يساعد استهلاك فيتامين E من مصادر طبيعية في مكافحة بيروكسيد الدهون والتشابك الخاطئ للكولاجين، لارتباطهما بشيخوخة الجلد. كما أشارت دراسات إلى أن تطبيق فيتامين E موضعيًا يقلل من تلف الجلد المزمن الناجم عن الأشعة فوق البنفسجية–ب، والاحمرار، والخلايا المحروقة بالشمس، والتسرطن الضوئي [335]. يرتبط نقص فيتامين E أيضًا بمتلازمة تشمل الوذمة مع تغيرات دهنية، وفقدان التصبغ، والجفاف لدى الرضّع المبتسرين.

تشمل الأغذية الدوائية (Nutraceuticals) والأغذية الوظيفية (Functional foods) والمكملات الغذائية (Dietary supplements) مجموعة كبيرة من المركبات المعروفة جيدًا بقدرتها على تحسين الصحة [336]. وقد حظيت الأغذية الوظيفية باهتمام عالمي بسبب تأثيرها في تحسين أعراض شيخوخة الجلد [337]. ومن الجدير بالذكر أن الفواكه تُشكل مصدرًا أساسيًا للمستقلبات النشطة المستخدمة للحد من أعراض شيخوخة الجلد، حيث إنها غنية بالمركبات الفينولية والكاروتينات وحمض الأسكوربيك، وتتمتع بإمكانات كبيرة مضادة للأكسدة.

10. الاستراتيجيات العلاجية لمكافحة الشيخوخة:

1.10. الأدوية المضادة للالتهاب كاستراتيجية لمكافحة الشيخوخة:

يعتبر الالتهاب المزمن أحد العوامل الرئيسية المساهمة في الأمراض المرتبطة بالعمر والشيخوخة، حيث يعطل الوظائف الطبيعية للأنسجة [338]. يترافق التقدم في العمر مع زيادة نشاط المسارات الالتهابية [339]. تزداد تراكيز السيتوكينات المحفزة للالتهاب (مثل IL-1، IL-2، IL-6، IL-8، IL-12، IL-15، IL-17، IL-18، IL-22، IL-23، عامل نخر الورم-α، وإنترفيرون-γ) في مصل الدم بشكل ملحوظ خلال الشيخوخة الطبيعية مقارنة بالأفراد الأصغر سنًّا [340]. يُعد الوضع الالتهابي المزمن سمةً شاملة للشيخوخة، وترتبط الالتهابات الجهازية المتزايدة ارتباطًا وثيقًا بالشيخوخة والأمراض المرتبطة بالعمر [341]. يُستخدم مصطلح "الالتهاب المزمن المُصاحب للشيخوخة (Inflammaging)" لوصف الشيخوخة الناتجة عن الالتهاب المستمر والمزمن. تعمل الأدوية المضادة للالتهاب على تثبيط مواد معينة في الجسم تسبب الالتهاب، وقد أظهرت دراسات عديدة ارتباط هذه الأدوية بآثار مضادة للشيخوخة [342].

أهم محفزات الالتهاب المرتبط بالعمر تنشأ على المستوى الخلوي والجزيئي. داخل الخلية، يرتبط النمط الإفرازي المرتبط بالهَرَم الخلوي (SASP) بالشيخوخة الخلوية التي تُحفزها عوامل مثل الإشعاع والفيروسات أو التعرض المستمر للحطام الخلوي [343] والشيخوخة الخلوية نفسها.

على المستوى الجزيئي، يمكن لـ أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) والعوامل الأخرى أن تُحفز استجابات التهابية تضر بالحمض النووي (DNA) والتيلوميرات [344]، وتفعل المسارات الالتهابية مثل مسار NF-kB [345]. يعتبر تثبيط العمليات الالتهابية عبر التدخل الجيني أو الدوائي استراتيجية فعالة ومثبتة لمكافحة الشيخوخة. لا تمنع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) بعض السمات المرتبطة بالعمر فحسب، بل تزيد أيضًا من متوسط العمر في كائنات مختلفة، مثل الخمائر، والديدان الخيطية، والفئران، والذباب. ومع ذلك، فإن فاعليتها في الأمراض التنكسية العصبية (مثل مرض ألزهايمر وهنتنغتون [346]) لاتزال قيد الدراسة، مما دفع الباحثين للبحث عن مركبات فعالة بيولوجيًا ذات تأثيرات مضادة للالتهاب [348,347]. تُظهر الأدوية المضادة للالتهاب إمكانيات كبيرة لإطالة العمر المتوقع. أفادت بعض الدراسات، أن السبيرميدين (من البولي أمينات) يقلل الالتهاب بشكل مباشر عبر التأثير على التعبير عن السيتوكينات المحفزة، حيث يقلل من الالتهاب ونمو الخلايا بشكل غير مباشر عبر الالتهام الذاتي (Autophagy) [349].

أشارت تقارير إلى أن السبيرميدين يُبطئ الشيخوخة بسبب تأثيراته المضادة للالتهاب [350]. من ناحية أخرى، الأسبرين (مركب مضاد للالتهاب ومضاد للأكسدة) قد يؤثر على إنتاج المواد المؤكسدة، ويمنع تفاعلات الأكسدة–السكرية التي تحمي من الإجهاد التأكسدي، كما يطيل من عمر بعض أنواع الديدان والفئران [351].

أظهرت مادة الإيبوبروفين (NSAID) أنها تقلل من خطر الأمراض المرتبطة بالعمر وتزيد من متوسط العمر المتوقع في كائنات مثل فطريات الخميرة والديدان الخيطية وذباب الفاكهة. المركب الجديد M2000 (من فئة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية) يمكنه تعديل مسارات الإجهاد التأكسدي عن طريق خفض مستويات التعبير الجيني لـ SOD2 وGST وiNOS وMPO، كما يقلل من خطر الأمراض الالتهابية عبر تأثيراته المثبطة للمناعة، دون وجود آثار جانبية سلبية على العوامل الإنزيمية وغير الإنزيمية [352]. هذا يجعله مرشحًا واعدًا كدواء مضاد للشيخوخة. تُظهر المركبات الشبيهة بالمايكوس(MAAs) (هي مجموعة من المركبات العضوية الصغيرة التي تنتجها بعض الكائنات الحية مثل الفطريات، الطحالب، والكائنات البحرية لحماية نفسها من الأشعة فوق البنفسجية (UV) والإجهاد التأكسدي) مثل M2G نشاطًا مضادًا للأكسدة ومضادًا للالتهاب ومضادًا لارتباط البروتينات بالسكريات (Anti–protein–glycation) وقدرة على تثبيط إنزيم الكولاجيناز، بالإضافة إلى حماية الحمض النووي (DNA) من تلف الأشعة فوق البنفسجية [354,353]. كما أن العديد من المكملات الغذائية (Nutraceuticals) مثل الأبيجينين والكيرسيتين والكامبفيرول والنارينجين والكاتيكينات والإبيغالوكاتيكين والجينيستين والسياندين والريسفيراترول تمتلك نشاطًا مضادًا للأكسدة، وقد تلعب دورًا مهمًا في إبطاء الشيخوخة وتحسين الأمراض التنكسية العصبية لدى البشر [355,356].

2.10. إعادة تنشيط التيلوميرات:

التيلوميرات هي تسلسلات مكررة (TTAGGG) تحمي نهايات الكروموسومات من التكسر وتمنع اندماج النهايات أو إعادة التركيب أو إصلاح الحمض النووي [357]. لا تستطيع بوليميرات الحمض النووي إكمال تضاعف الكروموسومات الخطية بالكامل في الخلايا الجسدية بسبب مشكلة "تضاعف النهايات"، مما يؤدي إلى تقصير التيلوميرات تدريجياً بعد كل انقسام خلوي [358].

عادةً ما يعوِّض إنزيم التيلوميراز هذا التقصير، لكن معظم الخلايا الجسدية والخلايا الجذعية البالغة لا تعبر عن كميات كافية من التيلوميراز لتعويض الطول المفقود، مما يؤدي إلى دخول الخلية في "مرحلة الشيخوخة التكاثرية" التي قد يتبعها موت الخلية [359].

يُعد تقصير التيلوميرات جزءاً من الشيخوخة الطبيعية، وهو مؤشر حيوي مهم للعمر البيولوجي وطول العمر، يتأثر بعوامل مثل الجينات والتعديلات اللاجينية والبيئة [360]. كما يرتبط بأمراض مرتبطة بالعمر، مثل هشاشة العظام وتصلب الشرايين وأمراض القلب التاجية والرجفان الأذيني [361]. أظهرت دراسات أن تنشيط التيلوميراز قد يبطئ الشيخوخة، لكنه قد يزيد خطر الإصابة بالسرطان [362].

في السنوات الأخيرة، ظهرت استراتيجيات لمكافحة الشيخوخة تعتمد على التيلوميراز، مثل:

- ❖ منشطات التيلوميراز: مثل "TA-65" المُستخلص من نبات "الاستراغالوس" الصيني، الذي يزيد طول التيلوميرات دون التسبب بالسرطان ويحسن مؤشرات الشيخوخة (كتحمل الغلوكوز وصحة العظام والجلد) [363].
- ❖ العلاج الجيني: عبر تفعيل نسخ جين "TERT" أو استخدام هرمونات جنسية لتنشيط التيلوميراز، مما يُبطئ تقصير التيلوميرات ويزيد العمر الافتراضي [364-365]. أظهرت تجارب على الفئران أن إعادة تنشيط التيلوميراز بالعلاج الجيني تطيل العمر دون زيادة خطر الإصابة بالسرطان [366].
- ❖ مركبات طبيعية آمنة: مثل "ميتاديكول" الذي يُغني الخلايا بالتيلوميراز لعلاج فشل الأعضاء [367]، أو مركبات نباتية (مثل "AGTLF08" من نبات "السنطيلا") التي تنشط التيلوميراز بكفاءة عالية [368].

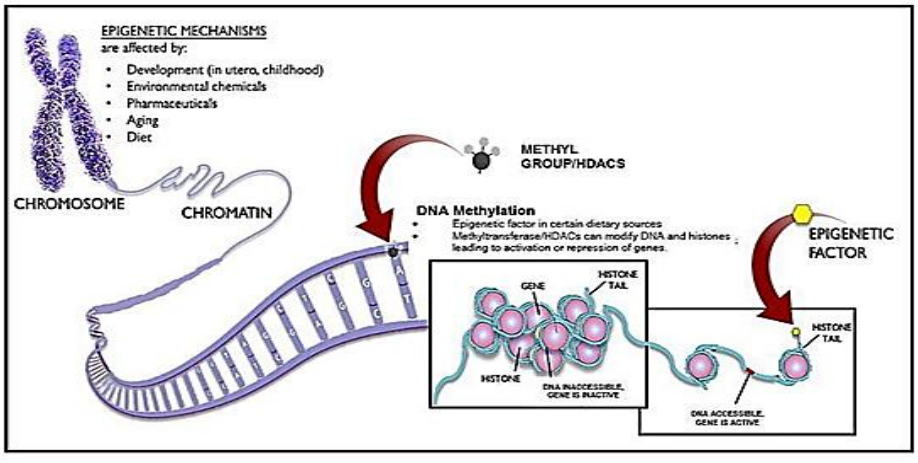
تشير الأدلة إلى أن زيادة التيلوميراز في الخلايا الطبيعية قد تطيل العمر المتوقع، بينما تثبيطه في الخلايا السرطانية قد يكون هدفاً علاجياً واعداً [369].

3.10. الأساليب المضادة للشيخوخة باستخدام الأدوية اللاجينية:

تشير الدراسات إلى أن عملية إعادة تشكيل الكروماتين تقاوم الشيخوخة والأمراض المرتبطة بالعمر وتطيل عمر الكائن الحي [370].

يتعرض الكروماتين لتغييرات كبيرة خلال الشيخوخة بسبب انخفاض مستويات بروتينات الهيستون والتغيرات الواضحة في تعديلات الهيستون، كما وُجد في دراسات حديثة على خلايا الخميرة المبرعمة والخلايا الليفية البشرية [371]. قد يؤدي زيادة التعبير عن الهيستونات، أو تقليل أستلة الهيستون H4 عند الموقع K16، أو تقليل الأستلة الطرفية الأمينية للهيستون H3، أو تعطيل إنزيم إزالة الأسيتيل HDAC، أو تعطيل إنزيم متيلة الهيستون إلى إطالة العمر أو استعادة حالة الكروماتين الشبابية [372]. تتأثر هذه العوامل اللاجينية بالنظام الغذائي ونمط الحياة والضغوط الخارجية، مما يزيد احتمالية تحسين الخلل الخلوي المرتبط بالعمر [373،374]. كشفت عدة دراسات عن تغيرات مرتبطة بالعمر في أنماط متيلة الحمض النووي، تشمل: انخفاضًا شاملًا في متيلة الحمض النووي [375]؛ وفرط المتيلة في مواقع محددة، خاصة في مواقع CpG ؛ ونقص المتيلة في المناطق الفقيرة بالجينات أو المحفزات النسيجية؛ كما يلاحظ فرط المتيلة في أنسجة مختلفة مقارنةً مع نقص المتيلة في أنسجة أخرى [376،377].

تتراكم هذه التغيرات تدريجيًا؛ وهي مؤشر على عملية الشيخوخة وترتبط ارتباطًا وثيقًا بالتغيرات اللاجينية مثل "الشيخوخة التكاثرية" (Replicative Senescence) [378]. أثبتت التجارب أن النظام الغذائي، ونمط الحياة، والتدخلات البيئية، ومثبطات الإنزيمات اللاجينية فعالة في تعزيز طول العمر [379]. وُجد أن مواد طبيعية مثل "السبرميدين" (Spermidine) و"الريسفيراترول" (Resveratrol) تؤدي إلى إزالة الأسيتيل عن الكروماتين، مما يشير إلى إمكانيتها في إطالة عمر الإنسان [380]. تُظهر العديد من الدراسات أن مثبطات إنزيم "HDAC" (هيستون دي أسيتيلاز) تمثل استراتيجية واعدة لمكافحة الشيخوخة [381]. حيث تمتلك هذه المثبطات قدرة على عكس مسار الشيخوخة، مما يضمن الحصول على شيخوخة صحية [382].



الشكل (3): الآليات فوق الجينية المسؤولة عن الشيخوخة من خلال متيلة الحمض النووي وتعديل الهيستون

4.10. تفعيل الشابرونات والنظام التحللي للبروتينات لمقاومة الشيخوخة:

يُعد فقدان استتباب البروتين (Proteostasis) سمة شائعة للشيخوخة، يؤدي إلى تراكم البروتينات وفك تشابكها، والتلف التأكسدي، والتعديلات ما بعد الترجمة، وتغيير معدل تجدد البروتينات، مما ينتهي بحدوث خلل خلوي [383]. يلعب نظامان تحليليان للبروتينات — نظام اليوبيكويتين–بروتيازوم (UPS) ونظام الالتهام الذاتي–الجسيمات الحالة (ALS) — بالإضافة إلى بروتينات الشابرون (Chaperones)، دورًا رئيسيًّا في الحفاظ على استتباب البروتين [384]. يؤدي اختلال هذه المسارات أو تدهورها إلى إعاقة الوظائف الفيزيولوجية الخلوية الطبيعية، مُسرِّعًا عملية الشيخوخة. أظهرت دراسات عديدة تغيرات في استتباب البروتين مع التقدم في العمر، تعزى إلى انخفاض نشاط بروتينات الشابرون [385]. لتعويض هذا الانخفاض، وُجد أن زيادة مستويات بروتينات الشابرون تُطيل العمر في كائنات مثل الديدان والذباب [386]. أفادت دراسة أن تجميع بروتين الشابرون Hsp104 مرتبط بالشيخوخة، وقد ساهم في إطالة عمر فطريات الخميرة (Saccharomyces cerevisiae) [387]. يُعتبر نظاما UPS وALS من الأنظمة التحليلية الرئيسية التي تؤثر في مصير الخلية وعملية الشيخوخة [388].

تنخفض توافرية بروتينات الشابرون (Chaperones) بشكل كبير في الخلايا المُتقدمة في العمر، حيث ينهار استتباب البروتين (Proteostasis) مما يؤدي إلى توقف دائم في انقسام الخلية بشكل خاص المرحلة G1 من الدورة الخلوية، وهو مسار جزيئي يُفسر كيف يؤدي تدهور استتباب البروتين إلى شيخوخة الخلية [389]. يمكن تعزيز نشاط البروتيازوم (Proteasome) عبر زيادة تعبير الوحدة الفرعية β5 للبروتيازوم [390]، أو زيادة التعبير عن بروتين Rpn11 [391]، مما يزيد العمر الافتراضي ومقاومة الإجهاد. تُعتبر مركبات مثل "السبرميدين" (Spermidine) و"الميتفورمين" (Metformin) و"الراباميسين" (Rapamycin) و"الريسفيراترول" (Resveratrol) من الأساليب الدوائية المعروفة بتنشيط نظام الالتهام الذاتي [392]. كشفت دراسة حديثة أن مركبات "المينوسايكلين" (Minocycline) و"المونوردن" (Monorden) و"الباكسيلين" (Paxilline) تستهدف مباشرةً الريبوسوم S rRNA18 ، وبروتين Hsp90، مما يزيد العمر المتوقع بشكل ملحوظ [393]. ينظّم نظام استتباب البروتين تخليق البروتينات وتشكيلها، بينما يعمل نظاما اليوبيكويتين–بروتيازوم والالتهام الذاتي كمُزيلين رئيسيين للبروتينات المطوية بشكل خاطئ أو الزائدة. يُعزى السبب الرئيسي لمرض الزهايمر إلى تراكم البروتينات المختلة مثل لويحات "أميلويد بيتا" (Aβ) وتجمّعات "تاو" (Tau) بسبب اختلال استتباب البروتين، مما يساهم في تراكم السموم البروتينية المُرتبطة بالمرض [394].

أظهرت الدراسات أن انخفاض كفاءة أنظمة الالتهام الذاتي (Autophagy) واليوبيكويتين-بروتيازوم (Ubiquitin–Proteasome) قد يساهم في الشيخوخة والإصابة بالأمراض التنكسية العصبية مثل مرض الزهايمر (AD)، وباركنسون (PD)، والتصلب الجانبي الضموري (ALS) [395]. ترتبط أمراض البريونات في الثدييات بوجود أشكال مُعدلة من البروتين البريوني الخلوي (PrPc)، الذي يُعد مكونًا رئيسيًّا للعامل المعدي المسؤول عن انتقال المرض، حيث تظهر النسخة المَرَضية مقاومة جزئية لنظام التحلل الأنزيمي، وتُعرف باسم [396].

يمكن لعناصر خلوية متنوعة — خاصة بروتينات الشابرون مثل Hsp104 وHsp40s وHSP42 وHSP70s — أن تقضي على البريونات. كشفت هذه الدراسات عن العوامل اللازمة لانتشار البريونات والظروف المؤثرة على استقرارها، مما أدى إلى اكتشاف أنظمة مضادة للبريونات. يتميز بروتين Btn2p — أحد مكونات النظام المضاد للبريونات في الخميرة — بقدرته على عزل التجمعات البروتينية، حيث يمكنه القضاء على البريونات ، كما يعمل على تجمعات بروتينية غير مرتبطة بالبريونات [397]. قد يكون هذا النظام مفيدًا في علاج الأمراض التنكسية العصبية الناتجة عن تراكم السموم البروتينية.

5.10. منشطات التهام الميتوكوندريا (Mitophagy) كاستراتيجية مضادة للشيخوخة:

يُعد اختلال وظائف الميتوكوندريا إحدى السمات الرئيسية للشيخوخة، ويرتبط بتطور العديد من الأمراض التنكسية العصبية [398]. ينشأ هذا الخلل عن عيوب في عملية التهام الميتوكوندريا الذاتي (Mitophagy)، والتي ترتبط أيضًا بأمراض أخرى مثل الاضطرابات الاستقلابية، السرطان، الشيخوخة الخلوية، الالتهابات، وعدم الاستقرار الجيني [399]. تلعب صحة الميتوكوندريا دورًا محوريًا في عملية الشيخوخة، مما يجعلها هدفًا علاجيًّا واعدًا لإطالة العمر الصحي [400]. قد تتحول عملية التهام الميتوكوندريا إلى مسار مدمر إذا تعرضت لإجهاد تأكسدي مفرط، مما يُسرع الشيخوخة [401]. يُعتبر بروتين باركين (Parkin) مكونًا أساسيًّا في تنظيم هذه العملية [402]، لكن فرط تعبيره يؤدي إلى تقصير العمر المتوقع [403،404]. تعتمد صحة الميتوكوندريا على الالتهاب، حيث ترتبط العديد من الأمراض الالتهابية بخلل وظيفي في الميتاكوندريا [405]. أظهرت دراسات أن مركبات طبيعية عديدة تمتلك إمكانية كمضادات للشيخوخة [406].

من بينها: المركبات المنشطة للسيرتوين (STACs)، وطلائع NAD+ (مثل NMN وNR)، والريسفيراترول (Resveratrol)، والتي ثبت قدرتها على تنظيم عملية التهام الميتوكوندريا وإصلاح وظائف الميتوكوندريا [407].

الريسفيراترول هو بوليفينول طبيعي يُحفز الالتهام الذاتي (Autophagy) والتهام الميتوكوندريا (Mitophagy) عبر آليات متعددة، مثل تنشيط إنزيمات AMPK وSIRT1، وتحفيز مسار P38 MAPK، وتثبيط مساري mTOR وp70S6K، وزيادة تعبير جينات معينة، مما يجعله مركبًا فعّالًا في إطالة العمر الافتراضي [408]. تتمتع مركبات طبيعية أخرى مثل السبرميدين (Spermidine) واليوروليثين (Urolithin) بقدرة على الحفاظ على وظائف الميتوكوندريا وإطالة العمر عبر تحفيز التهامها [409]. بالإضافة إلى ذلك، يُحفز مركب التوماتيدين (Tomatidine) التخلص من الميتوكوندريا المتضررة، مما يزيد العمر الافتراضي ويحسن الوظيفة العضلية [410].

من ناحية أخرى، تُظهر بعض الدراسات أن المضادات الحيوية (مثل الأكتينوميسين (Actinomycin) والدوكسيسيكلين (Doxycycline) تؤثر سلبًا على استتباب الميتوكوندريا عبر تعطيل استقلاب الطاقة وتعزيز عملية التهامها في الخلايا الثديية [411]. تنتج الميتوكوندريا معظم الأنواع التفاعلية للأكسجين (ROS) في الخلايا، لكن الحمض النووي الميتوكوندري (mtDNA) أقل حماية من تلف ROS بسبب غياب بروتينات الهيستون وضعف آليات إصلاحه. يُعد تراجع استقلاب الطاقة في الميتاكوندريا وتراكم طفرات mtDNA في الخلايا من العوامل الرئيسية للشيخوخة البشرية، كما أن بعض هذه الطفرات قد يُحفز تطور السرطان [412]. أظهرت دراسة أن خلل البروتينات النووية المسؤولة عن تكرار mtDNA يساهم في تطور الأمراض المرتبطة بالعمر وعلامات الشيخوخة في المختبر وفي الكائنات الحية [413].

6.10. العلاجات القائمة على الخلايا الجذعية:

يُعد استنزاف الخلايا الجذعية (انخفاض عددها ووظيفتها) أحد أسباب الشيخوخة الذي يُلاحظ في جميع الأنسجة والأعضاء، حيث تُحافظ الخلايا الجذعية البالغة على الأنسجة عبر الإصلاح والتجديد خلال الحياة [414]. يحدث فقدان للخلايا الجذعية البالغة مثل الخلايا الجذعية المكونة للدم (HPSCs) التي تستجيب للإجهاد والتمايز، وينخفض عددها بسبب فرط تنشيط مركب الراباميسين المعقد 1 (mTORC1) واختلال وظيفة إنزيم

AMPK (أدينوسين أحادي الفوسفات المنشط بالكيناز) [415]. أظهرت الدراسات أن تراكم تلف الحمض النووي وزيادة مستويات بروتين p16INK4a يرتبطان ارتباطًا وثيقًا بانخفاض أعداد الخلايا الجذعية مع التقدم في العمر [416].

يمكن تقليل السمات المرتبطة بالشيخوخة عبر تجديد الخلايا الجذعية [417]. تشمل الاستراتيجيات البديلة: إعادة برمجة الخلايا الجذعية المكونة للدم الهرمة (HPSCs) إلى حالة تعدد القدرات، وتحويل الخلايا الليفية البشرية المُتقدمة في العمر إلى خلايا جذعية عصبية (NSCs).

يُعد الميتفورمين (Metformin) — وهو دواء معتمد من قِبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) — قادرًا على تحفيز تجديد الخلايا الجذعية في العلاج الخلوي [418]. اقترحت دراسات أن استخدام منشطات إنزيم AMPK مثل 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide والميتفورمين وNAD+ المؤكسد يمكن أن يُحسن نتائج زراعة الخلايا الجذعية [419]. كشفت دراسة أن تنشيط إنزيم SIRT1 بواسطة الريسفيراترول يعزز تجديد الخلايا الجذعية الجنينية البشرية ذاتيًا [420]. أفادت دراسة حديثة أن تقييد السعرات الحرارية يعزز تكاثر الخلايا الجذعية عبر تنظيم الخلايا المحيطة بها وتقليل مسارات استقلاب الطاقة الرئيسية التي تُسرع شيخوختها [421].

الحالة السريرية:

المعلومات الشخصية:

- العمر: 72 سنة
- الجنس: أنثى
- العرق: قوقازية
- المهنة: مُدرسة سابقة (متقاعدة منذ 10 سنوات)

التاريخ المرضي:

التشخيص الأساسي:

- سكري النوع الثاني (مُشخّص منذ 15 عامًا، يُعالج بالميتفورمين 1000 ملغ مرتين يوميًا + حمية منخفضة الكربوهيدرات).

الأمراض المرافقة:

- متلازمة التمثيل الغذائي (سابقًا) – تحسنت بعد العلاج.
- هشاشة عظام خفيفة الشدة
- ارتفاع كوليسترول LDL يُعالج بالستاتين

نمط الحياة:

- الغذاء: حمية متوسطية (غنية بزيت الزيتون، الأسماك، والخضروات).
- التمارين: مواظبة على تمارين المشي بشكل يومي
- التدخين: غير مدخنة.
- الكحول: نادرًا ما تتناول الكحول.

الفحوص السريرية والمخبرية:

المؤشرات الحيوية الأساسية:

المؤشر	القيمة
ضغط الدم	125/75مم زئبق
معدل ضربات القلب	68 في دقيقة
مؤشر كتلة الجسم(BMI)	26.5 كغ/ م^2

العلامات الكيميائية الحيوية المرتبطة بالشيخوخة:

المعيار	القيمة	المدى الطبيعي لعمرها	التفسير
HbA1c	5.8%	≈6.5%	تحكم ممتاز في السكر
CRP	0.7ملغ/لتر	1.5–4ملغ/لتر	التهاب منخفض
Telomere length طول التيلوميرات	8.2كيلوباز	7.1كيلوباز (المتوسط لعمرها)	تأخر تقصير التيلوميرات
Epigenetic clock (Horvath's clock)	64سنة	72سنة (عمرها الزمني)	عمر بيولوجي أقل بـ 8 سنوات
NAD+ levels	35 نانومول/مل	25نانومول/مل (المتوسط)	ارتفاع يدعم إصلاح الحمض النووي

النتائج السريرية الإضافية:

الصحة الإدراكية:

- ❖ اختبار MoCA (التقييم المعرفي): 30/28 (طبيعي).
- ❖ الذاكرة اللفظية: بدقة 75% (مقارنة بـ 60% لدى أقرانها).

اللياقة البدنية:

- ❖ اختبار المشي 6 دقائق: 520 متر (مقارنة بـ 400 متر للمتوسط في عمرها).
- ❖ قوة القبضة: 22 كغ (مقارنة بـ 18 كجم للمتوسط).

مؤشرات الشيخوخة الظاهرية:

- ❖ تجاعيد الوجه: 20% أقل من المتوقع
- ❖ نضارة البشرة: تحسن في إنتاج الكولاجين.

المقارنة مع مجموعة مرجعية (أقرانها):

المعيار	المريضة (72 سنة)	متوسط عمر الأقران (72 سنة)
التيلوميرات	8.2كيلوباز	7.1كيلوباز
العمر البيولوجي	64سنة	72سنة
التجاعيد(SCINEXA)	15 درجة	25 درجة
التهاب(CRP)	0.7ملغ/لتر	2.8ملغ/لتر

الخلاصة:

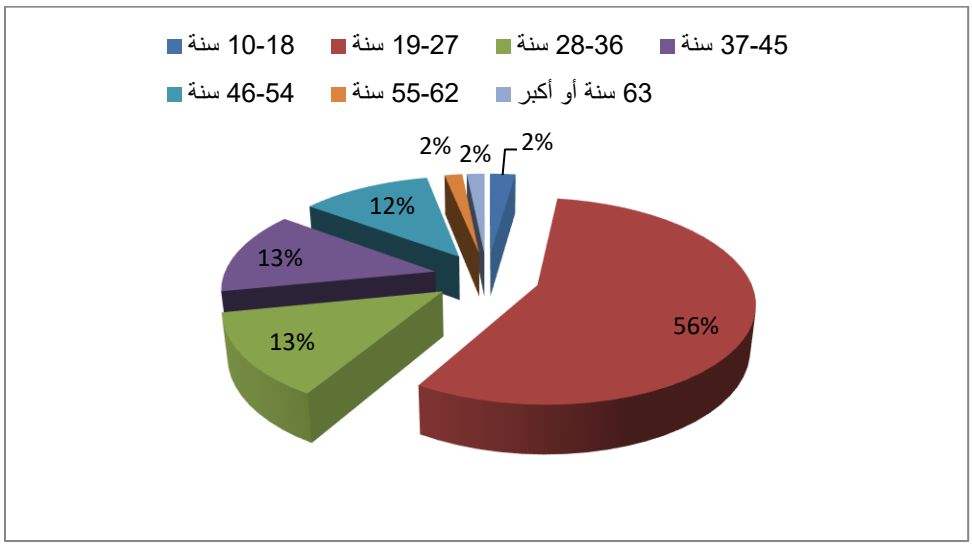
هذه الحالة تُظهر أن الاستخدام طويل الأمد للميتفورمين (مع نمط حياة صحي) قد يرتبط بـ:

- ❖ تباطؤ العمر البيولوجي بمعدل 0.8 سنة لكل سنة زمنية.
- ❖ حماية الوظائف الإدراكية والحركية وتقليل العلامات الجزيئية للشيخوخة (التيلوميرات).

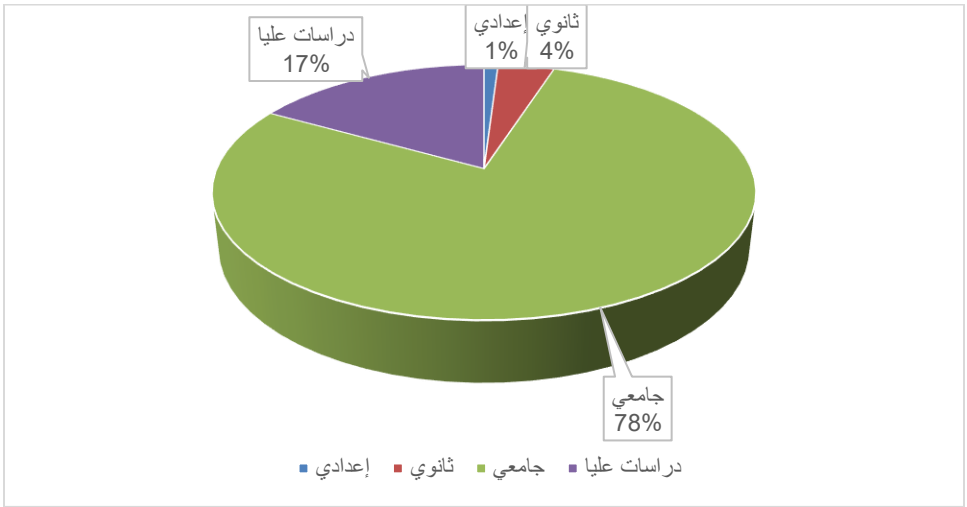
الاستبيان:

تم إجراء استبيان حول مدى وعي المجتمع بمفهوم العمر البيولوجي والطرق الممكنة لتقليل العمر البيولوجي وضمان الحصول على شيخوخة صحية بالإضافة لدور الميتفورمين والمركبات النباتية بالإضافة للاستراتيجيات الأخرى في تقليل علامات الشيخوخة وزيادة الصحة، بلغ عدد المشاركين بالاستبيان 207 شخصاً، وكانت النتائج كالتالي :

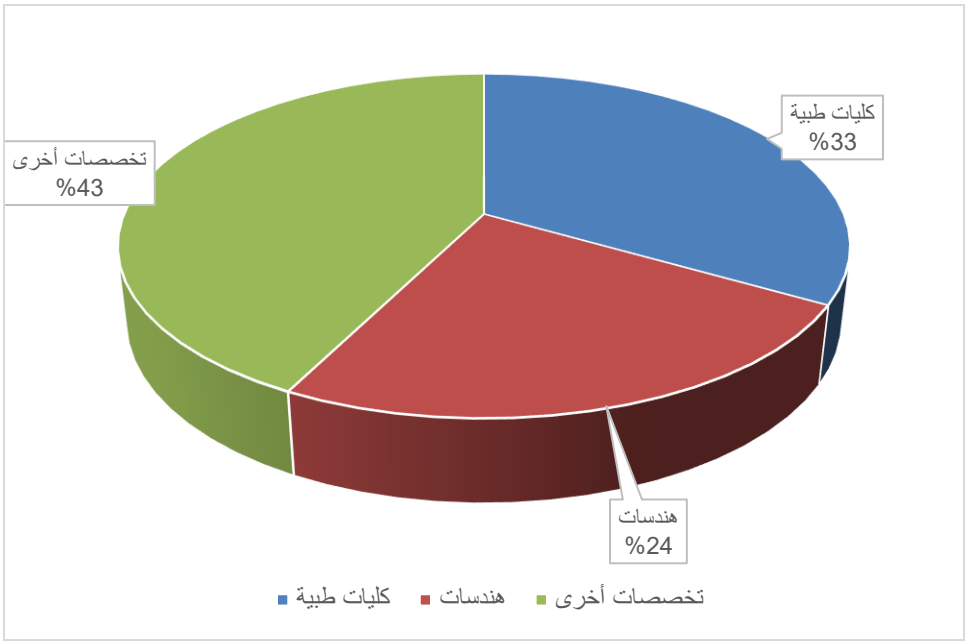
1. تقسيم عينة الاستبيان بحسب المرحلة العمرية:



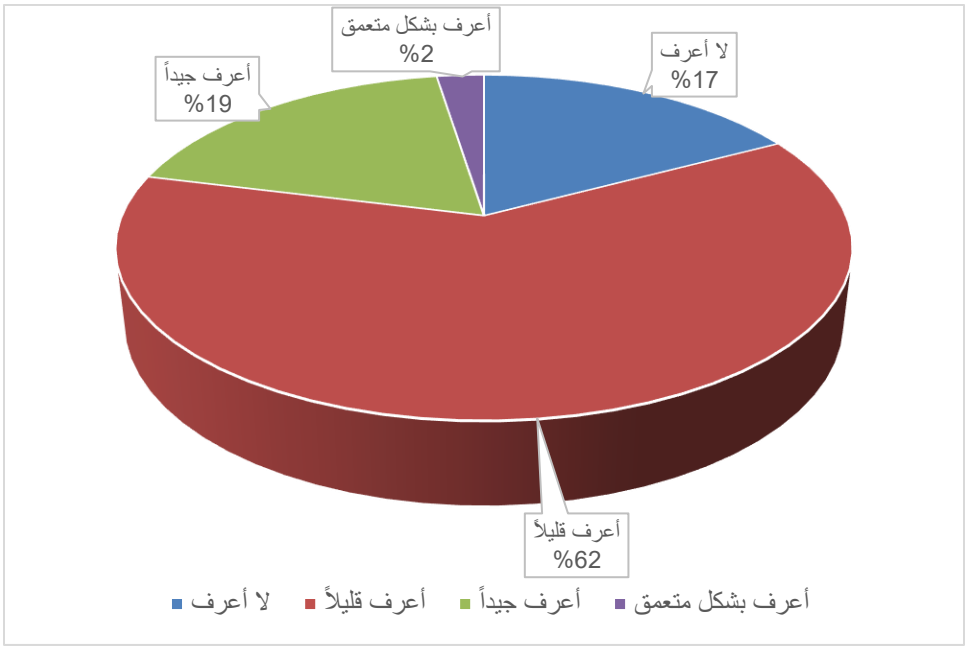
2. تقسيم فئة الاستبيان بحسب الدرجة التعليمية:



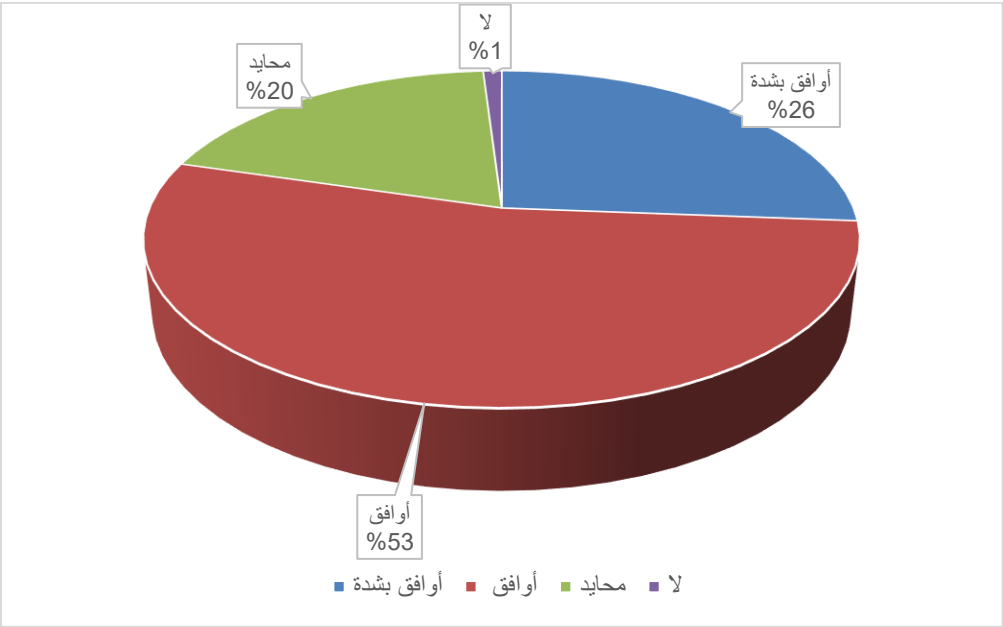
3. الاختصاص:



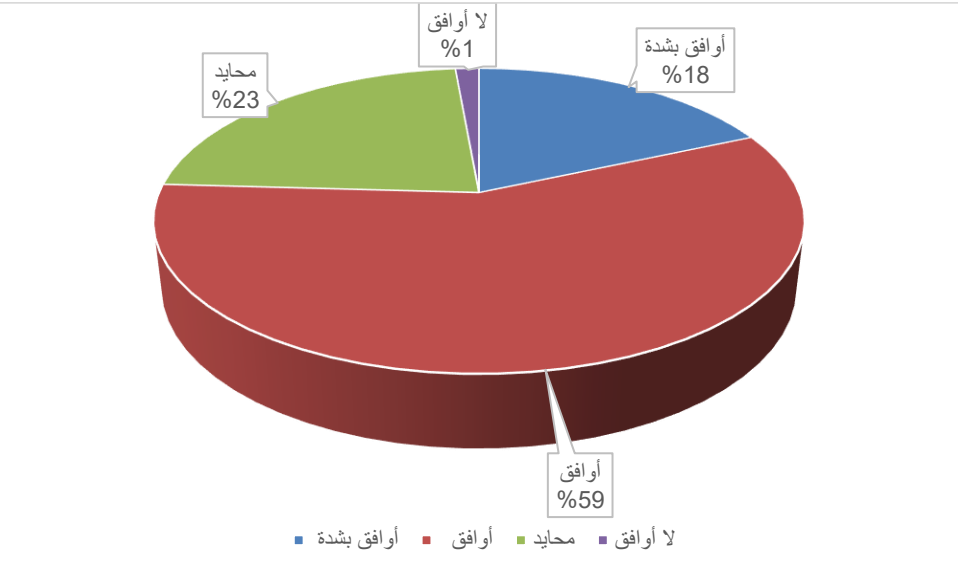
4.ما مدى معرفتك بمفهوم العمر البيولوجي مقارنة بالعمر الزمني:



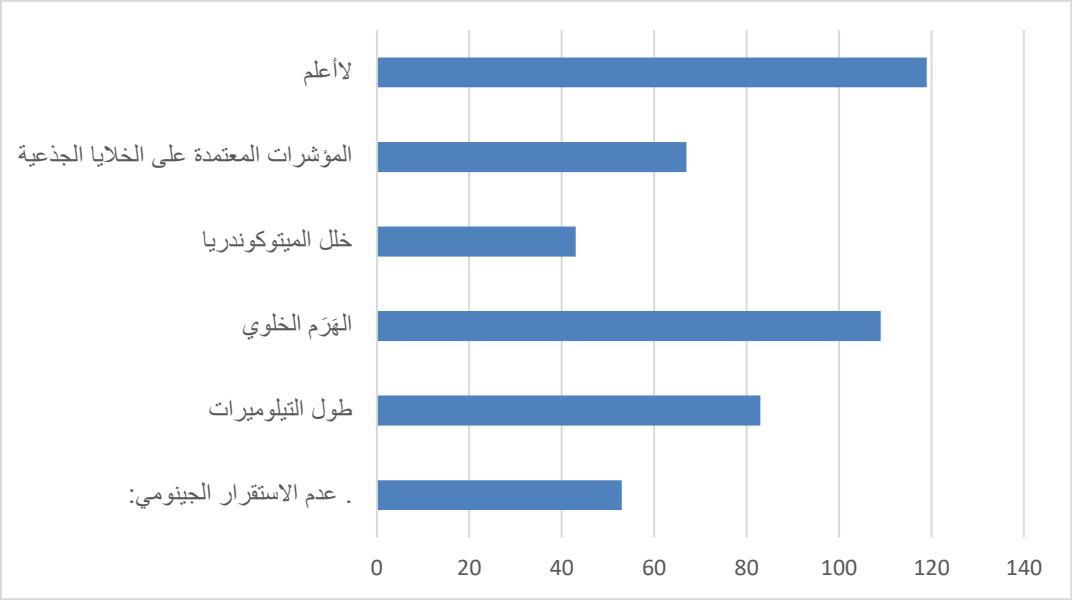
5. هل تعتقد أن العمر البيولوجي هو مؤشر أدق من العمر الزمي لتقييم صحة الفرد؟



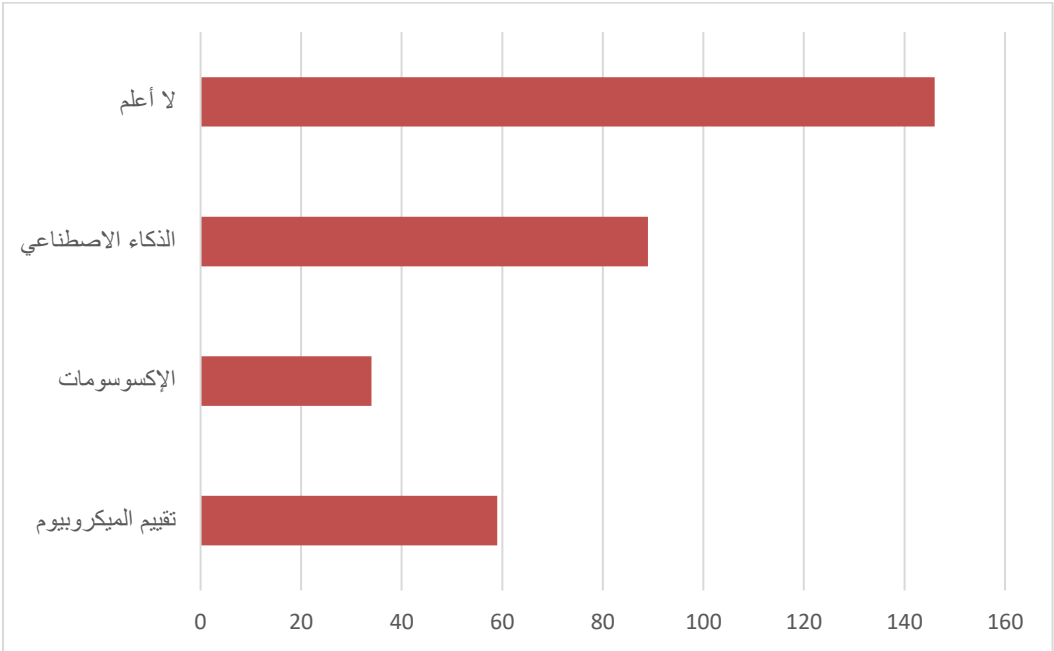
6.هل تعتقد أن إدخال مفهوم العمر البيولوجي في الممارسة الصيدلانية يمكن أن يحسن نتائج العلاج؟



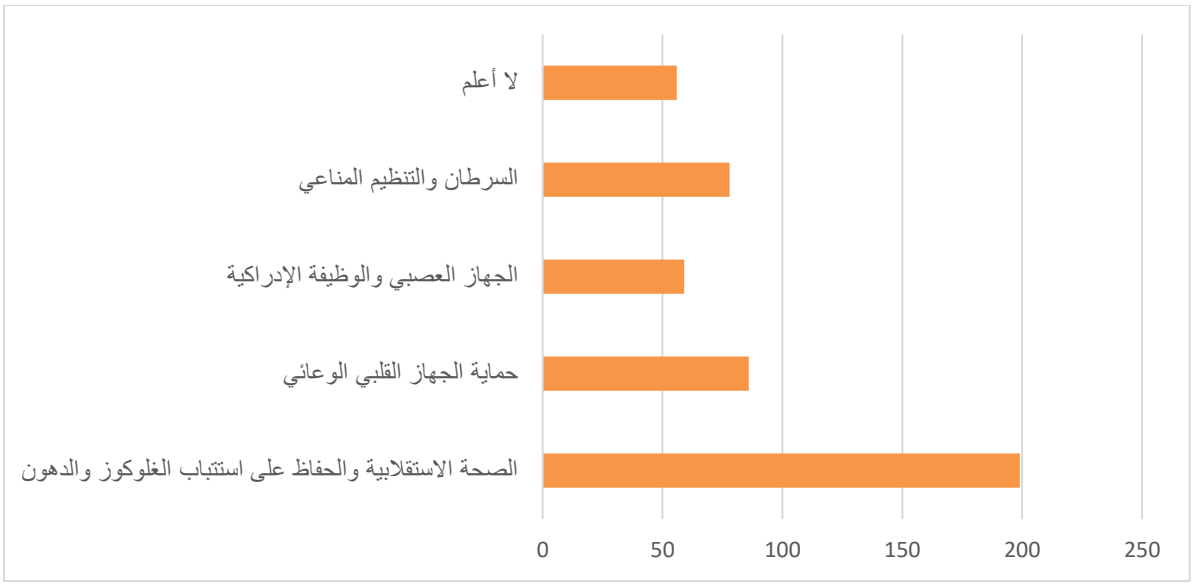
7. ما هي المؤشرات التقليدية لقياس الشيخوخة البيولوجية:



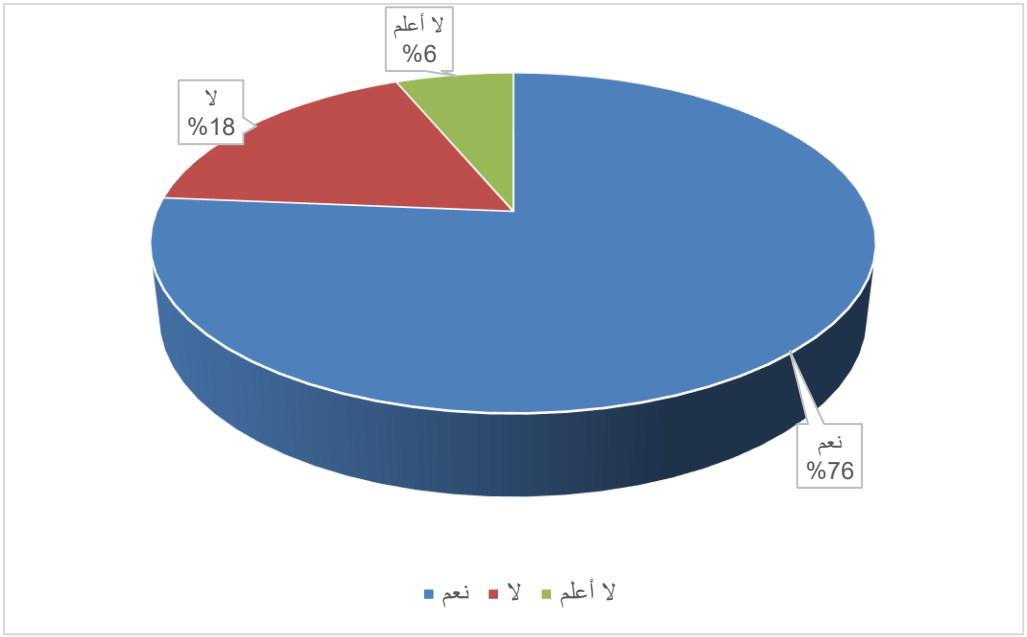
8. ما هي الطرق الحديثة لقياس العمر البيولوجي؟



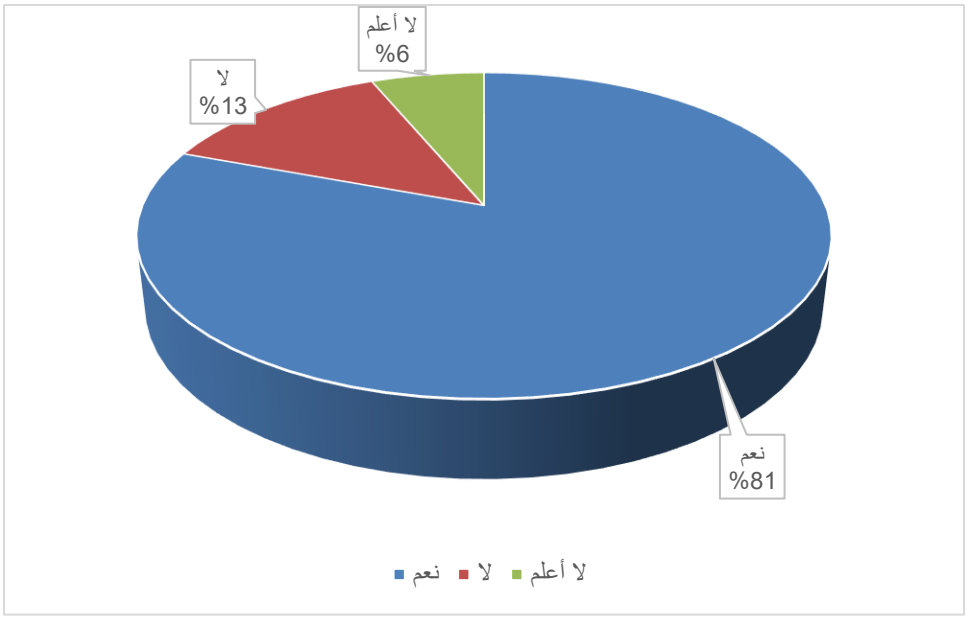
9. ما هي الآثار المضادة للشيخوخة الشاملة للميتفورمين:



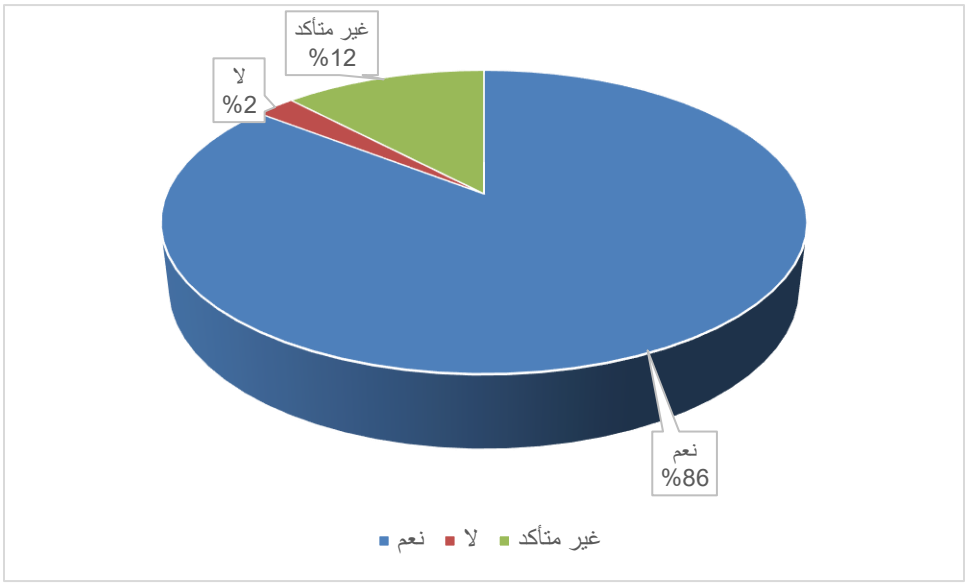
10. هل تعتقد أن المكملات النباتية تملك إمكانات مضادة للشيخوخة؟



11. هل تعتقد أن المستقلبات النباتية (البوليفينولات, الكاروتينات, الفيتامينات) تملك خصائص مضادة للشيخوخة ؟



12. هل تعتقد أن هناك حاجة لمزيد من الدراسات والبحوث حول العمر البيولوجي وتأثيره على الرعاية الصيدلانية؟



References

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cells. (2013) 153:1194–17. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039, PMID: [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Moskalev A. Introduction In: Moskalev A, editor. Biomarkers of human aging, vol. 10. New York: Healthy Ageing and Longevity. Springer International Publishing; (2019) [Google Scholar]
3. Levine ME. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? J Gerontol A Biol Sci Med Sci. (2013) 68:667–4. doi: 10.1093/gerona/gls233, PMID: [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
4. Zhang W, Jia L, Cai G, Shao F, Lin H, Liu Z, et al. Model construction for biological age based on a cross-sectional study of a healthy Chinese han population. J Nutr Health Aging. (2017) 21:1233–9. doi: 10.1007/s12603-017-0874-7, PMID: [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
5. Hägg S, Belsky DW, Cohen AA. Developments in molecular epidemiology of aging. Pellegrini M. Emerg Top Life Sci (2019). 3:411–1. doi: 10.1042/ETLS20180173, PMID: [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
6. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological age predictors. EBioMedicine. (2017) 21:29–36. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046, PMID: [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. Xia X, Wang Y, Yu Z, Chen J, Han JDJ. Assessing the rate of aging to monitor aging itself. Ageing Res Rev. (2021) 69:101350. doi: 10.1016/j.arr.2021.101350 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
8. Putin E, Mamoshina P, Aliper A, Korzinkin M, Moskalev A, Kolosov A, et al. Deep biomarkers of human aging: application of deep neural networks to biomarker development. Aging. (2016) 8:1021–33. doi: 10.18632/aging.100968, PMID: [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Mamoshina P, Kochetov K, Putin E, Cortese F, Aliper A, Lee WS, et al. Population specific biomarkers of human aging: a big data study using south Korean, Canadian, and eastern European patient populations. J Gerontol Ser A. (2018) 73:1482–90. doi: 10.1093/gerona/gly005, PMID: [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Zhang WG, Zhu SY, Bai XJ, Zhao DL, Jiang SM, Li J, et al. Select aging biomarkers based on telomere length and chronological age to build a biological age equation. Age. (2014) 36:9639. doi: 10.1007/s11357-014-9639-y, PMID: [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Pyrkov TV, Slipensky K, Barg M, Kondrashin A, Zhurov B, Zenin A, et al. Extracting biological age from biomedical data via deep learning: too much of a good thing? Sci Rep. (2018) 8:5210. doi: 10.1038/s41598-018-23534-9, PMID: [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Rahman SA, Adjeroh DA. Deep learning using convolutional LSTM estimates biological age from physical activity. Sci Rep. (2019) 9:11425. doi: 10.1038/s41598-019-46850-0, PMID: [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Hollingsworth JW, Hashizume A, Jablon S. Correlations between tests of aging in Hiroshima subjects--an attempt to define physiologic age. Yale J Biol Med. (1965) 38:11–26. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Dubina TL, Mints AY, Zhuk EV. Biological age and its estimation. III. Introduction of a correction to the multiple regression model of biological age and assessment of biological age in cross-sectional and longitudinal studies. Exp Gerontol. (1984) 19:133–3. doi: 10.1016/0531-5565(84)90016-0, PMID: [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
15. Nakamura E, Miyao K, Ozeki T. Assessment of biological age by principal component analysis. Mech Ageing Dev. (1988) 46:1–18. doi: 10.1016/0047-6374(88)90109-1 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
16. Zhang WG, Bai XJ, Sun XF, et al. Construction of an integral formula of biological age for a healthy Chinese population using principle component analysis. J Nutr Health Aging. (2014) 18:137–2. doi: 10.1007/s12603-013-0345-8, PMID: [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
17. Klemera P, Doubal S. A new approach to the concept and computation of biological age. Mech Ageing Dev. (2006) 127:240–8. doi: 10.1016/j.mad.2005.10.004, PMID: [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

18. Murabito JM, Zhao Q, Larson MG, Rong J, Lin H, Benjamin EJ, et al. Measures of biologic age in a community sample predict mortality and age-related disease: the Framingham offspring study. J Gerontol Ser A. (2018) 73:757–2. doi: 10.1093/gerona/glx144, PMID: [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
19. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis. (2002) 40:221–6. doi: 10.1053/ajkd.2002.34487, PMID: [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
20. Bai X, Han L, Liu Q, Shan H, Lin H, Sun X, et al. Evaluation of biological aging process – a population-based study of healthy people in China. Gerontology. (2010) 56:129–14. doi: 10.1159/000262449, PMID: [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
21. Jee H. Selection of a set of biomarkers and comparisons of biological age estimation models for Korean men. J Exerc Rehabil. (2019) 15:31–6. doi: 10.12965/jer.1836644.322, PMID: [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Corrêa MM, Thumé E, De Oliveira ERA, Tomasi E. Performance of the waist-to-height ratio in identifying obesity and predicting non-communicable diseases in the elderly population: a systematic literature review. Arch Gerontol Geriatr. (2016) 65:174–2. doi: 10.1016/j.archger.2016.03.021, PMID: [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
23. Zhong X, Lu Y, Gao Q, Nyunt MSZ, Fulop T, Monterola CP, et al. Estimating biological age in the Singapore longitudinal aging study. Newman a, ed. J Gerontol Ser A. (2020) 75:1913–20. doi: 10.1093/gerona/glz146, PMID: [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
24. Cho IH, Park KS, Lim CJ. An empirical comparative study on biological age estimation algorithms with an application of work ability index (WAI). Mech Ageing Dev. (2010) 131:69–78. doi: 10.1016/j.mad.2009.12.001, PMID: [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
25. Kowald, A.; Kirkwood, T.B. Can aging be programmed? A critical literature review. Aging Cell 2016, 15, 986–998. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
26. Strehler, B.L. Understanding aging. In Aging Methods and Protocols; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2000; pp. 1–19. [Google Scholar]
27. Mao, S.A.; Glorioso, J.M.; Nyberg, S.L. Liver regeneration. Transl. Res. J. Lab. Clin. Med. 2014, 163, 352–362. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
28. Holzenberger, M.; Dupont, J.; Ducos, B.; Leneuve, P.; Géloën, A.; Even, P.C.; Cervera, P.; Le Bouc, Y. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. Nature 2003, 421, 182–187. [Google Scholar] [CrossRef]
29. Travis, J.M.J. The evolution of programmed death in a spatially structured population. J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. 2004, 59, 301–305. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
30. Skulachev, V.P. The programmed death phenomena, aging, and the Samurai law of biology. Exp. Gerontol. 2001, 36, 995–1024. [Google Scholar] [CrossRef]
31. Skulachev, V.P. Programmed death phenomena: From organelle to organism. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002, 959, 214–237. [Google Scholar] [CrossRef]
32. Griffith, J.D.; Comeau, L.; Rosenfield, S.; Stansel, R.M.; Bianchi, A.; Moss, H.; de Lange, T. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. Cell 1999, 97, 503–514. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
33. Collins, K. Mammalian telomeres and telomerase. Curr. Opin. Cell Biol. 2000, 12, 378–383. [Google Scholar] [CrossRef]
34. Okuda, K.; Bardeguez, A.; Gardner, J.P.; Rodriguez, P.; Ganesh, V.; Kimura, M.; Skurnick, J.; Awad, G.; Aviv, A. Telomere length in the newborn. Pediatr. Res. 2002, 52, 377–381. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
35. Arai, Y.; Martin-Ruiz, C.M.; Takayama, M.; Abe, Y.; Takebayashi, T.; Koyasu, S.; Suematsu, M.; Hirose, N.; von Zglinicki, T. Inflammation, But Not Telomere Length, Predicts Successful Ageing at Extreme Old Age: A Longitudinal Study of Semi-supercentenarians. EBioMedicine 2015, 2, 1549–1558. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
36. Burnet, F.M. Intrinsic Mutagenesis: A Genetic Approach to Ageing; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 1974. [Google Scholar]

37. Collado, M.; Blasco, M.A.; Serrano, M. Cellular senescence in cancer and aging. Cell 2007, 130, 223–233. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
38. Schäuble, S.; Klement, K.; Marthandan, S.; Münch, S.; Heiland, I.; Schuster, S.; Hemmerich, P.; Diekmann, S. Quantitative Model of Cell Cycle Arrest and Cellular Senescence in Primary Human Fibroblasts. PLoS ONE 2012, 7. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
39. Olovnikov, A.M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. J. Theor. Biol. 1973, 41, 181–190. [Google Scholar] [CrossRef]
40. Campisi, J. Aging, tumor suppression and cancer: High wire-act! Mech. Ageing Dev. 2005, 126, 51–58. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
41. Krtolica, A.; Parrinello, S.; Lockett, S.; Desprez, P.Y.; Campisi, J. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: A link between cancer and aging. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98, 12072–12077. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
42. Williams, G.C. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. Evolution 1957, 11, 398–411. [Google Scholar] [CrossRef]
43. Kirkwood, T.B.; Austad, S.N. Why do we age? Nature 2000, 408, 233–238. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
44. Cherdyntseva, N.V.; Gervas, P.A.; Litvyakov, N.V.; Stakcheeva, M.N.; Ponomaryeva, A.A.; Dobrodeev, A.Y.; Denisov, E.V.; Belyavskaya, V.A.; Choinzonov, E.L. Age-related function of tumor suppressor gene TP53:contribution to cancer risk and progression. Exp. Oncol. 2010, 32, 205–208. [Google Scholar] [PubMed]
45. Klein, R.; Zeiss, C.; Chew, E.; Tsai, J.; Sackler, R.; Haynes, C.; Henning, A.; SanGiovanni, J.; Mane, S.; Mayne, S.; et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science 2005, 308, 385–389. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
46. Hummert, S.; Glock, C.; Lang, S.; Hummert, C.; Skerka, C.; Zipfel, P.; Germerodt, S.; Schuster, S. Playing 'hide-and-seek' with factor H: Game-theoretical analysis of a single nucleotide polymorphism. J. R. Soc. Interface 2018, 15, 20170963. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
47. Holliday, R. Aging is no longer an unsolved problem in biology. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006, 1067, 1–9. [Google Scholar] [CrossRef]
48. Dupont, C.; Armant, D.R.; Brenner, C.A. Epigenetics: Definition, mechanisms and clinical perspective. Semin. Reprod. Med. 2009, 27, 351–357. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
49. Buisman, S.C.; Haan, G.D. Epigenetic changes as a target in aging haematopoietic stem cells and age-related malignancies. Cells 2019, 8, 868. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
50. Cencioni, C.; Heid, J.; Krepelova, A.; Rasa, S.M.M.; Kuenne, C.; Guenther, S.; Baumgart, M.; Cellerino, A.; Neri, F.; Spallotta, F.; et al. Aging Triggers H3K27 Trimethylation Hoarding in the Chromatin of Nothobranchius furzeri Skeletal Muscle. Cells 2019, 8, 1169. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
51. Sorrentino, J.A.; Sanoff, H.K.; Sharpless, N.E. Defining the toxicology of aging. Trends Mol. Med. 2014, 20, 375–384. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
52. Hannum, G.; Guinney, J.; Zhao, L.; Zhang, L.; Hughes, G.; Sadda, S.; Klotzle, B.; Bibikova, M.; Fan, J.B.; Gao, Y.; et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. Mol. Cell 2013, 49, 359–367. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
53. Bell, J.T.; Tsai, P.C.; Yang, T.P.; Pidsley, R.; Nisbet, J.; Glass, D.; Mangino, M.; Zhai, G.; Zhang, F.; Valdes, A.; et al. Epigenome-wide scans identify differentially methylated regions for age and age-related phenotypes in a healthy ageing population. PLoS Genet. 2012, 8, e1002629. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
54. Koch, C.M.; Wagner, W. Epigenetic-aging-signature to determine age in different tissues. Aging 2011, 3, 1018–1027. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
55. McClay, J.L.; Aberg, K.A.; Clark, S.L.; Nerella, S.; Kumar, G.; Xie, L.Y.; Hudson, A.D.; Harada, A.; Hultman, C.M.; Magnusson, P.K.E.; et al. A methylome-wide study of aging using massively parallel sequencing of the methyl-CpG-enriched genomic fraction from blood in over 700 subjects. Hum. Mol. Genet. 2014, 23, 1175–1185. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]

56. Issa, J.P. Aging and epigenetic drift: A vicious cycle. J. Clin. Investig. 2014, 124, 24–29. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
57. Day, K.; Waite, L.L.; Thalacker-Mercer, A.; West, A.; Bamman, M.M.; Brooks, J.D.; Myers, R.M.; Absher, D. Differential DNA methylation with age displays both common and dynamic features across human tissues that are influenced by CpG landscape. Genome Biol. 2013, 14, R102. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
58. Horvath, S. DNA methylation age of human tissues and cell types. Genome Biol. 2013, 14, 3156. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
59. Jones, M.J.; Goodman, S.J.; Kobor, M.S. DNA methylation and healthy human aging. Aging Cell 2015, 14, 924–932. [Google Scholar] [CrossRef]
60. Finkel, T.; Holbrook, N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature 2000, 408, 239–247. [Google Scholar] [CrossRef]
61. Harman, D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. J. Gerontol. 1956, 11, 298–300. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
62. Harman, D. The biologic clock: The mitochondria? J. Am. Geriatr. Soc. 1972, 20, 145–147. [Google Scholar] [CrossRef]
63. Harman, D. The free radical theory of aging. Antioxid. Redox Signal. 2003, 5, 557–561. [Google Scholar] [CrossRef]
64. Devasagayam, T.P.A.; Tilak, J.C.; Boloor, K.K.; Sane, K.S.; Ghaskadbi, S.S.; Lele, R.D. Free radicals and antioxidants in human health: Current status and future prospects. J. Assoc. Physicians India 2004, 52, 794–804. [Google Scholar]
65. López-Otín, C.; Blasco, M.A.; Partridge, L.; Serrano, M.; Kroemer, G. The hallmarks of aging. Cell 2013, 153, 1194–1217. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
66. Powers, E.T.; Morimoto, R.I.; Dillin, A.; Kelly, J.W.; Balch, W.E. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. Annu. Rev. Biochem. 2009, 78, 959–991. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
67. Platt, F.M.; Boland, B.; van der Spoel, A.C. The cell biology of disease: Lysosomal storage disorders: The cellular impact of lysosomal dysfunction. J. Cell Biol. 2012, 199, 723–734. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
68. Nowotny, K.; Jung, T.; Grune, T.; Höhn, A. Accumulation of modified proteins and aggregate formation in aging. Exp. Gerontol. 2014, 57, 122–131. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
69. Kochmanski, J.; Montrose, L.; Goodrich, J.M.; Dolinoy, D.C. Environmental Deflection: The Impact of Toxicant Exposures on the Aging Epigenome. Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol. 2017, 156, 325–335. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
70. Shah, S.; McRae, A.F.; Marioni, R.E.; Harris, S.E.; Gibson, J.; Henders, A.K.; Redmond, P.; Cox, S.R.; Pattie, A.; Corley, J.; et al. Genetic and environmental exposures constrain epigenetic drift over the human life course. Genome Res. 2014, 24, 1725–1733. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
71. Tosato, M.; Zamboni, V.; Ferrini, A.; Cesari, M. The aging process and potential interventions to extend life expectancy. Clin. Interv. Aging 2007, 2, 401–412. [Google Scholar] [PubMed]
72. Epel, E.S.; Lithgow, G.J. Stress biology and aging mechanisms: Toward understanding the deep connection between adaptation to stress and longevity. J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. 2014, 69 (Suppl. S1), S10–S16. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version
73. Niedernhofer, L. J., Gurkar, A. U., Wang, Y., Vijg, J., Hoeijmakers, J. H. J., and Robbins, P. D. (2018). Nuclear genomic instability and aging. Annu. Rev. Biochem. 87 (1), 295–322. doi:10.1146/annurev-biochem-062917-012239
74. Chatterjee, N., and Walker, G. C. (2017). Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. Environ. Mol. Mutagen 58 (5), 235–263. doi:10.1002/em.22087
75. Davy, P. M. C., Allsopp, R. C., Donlon, T. A., Morris, B. J., Willcox, D. C., and Willcox, B. J. (2018). FOXO3 and exceptional longevity: insights from Hydra to humans. Curr. Top. Dev. Biol. 127, 193–212. doi:10.1016/bs.ctdb.2017.10.001

76. Raulin, A.-C., Doss, S. V., Trottier, Z. A., Ikezu, T. C., Bu, G., and Liu, C.-C. (2022). ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. Mol. Neurodegener. 17 (1), 72. doi:10.1186/s13024-022-00574-4
77. Leão, R., Apolónio, J. D., Lee, D., Figueiredo, A., Tabori, U., and Castelo-Branco, P. (2018). Mechanisms of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) regulation: clinical impacts in cancer. J. Biomed. Sci. 25 (1), 22. doi:10.1186/s12929-018-0422-8
78. Gruber, H. J., Semeraro, M. D., Renner, W., and Herrmann, M. (2021). Telomeres and age-related diseases. Biomedicines 9 (10), 1335. doi:10.3390/biomedicines9101335
79. Wang, Y., Branicky, R., Noë, A., and Hekimi, S. (2018). Superoxide dismutases: dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. J. Cell Biol. 217 (6), 1915–1928. doi:10.1083/jcb.201708007
80. Vitale, G., Pellegrino, G., Vollery, M., and Hofland, L. J. (2019). ROLE of IGF-1 system in the modulation of longevity: controversies and new insights from a centenarians' perspective. Front. Endocrinol. 10, 27. doi:10.3389/fendo.2019.00027
81. Ferrucci, L., Gonzalez-Freire, M., Fabbri, E., Simonsick, E., Tanaka, T., Moore, Z., et al. (2020). Measuring biological aging in humans: a quest. Aging Cell 19 (2), e13080. doi:10.1111/acel.13080
82. Askin, L., Tibilli, H., Tanriverdi, O., and Turkmen, S. (2020). The relationship between coronary artery disease and SIRT1 protein. North Clin. istanb. 7 (6), 631–635. doi:10.14744/nci.2020.31391
83. Yang, X., Chang, H. C., Tatekoshi, Y., Balibegloo, M., Wu, R., Chen, C., et al. (2023). SIRT2 inhibition protects against cardiac hypertrophy and heart failure. bioRxiv.
84. De Meyer, T., Nawrot, T., Bekaert, S., De Buyzere, M. L., Rietzschel, E. R., and Andrés, V. (2018). Telomere length as cardiovascular aging biomarker: JACC review topic of the week. J. Am. Coll. Cardiol. 72 (7), 805–813. doi:10.1016/j.jacc.2018.06.014
85. Barnes, R. P., Fouquerel, E., and Opresko, P. L. (2019). The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. Mech. Ageing Dev. 177, 37–45. doi:10.1016/j.mad.2018.03.013
86. Morgan, R. G., Donato, A. J., and Walker, A. E. (2018). Telomere uncapping and vascular aging. Am. J. Physiology-Heart Circulatory Physiology 315 (1), H1–H5. doi:10.1152/ajpheart.00008.2018
87. Oblak, L., van der Zaag, J., Higgins-Chen, A. T., Levine, M. E., and Boks, M. P. (2021). A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. Ageing Res. Rev. 69, 101348. doi:10.1016/j.arr.2021.101348
88. Lim, C. J., and Cech, T. R. (2021). Shaping human telomeres: from shelterin and CST complexes to telomeric chromatin organization. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 22 (4), 283–298. doi:10.1038/s41580-021-00328-y
89. Veverka, P., Janovič, T., and Hofr, C. (2019). Quantitative biology of human shelterin and telomerase: searching for the weakest point. Int. J. Mol. Sci. 20 (13), 3186. doi:10.3390/ijms20133186
90. Mir, S. M., Samavarchi Tehrani, S., Goodarzi, G., Jamalpoor, Z., Asadi, J., Khelghati, N., et al. (2020). Shelterin complex at telomeres: implications in ageing. Clin. Interv. Aging 15, 827–839. doi:10.2147/CIA.S256425
91. Srinivas, N., Rachakonda, S., and Kumar, R. (2020). Telomeres and telomere length: a general overview. Cancers (Basel) 12 (3), 558. doi:10.3390/cancers12030558
92. Sanford, S. L., Welfer, G. A., Freudenthal, B. D., and Opresko, P. L. (2020). Mechanisms of telomerase inhibition by oxidized and therapeutic dNTPs. Nat. Commun. 11 (1), 5288. doi:10.1038/s41467-020-19115-y
93. Lupatov, A. Y., and Yarygin, K. N. (2022). Telomeres and telomerase in the control of stem cells. Biomedicines 10 (10), 2335. doi:10.3390/biomedicines10102335
94. Lai, T. P., Wright, W. E., and Shay, J. W. (2018). Comparison of telomere length measurement methods. Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci. 373 (1741), 20160451. doi:10.1098/rstb.2016.0451
95. Whittemore, K., Vera, E., Martínez-Nevado, E., Sanpera, C., and Blasco, M. A. (2019). Telomere shortening rate predicts species life span. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 116 (30), 15122–15127. doi:10.1073/pnas.1902452116
96. Andreu-Sánchez, S., Aubert, G., Ripoll-Cladellas, A., Henkelman, S., Zhernakova, D. V., Sinha, T., et al. (2022). Genetic, parental and lifestyle factors influence telomere length. Commun. Biol. 5 (1), 565. doi:10.1038/s42003-022-03521-7

97. Huang, W., Hickson, L. J., Eirin, A., Kirkland, J. L., and Lerman, L. O. (2022). Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. Nat. Rev. Nephrol. 18 (10), 611–627. doi:10.1038/s41581-022-00601-z
98. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., and Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. Cell 153 (6), 1194–1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
99. Wissler Gerdes, E. O., Zhu, Y., Weigand, B. M., Tripathi, U., Burns, T. C., Tchkonia, T., et al. (2020). Cellular senescence in aging and age-related diseases: implications for neurodegenerative diseases. Int. Rev. Neurobiol. 155, 203–234. doi:10.1016/bs.irn.2020.03.019
100. Alspach, E., Fu, Y., and Stewart, S. A. (2013). Senescence and the pro-tumorigenic stroma. Crit. Rev. Oncog. 18 (6), 549–558. doi:10.1615/critrevoncog.2014010630
101. Jebaraj, B. M. C., and Stilgenbauer, S. (2020). Telomere dysfunction in chronic lymphocytic leukemia. Front. Oncol. 10, 612665. doi:10.3389/fonc.2020.612665
102. Kumari, R., and Jat, P. (2021). Mechanisms of cellular senescence: cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype. Front. Cell Dev. Biol. 9, 645593. doi:10.3389/fcell.2021.645593
103. Nousis, L., Kanavaros, P., and Barbouti, A. (2023). Oxidative stress-induced cellular senescence: is labile iron the connecting link? Antioxidants 12 (6), 1250. doi:10.3390/antiox12061250
104. Mijit, M., Caracciolo, V., Melillo, A., Amicarelli, F., and Giordano, A. (2020). Role of p53 in the regulation of cellular senescence. Biomolecules 10 (3), 420. doi:10.3390/biom10030420
105. Liu, D., and Xu, Y. (2011). p53, oxidative stress, and aging. Antioxid. Redox Signal 15 (6), 1669–1678. doi:10.1089/ars.2010.3644
106. Al Bitar, S., and Gali-Muhtasib, H. (2019). The role of the cyclin dependent kinase inhibitor p21(cip1/waf1) in targeting cancer: molecular mechanisms and novel therapeutics. Cancers (Basel) 11 (10), 1475. doi:10.3390/cancers11101475
107. Liao, Z., Yeo, H. L., Wong, S. W., and Zhao, Y. (2021). Cellular senescence: mechanisms and therapeutic potential. Biomedicines 9 (12), 1769. doi:10.3390/biomedicines9121769
108. Rayess, H., Wang, M. B., and Srivatsan, E. S. (2012a). Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. Int. J. Cancer 130 (8), 1715–1725. doi:10.1002/ijc.27316
109. Rayess, H., Wang, M. B., and Srivatsan, E. S. (2012b). Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. Int. J. Cancer 130 (8), 1715–1725. doi:10.1002/ijc.27316
110. Wagner, K. D., and Wagner, N. (2022). The senescence markers p16INK4A, p14ARF/p19ARF, and p21 in organ development and homeostasis. Cells 11 (12), 1966. doi:10.3390/cells11121966
111. Huang, W., Hickson, L. J., Eirin, A., Kirkland, J. L., and Lerman, L. O. (2022). Cellular senescence: the good, the bad and the unknown. Nat. Rev. Nephrol. 18 (10), 611–627. doi:10.1038/s41581-022-00601-z
112. Chaib, S., Tchkonia, T., and Kirkland, J. L. (2022). Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. Nat. Med. 28 (8), 1556–1568. doi:10.1038/s41591-022-01923-y
113. Jaenisch, R., and Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. Nat. Genet. 33 (Suppl. l), 245–254. doi:10.1038/ng1089
114. Saul, D., and Kosinsky, R. L. (2021). Epigenetics of aging and aging-associated diseases. Int. J. Mol. Sci. 22 (1), 401. doi:10.3390/ijms22010401
115. Bell, C. G., Lowe, R., Adams, P. D., Baccarelli, A. A., Beck, S., Bell, J. T., et al. (2019). DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations. Genome Biol. 20 (1), 249. doi:10.1186/s13059-019-1824-y
116. Chen, L., Ganz, P. A., and Sehl, M. E. (2022). DNA methylation, aging, and cancer risk: a mini-review. Front. Bioinforma. 2, 847629. doi:10.3389/fbinf.2022.847629
117. Horvath, S., Lu, A. T., Haghani, A., Zoller, J. A., Li, C. Z., Lim, A. R., et al. (2022). DNA methylation clocks for dogs and humans. Proc. Natl. Acad. Sci. 119 (21), e2120887119. doi:10.1073/pnas.2120887119
118. Fransquet, P. D., Wrigglesworth, J., Woods, R. L., Ernst, M. E., and Ryan, J. (2019). The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. Clin. Epigenetics 11 (1), 62. doi:10.1186/s13148-019-0656-7
119. Vijayakumar, K. A., and Cho, G.-W. (2022). Pan-tissue methylation aging clock: recalibrated and a method to analyze and interpret the selected features. Mech. Ageing Dev. 204, 111676. doi:10.1016/j.mad.2022.111676
120. Horvath, S., Lu, A. T., Haghani, A., Zoller, J. A., Li, C. Z., Lim, A. R., et al. (2022). DNA methylation clocks for dogs and humans. Proc. Natl. Acad. Sci. 119 (21), e2120887119. doi:10.1073/pnas.2120887119

121. Vijayakumar, K. A., and Cho, G.-W. (2022). Pan-tissue methylation aging clock: recalibrated and a method to analyze and interpret the selected features. Mech. Ageing Dev. 204, 111676. doi:10.1016/j.mad.2022.111676
122. Lin, Q., Weidner, C. I., Costa, I. G., Marioni, R. E., Ferreira, M. R., Deary, I. J., et al. (2016). DNA methylation levels at individual age-associated CpG sites can be indicative for life expectancy. Aging (Albany NY) 8 (2), 394–401. doi:10.18632/aging.100908
123. Vidal-Bralo, L., Lopez-Golan, Y., and Gonzalez, A. (2016). Simplified assay for epigenetic age estimation in whole blood of adults. Front. Genet. 7, 126. doi:10.3389/fgene.2016.00126
124. Srivastava, S. (2017). The mitochondrial basis of aging and age-related disorders. Genes (Basel) 8 (12), 398. doi:10.3390/genes8120398
125. Kienzle, L., Bettinazzi, S., Choquette, T., Brunet, M., Khorami, H. H., Jacques, J.-F., et al. (2023). A small protein coded within the mitochondrial canonical gene nd4 regulates mitochondrial bioenergetics. BMC Biol. 21 (1), 111. doi:10.1186/s12915-023-01609-y
126. Amorim, J. A., Coppotelli, G., Rolo, A. P., Palmeira, C. M., Ross, J. M., and Sinclair, D. A. (2022). Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases. Nat. Rev. Endocrinol. 18 (4), 243–258. doi:10.1038/s41574-021-00626-7
127. Kong, M., Guo, L., Xu, W., He, C., Jia, X., Zhao, Z., et al. (2022). Aging-associated accumulation of mitochondrial DNA mutations in tumor origin. Life Med. 1 (2), 149–167. doi:10.1093/lifemedi/lnac014
128. Boengler, K., Kosiol, M., Mayr, M., Schulz, R., and Rohrbach, S. (2017). Mitochondria and ageing: role in heart, skeletal muscle and adipose tissue. J. Cachexia, Sarcopenia Muscle 8 (3), 349–369. doi:10.1002/jcsm.12178
129. Fajardo, G., Coronado, M., Matthews, M., and Bernstein, D. (2022). Mitochondrial quality control in the heart: the balance between physiological and pathological stress. Biomedicines 10 (6), 1375. doi:10.3390/biomedicines10061375
130. Chakravorty, A., Jetto, C. T., and Manjithaya, R. (2019). Dysfunctional mitochondria and mitophagy as drivers of Alzheimer's disease pathogenesis. Front. Aging Neurosci. 11, 311. doi:10.3389/fnagi.2019.00311
131. Lima, T., Li, T. Y., Mottis, A., and Auwerx, J. (2022). Pleiotropic effects of mitochondria in aging. Nat. Aging 2 (3), 199–213. doi:10.1038/s43587-022-00191-2
132. Lagouge, M., and Larsson, N. G. (2013). The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. J. Intern Med. 273 (6), 529–543. doi:10.1111/joim.12055
133. Mahla, R. S. (2016). Stem cells applications in regenerative medicine and disease therapeutics. Int. J. Cell Biol. 2016, 6940283. doi:10.1155/2016/6940283
134. Ahmed, A. S., Sheng, M. H., Wasnik, S., Baylink, D. J., and Lau, K. W. (2017). Effect of aging on stem cells. World J. Exp. Med. 7 (1), 1–10. doi:10.5493/wjem.v7.i1.1
135. McNeely, T., Leone, M., Yanai, H., and Beerman, I. (2020). DNA damage in aging, the stem cell perspective. Hum. Genet. 139 (3), 309–331. doi:10.1007/s00439-019-02047-z
136. Pouikli, A., and Tessarz, P. (2022). Epigenetic alterations in stem cell ageing-a promising target for age-reversing interventions? Brief. Funct. Genomics 21 (1), 35–42. doi:10.1093/bfgp/elab010
137. Smith, N., Shirazi, S., Cakouros, D., and Gronthos, S. (2023). Impact of environmental and epigenetic changes on mesenchymal stem cells during aging. Int. J. Mol. Sci. 24 (7), 6499. doi:10.3390/ijms24076499
138. Mi, L., Hu, J., Li, N., Gao, J., Huo, R., Peng, X., et al. (2022). The mechanism of stem cell aging. Stem Cell Rev. Rep. 18 (4), 1281–1293. doi:10.1007/s12015-021-10317-5
139. Papaccio, F., Arino, A. D., Caputo, S., and Bellei, B. (2022). Focus on the contribution of oxidative stress in skin aging. Antioxidants (Basel) 11 (6), 1121. doi:10.3390/antiox11061121
140. Al-Azab, M., Safi, M., Idiiatullina, E., Al-Shaebi, F., and Zaky, M. Y. (2022). Aging of mesenchymal stem cell: machinery, markers, and strategies of fighting. Cell. and Mol. Biol. Lett. 27 (1), 69. doi:10.1186/s11658-022-00366-0
141. Oh, J., Lee, Y. D., and Wagers, A. J. (2014). Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. Nat. Med. 20 (8), 870–880. doi:10.1038/nm.3651
142. Colom Díaz, P. A., Mistry, J. J., and Trowbridge, J. J. (2023). Hematopoietic stem cell aging and leukemia transformation. Blood 142 (6), 533–542. doi:10.1182/blood.2022017933

143. Verzi, M. P., and Shivdasani, R. A. (2020). Epigenetic regulation of intestinal stem cell differentiation. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 319 (2), G189–g96. doi:10.1152/ajpgi.00084.2020
144. Ogunrinola, G. A., Oyewale, J. O., Oshamika, O. O., and Olasehinde, G. I. (2020). The human microbiome and its impacts on health. Int. J. Microbiol. 2020, 8045646. doi:10.1155/2020/8045646
145. Kim, M., and Benayoun, B. A. (2020). The microbiome: an emerging key player in aging and longevity. Transl. Med. Aging 4, 103–116. doi:10.1016/j.tma.2020.07.004
146. Bairamian, D., Sha, S., Rolhion, N., Sokol, H., Dorothée, G., Lemere, C. A., et al. (2022). Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. Mol. Neurodegener. 17 (1), 19. doi:10.1186/s13024-022-00522-2
147. Al Bander, Z., Nitert, M. D., Mousa, A., and Naderpoor, N. (2020). The gut microbiota and inflammation: an overview. Int. J. Environ. Res. Public Health 17 (20), 7618. doi:10.3390/ijerph17207618
148. Ratiner, K., Abdeen, S. K., Goldenberg, K., and Elinav, E. (2022). Utilization of host and microbiome features in determination of biological aging. Microorganisms 10 (3), 668. doi:10.3390/microorganisms10030668
149. Ren, J., Li, H., Zeng, G., Pang, B., Wang, Q., and Wei, J. (2023). Gut microbiome-mediated mechanisms in aging-related diseases: are probiotics ready for prime time? Front. Pharmacol. 14, 1178596. doi:10.3389/fphar.2023.1178596
150. Wang, X., Zhang, P., and Zhang, X. (2021). Probiotics regulate gut microbiota: an effective method to improve immunity. Molecules 26 (19), 6076. doi:10.3390/molecules26196076
151. Kim, K. O., and Gluck, M. (2019). Fecal microbiota transplantation: an update on clinical practice. Clin. Endosc. 52 (2), 137–143. doi:10.5946/ce.2019.009
152. Wu, L., Xie, X., Li, Y., Liang, T., Zhong, H., Yang, L., et al. (2022). Gut microbiota as an antioxidant system in centenarians associated with high antioxidant activities of gut-resident Lactobacillus. npj Biofilms Microbiomes 8 (1), 102. doi:10.1038/s41522-022-00366-0
153. Herrema, H., and Niess, J. H. (2020). Intestinal microbial metabolites in human metabolism and type 2 diabetes. Diabetologia 63 (12), 2533–2547. doi:10.1007/s00125-020-05268-4
154. Zheng, D., Liwinski, T., and Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. Cell Res. 30 (6), 492–506. doi:10.1038/s41422-020-0332-
155. Szandruk-Bender, M., Wiatrak, B., and Szeląg, A. (2022). The risk of developing Alzheimer's disease and Parkinson's disease in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. J. Clin. Med. 11 (13), 3704. doi:10.3390/jcm11133704
156. D'Anca, M., Fenoglio, C., Serpente, M., Arosio, B., Cesari, M., Scarpini, E. A., et al. (2019). Exosome determinants of physiological aging and age-related neurodegenerative diseases. Front. Aging Neurosci. 11, 232. doi:10.3389/fnagi.2019.00232
157. Zhang, Y., Liu, Y., Liu, H., and Tang, W. H. (2019). Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. Cell Biosci. 9, 19. doi:10.1186/s13578-019-0282-2
158. Liu, Y., Shen, Q., Zhang, L., and Xiang, W. (2020). Extracellular vesicles: recent developments in aging and reproductive diseases. Front. Cell Dev. Biol. 8, 577084. doi:10.3389/fcell.2020.577084
159. Hamdan, Y., Mazini, L., and Malka, G. (2021). Exosomes and micro-RNAs in aging process. Biomedicines 9 (8), 968. doi:10.3390/biomedicines9080968
160. Anakor, E., Le Gall, L., Dumonceaux, J., Duddy, W. J., and Duguez, S. (2021). Exosomes in ageing and motor neurone disease: biogenesis, uptake mechanisms, modifications in disease and uses in the development of biomarkers and therapeutics. Cells 10 (11), 2930. doi:10.3390/cells10112930
161. Gurung, S., Perocheau, D., Touramanidou, L., and Baruteau, J. (2021). The exosome journey: from biogenesis to uptake and intracellular signalling. Cell Commun. Signal. 19 (1), 47. doi:10.1186/s12964-021-00730-1
162. Wallis, R., Mizen, H., and Bishop, C. L. (2020). The bright and dark side of extracellular vesicles in the senescence-associated secretory phenotype. Mech. Ageing Dev. 189, 111263. doi:10.1016/j.mad.2020.111263
163. He, A., Wang, M., Li, X., Chen, H., Lim, K., Lu, L., et al. (2023). Role of exosomes in the pathogenesis and theranostic of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Int. J. Mol. Sci. 24 (13), 11054. doi:10.3390/ijms241311054

164. Weilner, S., Keider, V., Winter, M., Harreither, E., Salzer, B., Weiss, F., et al. (2016). Vesicular Galectin-3 levels decrease with donor age and contribute to the reduced osteo-inductive potential of human plasma derived extracellular vesicles. Aging (Albany NY) 8 (1), 16–33. doi:10.18632/aging.100865
165. Takasugi, M. (2018). Emerging roles of extracellular vesicles in cellular senescence and aging. Aging Cell 17 (2), e12734. doi:10.1111/acel.12734
166. Wang, Z.-Y., Wen, Z.-J., Xu, H.-M., Zhang, Y., and Zhang, Y.-F. (2022). Exosomal noncoding RNAs in central nervous system diseases: biological functions and potential clinical applications. Front. Mol. Neurosci. 15, 1004221. doi:10.3389/fnmol.2022.1004221
167. Chen, S.; Gan, D.; Lin, S.; Zhong, Y.; Chen, M.; Zou, X.; Shao, Z.; Xiao, G. Metformin in aging and aging-related diseases: Clinical applications and relevant mechanisms. Theranostics 2022, 12, 2722–2740. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
168. Gao, X.; Yu, X.; Zhang, C.; Wang, Y.; Sun, Y.; Sun, H.; Zhang, H.; Shi, Y.; He, X. Telomeres and Mitochondrial Metabolism: Implications for Cellular Senescence and Age-related Diseases. Stem Cell Rev. Rep. 2022, 18, 2315–2327. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
169. Wang, Y.; An, H.; Liu, T.; Qin, C.; Sesaki, H.; Guo, S.; Radovick, S.; Hussain, M.; Maheshwari, A.; Wondisford, F.E.; et al. Metformin Improves Mitochondrial Respiratory Activity through Activation of AMPK. Cell Rep. 2019, 29, 1511–1523.e1515. [Google Scholar] [CrossRef]
170. Wang, M.; Tian, T.; Zhou, H.; Jiang, S.Y.; Jiao, Y.Y.; Zhu, Z.; Xia, J.; Ma, J.H.; Du, R.H. Metformin normalizes mitochondrial function to delay astrocyte senescence in a mouse model of Parkinson's disease through Mfn2-cGAS signaling. J. Neuroinflammation 2024, 21, 81. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
171. Karnewar, S.; Neeli, P.K.; Panuganti, D.; Kotagiri, S.; Mallappa, S.; Jain, N.; Jerald, M.K.; Kotamraju, S. Metformin regulates mitochondrial biogenesis and senescence through AMPK mediated H3K79 methylation: Relevance in age-associated vascular dysfunction. Biochim. Et Biophys. Acta. Mol. Basis Dis. 2018, 1864, 1115–1128. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
172. Yang, S.P.; Su, Q.; Zhang, Y.R.; Sun, Y.; Chai, Y.R. Metformin ameliorates thymus degeneration of mice by regulating mitochondrial function. Int. Immunopharmacol. 2022, 108, 108744. [Google Scholar] [CrossRef]
173. Zhuang, Y.; Jiang, S.; Deng, X.; Lao, A.; Hua, X.; Xie, Y.; Jiang, L.; Wang, X.; Lin, K. Energy metabolism as therapeutic target for aged wound repair by engineered extracellular vesicle. Sci. Adv. 2024, 10, eadl0372. [Google Scholar] [CrossRef]
174. Kobayashi, H.; Imanaka, S. Exploring potential pathways from oxidative stress to ovarian aging. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2025, 51, e16166. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
175. Gomez, J.; Mota-Martorell, N.; Jove, M.; Pamplona, R.; Barja, G. Mitochondrial ROS production, oxidative stress and aging within and between species: Evidences and recent advances on this aging effector. Exp. Gerontol. 2023, 174, 112134. [Google Scholar] [CrossRef]
176. Hu, D.; Xie, F.; Xiao, Y.; Lu, C.; Zhong, J.; Huang, D.; Chen, J.; Wei, J.; Jiang, Y.; Zhong, T. Metformin: A Potential Candidate for Targeting Aging Mechanisms. Aging Dis. 2021, 12, 480–493. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
177. Apostolova, N.; Iannantuoni, F.; Gruevska, A.; Muntane, J.; Rocha, M.; Victor, V.M. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. Redox Biol. 2020, 34, 101517. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
178. Feng, J.; Wang, X.H.; Ye, X.C.; Ares, I.; Lopez-Torres, B.; Martínez, M.; Martínez-Larrañaga, M.R.; Wang, X.; Anadón, A.; Martínez, M.A. Mitochondria as an important target of metformin: The mechanism of action, toxic and side effects, and new therapeutic applications. Pharmacol. Res. 2022, 177, 106114. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
179.
180. Berk, S.; Cetin, A.; Ozdemir, O.U.; Pektas, A.N.; Yurtcu, N.; Dastan, S.D. The combination of metformin and high glucose increased longevity of Caenorhabditis elegans a DAF-16/FOXO-independent manner: Cancer/diabetic model via C. elegans. Front. Endocrinol. 2024, 15, 1435098. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
181. Cheng, F.F.; Liu, Y.L.; Du, J.; Lin, J.T. Metformin's Mechanisms in Attenuating Hallmarks of Aging and Age-Related Disease. Aging Dis. 2022, 13, 970–986. [Google Scholar] [CrossRef]

182. Salminen, A.; Kaarniranta, K.; Kauppinen, A. Insulin/IGF-1 signaling promotes immunosuppression via the STAT3 pathway: Impact on the aging process and age-related diseases. Inflamm. Res. Off. J. Eur. Histamine Res. Soc. 2021, 70, 1043–1061. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
183. Mohammed, I.; Hollenberg, M.D.; Ding, H.; Triggle, C.R. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. Front. Endocrinol. 2021, 12, 718942. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
184. Trisal, A.; Singh, A.K. Clinical Insights on Caloric Restriction Mimetics for Mitigating Brain Aging and Related Neurodegeneration. Cell. Mol. Neurobiol. 2024, 44, 67. [Google Scholar] [CrossRef]
185. Kulkarni, A.S.; Gubbi, S.; Barzilai, N. Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging. Cell Metab. 2020, 32, 15–30. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
186. Le Couteur, D.G.; Solon-Biet, S.M.; Parker, B.L.; Pulpitel, T.; Brandon, A.E.; Hunt, N.J.; Wali, J.A.; Gokarn, R.; Senior, A.M.; Cooney, G.J.; et al. Nutritional reprogramming of mouse liver proteome is dampened by metformin, resveratrol, and rapamycin. Cell Metab. 2021, 33, 2367–2379.e2364. [Google Scholar] [CrossRef]
187. Feng, Y.; Chen, Y.; Wu, X.; Chen, J.; Zhou, Q.; Liu, B.; Zhang, L.; Yi, C. Interplay of energy metabolism and autophagy. Autophagy 2024, 20, 4–14. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
188. Chun, Y.; Kim, J. AMPK-mTOR Signaling and Cellular Adaptations in Hypoxia. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 9765. [Google Scholar] [CrossRef]
189. Howell, J.J.; Hellberg, K.; Turner, M.; Talbott, G.; Kolar, M.J.; Ross, D.S.; Hoxhaj, G.; Saghatelian, A.; Shaw, R.J.; Manning, B.D. Metformin Inhibits Hepatic mTORC1 Signaling via Dose-Dependent Mechanisms Involving AMPK and the TSC Complex. Cell Metab. 2017, 25, 463–471. [Google Scholar] [CrossRef]
190. Chen, Q.; Zhang, H.; Yang, Y.; Zhang, S.; Wang, J.; Zhang, D.; Yu, H. Metformin Attenuates UVA-Induced Skin Photoaging by Suppressing Mitophagy and the PI3K/AKT/mTOR Pathway. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 6960. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
191. Zhu, J.; Wang, Y.F.; Chai, X.M.; Qian, K.; Zhang, L.W.; Peng, P.; Chen, P.M.; Cao, J.F.; Qin, Z.H.; Sheng, R.; et al. Exogenous NADPH ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats through activating AMPK/mTOR pathway. Acta Pharmacol. Sin. 2020, 41, 535–545. [Google Scholar] [CrossRef]
192. Marcondes-de-Castro, I.A.; Reis-Barbosa, P.H.; Marinho, T.S.; Aguila, M.B.; Mandarim-de-Lacerda, C.A. AMPK/mTOR pathway significance in healthy liver and non-alcoholic fatty liver disease and its progression. J. Gastroenterol. Hepatol. 2023, 38, 1868–1876. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
193. Kim, J.; Kundu, M.; Viollet, B.; Guan, K.L. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. Nat. Cell Biol. 2011, 13, U132–U171. [Google Scholar] [CrossRef]
194. Yuan, J.; Zhao, X.Y.; Hu, Y.J.; Sun, H.Y.; Gong, G.Q.; Huang, X.; Chen, X.B.; Xia, M.Y.; Sun, C.; Huang, Q.L.; et al. Autophagy regulates the degeneration of the auditory cortex through the AMPK-mTOR-ULK1 signaling pathway. Int. J. Mol. Med. 2018, 41, 2086–2098. [Google Scholar] [CrossRef]
195. Ege, T.; Tao, L.; North, B.J. The Role of Molecular and Cellular Aging Pathways on Age-Related Hearing Loss. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 9705. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
196. Cayo, A.; Segovia, R.; Venturini, W.; Moore-Carrasco, R.; Valenzuela, C.; Brown, N. mTOR Activity and Autophagy in Senescent Cells, a Complex Partnership. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 8149. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
197. Alavimanesh, S.; Nayerain Jazi, N.; Choubani, M.; Saeidi, F.; Afkhami, H.; Yarahmadi, A.; Ronaghi, H.; Khani, P.; Modarressi, M.H. Cellular senescence in the tumor with a bone niche microenvironment: Friend or foe? Clin. Exp. Med. 2025, 25, 44. [Google Scholar] [CrossRef]
198. Li, X.; Li, C.; Zhang, W.; Wang, Y.; Qian, P.; Huang, H. Inflammation and aging: Signaling pathways and intervention therapies. Signal Transduct. Target. Ther. 2023, 8, 239. [Google Scholar] [CrossRef]
199. Lawrence, M.; Goyal, A.; Pathak, S.; Ganguly, P. Cellular Senescence and Inflammaging in the Bone: Pathways, Genetics, Anti-Aging Strategies and Interventions. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 7411. [Google Scholar] [CrossRef]
200. Yousefzadeh, M.J.; Flores, R.R.; Zhu, Y.; Schmiechen, Z.C.; Brooks, R.W.; Trussoni, C.E.; Cui, Y.; Angelini, L.; Lee, K.A.; McGowan, S.J.; et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. Nature 2021, 594, 100–105. [Google Scholar] [CrossRef]

201. Carrasco, E.; Gomez de Las Heras, M.M.; Gabande-Rodriguez, E.; Desdin-Mico, G.; Aranda, J.F.; Mittelbrunn, M. The role of T cells in age-related diseases. Nat. Rev. Immunol. 2022, 22, 97–111. [Google Scholar] [CrossRef]
202. Feng, Y.Y.; Wang, Z.; Pang, H. Role of metformin in inflammation. Mol. Biol. Rep. 2023, 50, 789–798. [Google Scholar] [CrossRef]
203. Xu, Z.; Ye, H.; Xiao, W.; Sun, A.; Yang, S.; Zhang, T.; Sha, X.; Yang, H. Metformin Attenuates Inflammation and Fibrosis in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 15508. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
204. Bharath, L.P.; Agrawal, M.; McCambridge, G.; Nicholas, D.A.; Hasturk, H.; Liu, J.; Jiang, K.; Liu, R.; Guo, Z.; Deeney, J.; et al. Metformin Enhances Autophagy and Normalizes Mitochondrial Function to Alleviate Aging-Associated Inflammation. Cell Metab. 2020, 32, 44–55.e46. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
205. Li, Q.; Hagberg, C.E.; Silva Cascales, H.; Lang, S.; Hyvonen, M.T.; Salehzadeh, F.; Chen, P.; Alexandersson, I.; Terezaki, E.; Harms, M.J.; et al. Obesity and hyperinsulinemia drive adipocytes to activate a cell cycle program and senesce. Nat. Med. 2021, 27, 1941–1953. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
206. Kuang, Y.C.; Hu, B.; Feng, G.; Xiang, M.L.; Deng, Y.J.; Tan, M.M.; Li, J.; Song, J.L. Metformin prevents against oxidative stress-induced senescence in human periodontal ligament cells. Biogerontology 2020, 21, 13–27. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
207. Arunachalam, G.; Samuel, S.M.; Marei, I.; Ding, H.; Triggle, C.R. Metformin modulates hyperglycaemia-induced endothelial senescence and apoptosis through SIRT1. Br. J. Pharmacol. 2014, 171, 523–535. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
208. Zhang, P.; Wang, Q.; Nie, L.; Zhu, R.; Zhou, X.; Zhao, P.; Ji, N.; Liang, X.; Ding, Y.; Yuan, Q.; et al. Hyperglycemia-induced inflamm-aging accelerates gingival senescence via NLRC4 phosphorylation. J. Biol. Chem. 2019, 294, 18807–18819. [Google Scholar] [CrossRef]
209. Rath, S.; Hawsawi, Y.M.; Alzahrani, F.; Khan, M.I. Epigenetic regulation of inflammation: The metabolomics connection. Semin. Cell Dev. Biol. 2024, 154, 355–363. [Google Scholar] [CrossRef]
210. Lemaitre, J.M. Looking for the philosopher's stone: Emerging approaches to target the hallmarks of aging in the skin. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV 2024, 38 (Suppl. S4), 5–14. [Google Scholar] [CrossRef]
211. Xiao, Y.; Liu, F.; Kong, Q.; Zhu, X.; Wang, H.; Li, S.; Jiang, N.; Yu, C.; Yun, L. Metformin induces S-adenosylmethionine restriction to extend the Caenorhabditis elegans healthspan through H3K4me3 modifiers. Aging Cell 2022, 21, e13567. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
212. Yang, L.N.; Liu, D.; Jiang, S.D.; Li, H.Z.; Chen, L.; Wu, Y.X.; Essien, A.E.; Opoku, M.; Naranmandakh, S.; Liu, S.G.; et al. SIRT1 signaling pathways in sarcopenia: Novel mechanisms and potential therapeutic targets. Biomed. Pharmacother. 2024, 177, 116917. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
213. Li, M.; Bao, L.; Zhu, P.; Wang, S. Effect of metformin on the epigenetic age of peripheral blood in patients with diabetes mellitus. Front. Genet. 2022, 13, 955835. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
214. Kim, H.; Yu, M.R.; Lee, H.; Kwon, S.H.; Jeon, J.S.; Han, D.C.; Noh, H. Metformin inhibits chronic kidney disease-induced DNA damage and senescence of mesenchymal stem cells. Aging Cell 2021, 20, e13317. [Google Scholar] [CrossRef]
215. Noren Hooten, N.; Martin-Montalvo, A.; Dluzen, D.F.; Zhang, Y.; Bernier, M.; Zonderman, A.B.; Becker, K.G.; Gorospe, M.; de Cabo, R.; Evans, M.K. Metformin-mediated increase in DICER1 regulates microRNA expression and cellular senescence. Aging Cell 2016, 15, 572–581. [Google Scholar] [CrossRef]
216. Kulkarni, A.S.; Brutsaert, E.F.; Anghel, V.; Zhang, K.; Bloomgarden, N.; Pollak, M.; Mar, J.C.; Hawkins, M.; Crandall, J.P.; Barzilai, N. Metformin regulates metabolic and nonmetabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults. Aging Cell 2018, 17, e12723. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
217. Tan, S.; Lu, Q.; Shu, Y.; Sun, Y.; Chen, F.; Tang, L. Iridoid Glycosides Fraction Isolated from Veronica ciliata Fisch. Protects against Acetaminophen-Induced Liver Injury in Mice. Evid.-Based Complement. Altern. Med. 2017, 2017, 6106572. [Google Scholar] [CrossRef]

218. Cuyàs, E.; Fernández-Arroyo, S.; Verdura, S.; García, R.; Stursa, J.; Werner, L.; Blanco-González, E.; Montes-Bayón, M.; Joven, J.; Viollet, B.; et al. Metformin regulates global DNA methylation via mitochondrial one-carbon metabolism. Oncogene 2018, 37, 963–970. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
219. Tang, G.; Guo, J.; Zhu, Y.; Huang, Z.; Liu, T.; Cai, J.; Yu, L.; Wang, Z. Metformin inhibits ovarian cancer via decreasing H3K27 trimethylation. Int. J. Oncol. 2018, 52, 1899–1911. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
220. Anisimov, V.N.; Bartke, A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2013, 87, 201–223. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
221. Xu, H.; Zhou, Y.; Liu, Y.; Ping, J.; Shou, Q.; Chen, F.; Ruo, R. Metformin improves hepatic IRS2/PI3K/Akt signaling in insulin-resistant rats of NASH and cirrhosis. J. Endocrinol. 2016, 229, 133–144. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
222. Zheng, Z.; Bian, Y.; Zhang, Y.; Ren, G.; Li, G. Metformin activates AMPK/SIRT1/NF-kappaB pathway and induces mitochondrial dysfunction to drive caspase3/GSDME-mediated cancer cell pyroptosis. Cell Cycle 2020, 19, 1089–1104. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
223. Nunan, E.; Wright, C.L.; Semola, O.A.; Subramanian, M.; Balasubramanian, P.; Lovern, P.C.; Fancher, I.S.; Butcher, J.T. Obesity as a premature aging phenotype—implications for sarcopenic obesity. GeroScience 2022, 44, 1393–1405. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
224. Santos, A.L.; Sinha, S. Obesity and aging: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. Ageing Res. Rev. 2021, 67, 101268. [Google Scholar] [CrossRef]
225. Haber, R.; Zarzour, F.; Ghezzawi, M.; Saadeh, N.; Bacha, D.S.; Al Jebbawi, L.; Chakhtoura, M.; Mantzoros, C.S. The impact of metformin on weight and metabolic parameters in patients with obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes. Metab. 2024, 26, 1850–1867. [Google Scholar] [CrossRef]
226. Ziqubu, K.; Mazibuko-Mbeje, S.E.; Mthembu, S.X.H.; Mabhida, S.E.; Jack, B.U.; Nyambuya, T.M.; Nkambule, B.B.; Basson, A.K.; Tiano, L.; Dludla, P.V. Anti-Obesity Effects of Metformin: A Scoping Review Evaluating the Feasibility of Brown Adipose Tissue as a Therapeutic Target. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 2227. [Google Scholar] [CrossRef]
227. Chinnapaka, S.; Yang, K.S.; Flowers, Q.; Faisal, M.; Nerone, W.V.; Rubin, J.P.; Ejaz, A. Metformin Improves Stemness of Human Adipose-Derived Stem Cells by Downmodulation of Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) and Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK) Signaling. Biomedicines 2021, 9, 1782. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
228. Le Pelletier, L.; Mantecon, M.; Gorwood, J.; Auclair, M.; Foresti, R.; Motterlini, R.; Laforge, M.; Atlan, M.; Feve, B.; Capeau, J.; et al. Metformin alleviates stress-induced cellular senescence of aging human adipose stromal cells and the ensuing adipocyte dysfunction. eLife 2021, 10, e62635. [Google Scholar] [CrossRef]
229. Deng, M.; Su, D.; Xu, S.; Little, P.J.; Feng, X.; Tang, L.; Shen, A. Metformin and Vascular Diseases: A Focused Review on Smooth Muscle Cell Function. Front. Pharmacol. 2020, 11, 635. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
230. Ding, Y.; Zhou, Y.; Ling, P.; Feng, X.; Luo, S.; Zheng, X.; Little, P.J.; Xu, S.; Weng, J. Metformin in cardiovascular diabetology: A focused review of its impact on endothelial function. Theranostics 2021, 11, 9376–9396. [Google Scholar] [CrossRef]
231. Adler, A.I.; Coleman, R.L.; Leal, J.; Whiteley, W.N.; Clarke, P.; Holman, R.R. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). Lancet 2024, 404, 145–155. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
232. Li, P.; Liu, D.; Gao, P.; Yuan, M.; Zhao, Z.; Zhang, Y.; Zhou, Z.; Zhang, Q.; Yuan, M.; Liu, X.; et al. Mitigating ibrutinib-induced ventricular arrhythmia and cardiac dysfunction with metformin. Cancer Innov. 2025, 4, e151. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
233.
234. Larsen, A.H.; Jessen, N.; Norrelund, H.; Tolbod, L.P.; Harms, H.J.; Feddersen, S.; Nielsen, F.; Brosen, K.; Hansson, N.H.; Frokiær, J.; et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of metformin on

myocardial efficiency in insulin-resistant chronic heart failure patients without diabetes. Eur. J. Heart Fail. 2020, 22, 1628–1637. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
235. Imfeld, P.; Bodmer, M.; Jick, S.S.; Meier, C.R. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: A population-based case-control study. J. Am. Geriatr. Soc. 2012, 60, 916–921. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
236. Aksoz, E.; Akyol, B.A.; Korkut, O. The role of the cholinergic system in the memory-protecting effects of metformin in a model of scopolamine-induced memory impairment in aged rats. Behav. Brain Res. 2024, 466, 114978. [Google Scholar] [CrossRef]
237. Zhou, J.B.; Tang, X.Y.; Han, M.; Yang, J.K.; Simó, R. Impact of antidiabetic agents on dementia risk: A Bayesian network meta-analysis. Metab.-Clin. Exp. 2020, 109, 154265. [Google Scholar] [CrossRef]
238. Samaras, K.; Makkar, S.; Crawford, J.D.; Kochan, N.A.; Wen, W.; Draper, B.; Trollor, J.N.; Brodaty, H.; Sachdev, P.S. Metformin Use Is Associated With Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. Diabetes Care 2020, 43, 2691–2701. [Google Scholar] [CrossRef]
239. Cho, S.Y.; Kim, E.W.; Park, S.J.; Phillips, B.U.; Jeong, J.; Kim, H.; Heath, C.J.; Kim, D.; Jang, Y.; López-Cruz, L.; et al. Reconsidering repurposing: Long-term metformin treatment impairs cognition in Alzheimer's model mice. Transl. Psychiatry 2024, 14, 34. [Google Scholar] [CrossRef]
240. Sun, M.Y.; Chen, W.M.; Wu, S.Y.; Zhang, J.Q. Metformin in elderly type 2 diabetes mellitus: Dose-dependent dementia risk reduction. Brain 2024, 147, 1474–1482. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
241. Misirkic Marjanovic, M.S.; Vucicevic, L.M.; Despotovic, A.R.; Stamenkovic, M.M.; Janjetovic, K.D. Dual anticancer role of metformin: An old drug regulating AMPK dependent/independent pathways in metabolic, oncogenic/tumorsuppresing and immunity context. Am. J. Cancer Res. 2021, 11, 5625–5643. [Google Scholar]
242. Soydas, T.; Yenmis, G.; Tuncdemir, M.; Kalkan, M.T.; Sarac, E.Y.; Bilir, A.; Sultuybek, G.K. Metformin represses the carcinogenesis potentially induced by 50 Hz magnetic fields in aged mouse fibroblasts via inhibition of NF-kB. J. Cell. Mol. Med. 2024, 28, e70132. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
243. Crist, M.; Yaniv, B.; Palackdharry, S.; Lehn, M.A.; Medvedovic, M.; Stone, T.; Gulati, S.; Karivedu, V.; Borchers, M.; Fuhrman, B.; et al. Metformin increases natural killer cell functions in head and neck squamous cell carcinoma through CXCL1 inhibition. J. Immunother. Cancer 2022, 10, 5632. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
244. Novelle, M.G.; Ali, A.; Diéguez, C.; Bernier, M.; de Cabo, R. Metformin: A Hopeful Promise in Aging Research. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2016, 6, a025932. [Google Scholar] [CrossRef]
245. Piskovatska, V.; Stefanyshyn, N.; Storey, K.B.; Vaiserman, A.M.; Lushchak, O. Metformin as a geroprotector: Experimental and clinical evidence. Biogerontology 2019, 20, 33–48. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
246. Yang, Y.H.; Lu, X.Y.; Liu, N.; Ma, S.; Zhang, H.; Zhang, Z.Y.; Yang, K.; Jiang, M.M.; Zheng, Z.K.; Qiao, Y.C.; et al. Metformin decelerates aging clock in male monkeys. Cell 2024, 187, 6358–6378.e6329. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
247. Zhu, X.; Shen, J.; Feng, S.; Huang, C.; Wang, H.; Huo, F.; Liu, H. Akkermansia muciniphila, which is enriched in the gut microbiota by metformin, improves cognitive function in aged mice by reducing the proinflammatory cytokine interleukin-6. Microbiome 2023, 11, 120. [Google Scholar] [CrossRef]
248. Xiao, J.F.; Luo, W.Y.; Mani, A.; Barba, H.; Solanki, A.; Droho, S.; Lavine, J.A.; Skondra, D. Intravitreal Metformin Protects Against Choroidal Neovascularization and Light-Induced Retinal Degeneration. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 11357. [Google Scholar] [CrossRef]
249. Forslund, K.; Hildebrand, F.; Nielsen, T.; Falony, G.; Le Chatelier, E.; Sunagawa, S.; Prifti, E.; Vieira-Silva, S.; Gudmundsdottir, V.; Pedersen, H.K.; et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature 2015, 528, 262–266. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
250. Pryor, R.; Norvaisas, P.; Marinos, G.; Best, L.; Thingholm, L.B.; Quintaneiro, L.M.; De Haes, W.; Esser, D.; Waschina, S.; Lujan, C.; et al. Host-Microbe-Drug-Nutrient Screen Identifies Bacterial Effectors of Metformin Therapy. Cell 2019, 178, 1299–1312.e1229. [Google Scholar] [CrossRef]

251. Gillani, S.W.; Ghayedi, N.; Roosta, P.; Seddigh, P.; Nasiri, O. Effect of Metformin on Lipid Profiles of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J. Pharm. Bioallied Sci. 2021, 13, 76–82. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
252. Genuth, S.; Eastman, R.; Kahn, R.; Klein, R.; Lachin, J.; Lebovitz, H.; Nathan, D.; Vinicor, F.; American Diabetes, A. Implications of the United kingdom prospective diabetes study. Diabetes Care 2003, 26 (Suppl. S1), S28–S32. [Google Scholar] [CrossRef]
253. Franciosi, M.; Lucisano, G.; Lapice, E.; Strippoli, G.F.; Pellegrini, F.; Nicolucci, A. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: Systematic review. PLoS ONE 2013, 8, e71583. [Google Scholar] [CrossRef]
254. Luo, S.; Wong, I.C.K.; Chui, C.S.L.; Zheng, J.; Huang, Y.; Schooling, C.M.; Yeung, S.L.A. Effects of putative metformin targets on phenotypic age and leukocyte telomere length: A mendelian randomisation study using data from the UK Biobank. Lancet Healthy Longev. 2023, 4, e337–e344. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
255. Chen, L.; Deng, H.; Cui, H.; Fang, J.; Zuo, Z.; Deng, J.; Li, Y.; Wang, X.; Zhao, L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget 2018, 9, 7204–7218. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
256. Liao, L.Y.; He, Y.F.; Li, L.; Meng, H.; Dong, Y.M.; Yi, F.; Xiao, P.G. A preliminary review of studies on adaptogens: Comparison of their bioactivity in TCM with that of ginseng-like herbs used worldwide Milen Georgiev, Ruibing Wang. Chin. Med. 2018, 13, 57. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
257. Bhatia, N.; Jaggi, A.S.; Singh, N.; Anand, P.; Dhawan, R. Adaptogenic potential of curcumin in experimental chronic stress and chronic unpredictable stress-induced memory deficits and alterations in functional homeostasis. J. Nat. Med. 2011, 65, 532–543. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
258. Singh, M.K.; Jain, G.; Das, B.K.; Patil, U.K. Biomolecules from Plants as an Adaptogen. Med. Aromat. Plants 2017, 6, 307. [Google Scholar] [CrossRef]
259. Aguiar, S.; Borowski, T. Neuropharmacological review of the nootropic herb Bacopa monnieri. Rejuvenation Res. 2013, 16, 313–326. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
260. Jain, P.K.; Das, D.; Kumar Jain, P. Pharmacognostic Comparison of Bacopa Monnieri, Cyperus Rotundus and Emblica Officinalis. Innovare J. Ayurvedic Sci. 2016, 4, 16–26. [Google Scholar]
261. Simpson, T.; Pase, M.; Stough, C. Bacopa monnieri as an Antioxidant Therapy to Reduce Oxidative Stress in the Aging Brain. Evid. Based Complement. Altern. Med. 2015, 2015, 615384. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
262. Bhattacharya, S.K.; Bhattacharya, A.; Kumar, A.; Ghosal, S. Antioxidant activity of Bacopa monniera in rat frontal cortex, striatum and hippocampus. Phyther. Res. 2000, 14, 174–179. [Google Scholar] [CrossRef]
263. Shinomol, G.K.; Srinivas Bharath, M.M. Muralidhara Neuromodulatory propensity of bacopa monnieri leaf extract against 3-nitropropionic acid-induced oxidative stress: In vitro and in vivo evidences. Neurotox. Res. 2012, 22, 102–114. [Google Scholar] [CrossRef]
264. Kumar, N.; Abichandani, L.G.; Thawani, V.; Gharpure, K.J.; Naidu, M.U.R.; Venkat Ramana, G. Efficacy of Standardized Extract of Bacopa monnieri (Bacognize®) on Cognitive Functions of Medical Students: A Six-Week, Randomized Placebo-Controlled Trial. Evid. Based Complement. Altern. Med. 2016, 2016. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
265. Tomeh, M.A.; Hadianamrei, R.; Zhao, X. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 1033. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
266. Desai, S.J.; Prickril, B.; Rasooly, A. Mechanisms of Phytonutrient Modulation of Cyclooxygenase-2 (COX-2) and Inflammation Related to Cancer. Nutr. Cancer 2018, 70, 350–375. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
267. Engwa, G.A. Free Radicals and the Role of Plant Phytochemicals as Antioxidants Against Oxidative Stress-Related Diseases. In Phytochemicals-Source of Antioxidants and Role in Disease Prevention; InTech: London, UK, 2018. [Google Scholar]

268. Lima, C.F.; Pereira-Wilson, C.; Rattan, S.I.S. Curcumin induces heme oxygenase-1 in normal human skin fibroblasts through redox signaling: Relevance for anti-aging intervention. Mol. Nutr. Food Res. 2011, 55, 430–442. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
269. Soh, J.W.; Marowsky, N.; Nichols, T.J.; Rahman, A.M.; Miah, T.; Sarao, P.; Khasawneh, R.; Unnikrishnan, A.; Heydari, A.R.; Silver, R.B.; et al. Curcumin is an early-acting stage-specific inducer of extended functional longevity in Drosophila. Exp. Gerontol. 2013, 48, 229–239. [Google Scholar] [CrossRef]
270. Ryan, J.L.; Heckler, C.E.; Ling, M.; Katz, A.; Williams, J.P.; Pentland, A.P.; Morrow, G.R. Curcumin for radiation dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. Radiat. Res. 2013, 180, 34–43. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
271. Ray Hamidie, R.D.; Yamada, T.; Ishizawa, R.; Saito, Y.; Masuda, K. Curcumin treatment enhances the effect of exercise on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by increasing cAMP levels. Metabolism 2015, 64, 1334–1347. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
272. Cox, K.H.M.; Pipingas, A.; Scholey, A.B. Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. J. Psychopharmacol. 2015, 29, 642–651. [Google Scholar] [CrossRef]
273. Hasan, M.R.; Islam, M.N.; Islam, M.R. Phytochemistry, pharmacological activities and traditional uses of Emblica officinalis: A review. Int. Curr. Pharm. J. 2016, 5, 14–21. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
274. Lauer, A.C.; Groth, N.; Haag, S.F.; Darvin, M.E.; Lademann, J.; Meinke, M.C. Dose-dependent vitamin C uptake and radical scavenging activity in human skin measured with in vivo electron paramagnetic resonance spectroscopy. Skin Pharmacol. Physiol. 2013, 26, 147–154. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
275. Bhattacharya, A.; Ghosal, S.; Bhattacharya, S.K. Antioxidant activity of tannoid principles of Emblica officinalis (amla) in chronic stress induced changes in rat brain. Indian J. Exp. Biol. 2000, 38, 877–880. [Google Scholar] [PubMed]
276. Bhattachary, S.K.; Bhattacharya, D.; Muruganandam, A.V. Effect of Emblica officinalis tannoids on a rat model of tardive dyskinesia. Indian J. Exp. Biol. 2000, 38, 945–947. [Google Scholar] [PubMed]
277. Dhingra, D.; Joshi, P.; Gupta, A.; Chhillar, R. Possible Involvement of Monoaminergic Neurotransmission in Antidepressant-like activity of Emblica officinalis Fruits in Mice. CNS Neurosci. Ther. 2012, 18, 419–425. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
278. Zuo, W.; Yan, F.; Zhang, B.; Li, J.; Mei, D. Advances in the studies of Ginkgo biloba leaves extract on aging-related diseases. Aging Dis. 2017, 8, 812–826. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
279. Van Beek, T.A. Chemical analysis of Ginkgo biloba leaves and extracts. J. Chromatogr. A 2002, 967, 21–55. [Google Scholar] [CrossRef]
280. Huang, S.Z.; Luo, Y.J.; Wang, L.; Cai, K.Y. Effect of ginkgo biloba extract on livers in aged rats. World J. Gastroenterol. 2005, 11, 132–135. [Google Scholar] [CrossRef]
281. Liu, H.; Ye, M.; Guo, H. An Updated Review of Randomized Clinical Trials Testing the Improvement of Cognitive Function of Ginkgo biloba Extract in Healthy People and Alzheimer's Patients. Front. Pharmacol. 2020, 10, 1688. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
282. Pastorino, G.; Cornara, L.; Soares, S.; Rodrigues, F.; Oliveira, M.B.P.P. Liquorice (Glycyrrhiza glabra): A phytochemical and pharmacological review. Phyther. Res. 2018, 32, 2323–2339. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
283. Frattaruolo, L.; Carullo, G.; Brindisi, M.; Mazzotta, S.; Bellissimo, L.; Rago, V.; Curcio, R.; Dolce, V.; Aiello, F.; Cappello, A.R. Antioxidant and anti-inflammatory activities of flavanones from glycyrrhiza glabra L. (licorice) leaf phytocomplexes: Identification of licoflavanone as a modulator of NF-kB/MAPK pathway. Antioxidants 2019, 8, 186. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
284. Ciganović, P.; Jakimiuk, K.; Tomczyk, M.; Končić, M.Z. Glycerolic licorice extracts as active cosmeceutical ingredients: Extraction optimization, chemical characterization, and biological activity. Antioxidants 2019, 8, 445. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
285. Balmus, I.M.; Ciobica, A. Main Plant Extracts' Active Properties Effective on Scopolamine-Induced Memory Loss. Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen. 2017, 32, 418–428. [Google Scholar] [CrossRef]

286. Dhingra, D.; Parle, M.; Kulkarni, S.K. Memory enhancing activity of Glycyrrhiza glabra in mice. J. Ethnopharmacol. 2004, 91, 361–365. [Google Scholar] [CrossRef]
287. Kumar, G.P.; Khanum, F. Neuroprotective potential of phytochemicals. Pharmacogn. Rev. 2012, 6, 81–90. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
288. Wee, J.J.; Mee Park, K.; Chung, A.-S. Biological Activities of Ginseng and Its Application to Human Health. In Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects; Benzie, I.F.F., Wachtel-Galor, S., Eds.; CRC Press/Taylor and Francis: Boca Raton, FL, USA, 2011; ISBN 978-1-4398-0713-2. [Google Scholar]
289. Lee, Y.M.; Yoon, H.; Park, H.M.; Song, B.C.; Yeum, K.J. Implications of red Panax ginseng in oxidative stress associated chronic diseases. J. Ginseng Res. 2017, 41, 113–119. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
290. Caldwell, L.K.; Dupont, W.H.; Beeler, M.K.; Post, E.M.; Barnhart, E.C.; Hardesty, V.H.; Anders, J.P.; Borden, E.C.; Volek, J.S.; Kraemer, W.J. The effects of a Korean ginseng, GINST15, on perceptual effort, psychomotor performance, and physical performance in men and women. J. Sport. Sci. Med. 2018, 17, 92–100. [Google Scholar]
291. Kim, J.; Cho, S.Y.; Kim, S.H.; Cho, D.; Kim, S.; Park, C.W.; Shimizu, T.; Cho, J.Y.; Seo, D.B.; Shin, S.S. Effects of Korean ginseng berry on skin antipigmentation and antiaging via FoxO3a activation. J. Ginseng Res. 2017, 41, 277–283. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
292. Hwang, E.; Park, S.Y.; Jo, H.; Lee, D.G.; Kim, H.T.; Kim, Y.M.; Yin, C.S.; Yi, T.H. Efficacy and Safety of Enzyme-Modified Panax ginseng for Anti-Wrinkle Therapy in Healthy Skin: A Single-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Rejuvenation Res. 2015, 18, 449–457. [Google Scholar] [CrossRef]
293. Pandey, K.B.; Rizvi, S.I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. Oxid. Med. Cell. Longev. 2009, 2, 270–278. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
294. Dunaway, S.; Odin, R.; Zhou, L.; Ji, L.; Zhang, Y.; Kadekaro, A.L. Natural antioxidants: Multiple mechanisms to protect skin from solar radiation. Front. Pharmacol. 2018, 9, 392. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
295. D'Orazio, J.; Jarrett, S.; Amaro-Ortiz, A.; Scott, T. UV radiation and the skin. Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 12222–12248. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
296. Salehi, B.; Mishra, A.P.; Nigam, M.; Sener, B.; Kilic, M.; Sharifi-Rad, M.; Fokou, P.V.T.; Martins, N.; Sharifi-Rad, J. Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. Biomedicines 2018, 6, 91. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
297. Quadros Gomes, B.A.; Bastos Silva, J.P.; Rodrigues Romeiro, C.F.; dos Santos, S.M.; Rodrigues, C.A.; Gonçalves, P.R.; Sakai, J.T.; Santos Mendes, P.F.; Pompeu Varela, E.L.; Monteiro, M.C. Neuroprotective mechanisms of resveratrol in Alzheimer's disease: Role of SIRT1. Oxid. Med. Cell. Longev. 2018, 2018, 8152373. [Google Scholar]
298. Bhat, K.P.L.; Pezzuto, J.M. Cancer chemopreventive activity of resveratrol. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002, 957, 210–229. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
299. Bastianetto, S.; Dumont, Y.; Duranton, A.; Vercauteren, F.; Breton, L.; Quirion, R. Protective Action of Resveratrol in Human Skin: Possible Involvement of Specific Receptor Binding Sites. PLoS ONE 2010, 5, e12935. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
300. Giardina, S.; Michelotti, A.; Zavattini, G.; Finzi, S.; Ghisalberti, C.; Marzatico, F. Efficacy study in vitro: Assessment of the properties of resveratrol and resveratrol + N-acetyl-cysteine on proliferation and inhibition of collagen activity. Minerva Ginecol. 2010, 62, 195–201. [Google Scholar]
301. Wang, T.; Li, Q.; Bi, K. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. Asian J. Pharm. Sci. 2018, 13, 12–23. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
302. Antika, L.D.; Lee, E.J.; Kim, Y.H.; Kang, M.K.; Park, S.H.; Kim, D.Y.; Oh, H.; Choi, Y.J.; Kang, Y.H. Dietary phlorizin enhances osteoblastogenic bone formation through enhancing β-catenin activity via GSK-3β inhibition in a model of senile osteoporosis. J. Nutr. Biochem. 2017, 49, 42–52. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
303. Makarova, E.; Górnaś, P.; Konrade, I.; Tirzite, D.; Cirule, H.; Gulbe, A.; Pugajeva, I.; Seglina, D.; Dambrova, M. Acute anti-hyperglycaemic effects of an unripe apple preparation containing phlorizin in

healthy volunteers: A preliminary study. J. Sci. Food Agric. 2014, 95, 560–568. [Google Scholar] [CrossRef]
304. Mela, D.J.; Cao, X.Z.; Dobriyal, R.; Fowler, M.I.; Lin, L.; Joshi, M.; Mulder, T.J.P.; Murray, P.G.; Peters, H.P.F.; Vermeer, M.A.; et al. The effect of 8 plant extracts and combinations on post-prandial blood glucose and insulin responses in healthy adults: A randomized controlled trial. Nutr. Metab. 2020, 17, 51. [Google Scholar] [CrossRef]
305. Laiteerapong, N.; Karter, A.J.; Liu, J.Y.; Moffet, H.H.; Sudore, R.; Schillinger, D.; John, P.M.; Huang, E.S. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: The diabetes & aging study. Diabetes Care 2011, 34, 1749–1753. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
306. Zhang, Y.J.; Gan, R.Y.; Li, S.; Zhou, Y.; Li, A.N.; Xu, D.P.; Li, H.B.; Kitts, D.D. Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. Molecules 2015, 20, 21138–21156. [Google Scholar] [CrossRef]
307. Kschonsek, J.; Wolfram, T.; Stöckl, A.; Böhm, V. Polyphenolic compounds analysis of old and new apple cultivars and contribution of polyphenolic profile to the in vitro antioxidant capacity. Antioxidants 2018, 7, 20. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
308. Boyer, J.; Liu, R.H. Apple phytochemicals and their health benefits. Nutr. J. 2004, 3, 5. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
309. Vafa, M.R.; Haghighatjoo, E.; Shidfar, F.; Afshari, S.; Gohari, M.R.; Ziaee, A. Effects of apple consumption on lipid profile of hyperlipidemic and overweight men. Int. J. Prev. Med. 2011, 2, 94–100. [Google Scholar] [PubMed]
310. Shukitt-Hale, B.; Thangthaeng, N.; Miller, M.G.; Poulose, S.M.; Carey, A.N.; Fisher, D.R. Blueberries Improve Neuroinflammation and Cognition differentially Depending on Individual Cognitive baseline Status. J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. 2019, 74, 977–983. [Google Scholar] [CrossRef]
311. Joseph, J.A.; Shukitt-Hale, B.; Casadesus, G. Reversing the deleterious effects of aging on neuronal communication and behavior: Beneficial properties of fruit polyphenolic compounds. Am. J. Clin. Nutr. 2005, 81, 313S–316S. [Google Scholar] [CrossRef]
312. Yan, Z.; Zhong, Y.; Duan, Y.; Chen, Q.; Li, F. Antioxidant mechanism of tea polyphenols and its impact on health benefits. Anim. Nutr. 2020, 6, 115–123. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
313. Li, Y.M.; Chan, H.Y.E.; Huang, Y.; Chen, Z.Y. Green tea catechins upregulate Superoxide dismutase and catalase in fruit flies. Mol. Nutr. Food Res. 2007, 51, 546–554. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
314. Oyetakinwhite, P.; Tribout, H.; Baron, E. Protective mechanisms of green tea polyphenols in skin. Oxid. Med. Cell. Longev. 2012, 2012, 560682. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
315. Stahl, W.; Sies, H. β-Carotene and other carotenoids in protection from sunlight. Am. J. Clin. Nutr. 2012, 96, 1179S–1184S. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
316. Pritwani, R.; Mathur, P. β-carotene Content of Some Commonly Consumed Vegetables and Fruits Available in Delhi, India. J. Nutr. Food Sci. 2017, 7, 5. [Google Scholar] [CrossRef]
317. Jaswir, I.; Noviendri, D.; Hasrini, R.F.; Octavianti, F. Carotenoids: Sources, medicinal properties and their application in food and nutraceutical industry. J. Med. Plant Res. 2011, 5, 7119–7131. [Google Scholar] [CrossRef]
318. Parrado, C.; Philips, N.; Gilaberte, Y.; Juarranz, A.; González, S. Oral photoprotection: Effective agents and potential candidates. Front. Med. 2018, 5, 188. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
319. Boccardi, V.; Arosio, B.; Cari, L.; Bastiani, P.; Scamosci, M.; Casati, M.; Ferri, E.; Bertagnoli, L.; Ciccone, S.; Rossi, P.D.; et al. Beta-carotene, telomerase activity and Alzheimer's disease in old age subjects. Eur. J. Nutr. 2020, 59, 119–126. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
320. The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin e and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N. Engl. J. Med. 1994, 330, 1029–1035. [Google Scholar] [CrossRef]
321. Evans, J.A.; Johnson, E.J. The role of phytonutrients in skin health. Nutrients 2010, 2, 903–928. [Google Scholar] [CrossRef]

322. Ascenso, A.; Pedrosa, T.; Pinho, S.; Pinho, F.; De Oliveira, J.M.P.F.; Marques, H.C.; Oliveira, H.; Simões, S.; Santos, C. The Effect of Lycopene Preexposure on UV-B-Irradiated Human Keratinocytes. Oxid. Med. Cell. Longev. 2016, 2016. [Google Scholar] [CrossRef]
323. Przybylska, S. Lycopene–A bioactive carotenoid offering multiple health benefits: A review. Int. J. Food Sci. Technol. 2020, 55, 11–32. [Google Scholar] [CrossRef]
324. Darvin, M.E.; Sterry, W.; Lademann, J.; Vergou, T. The role of carotenoids in human skin. Molecules 2011, 16, 10491–10506. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
325. Cheng, J.; Miller, B.; Balbuena, E.; Eroglu, A. Lycopene protects against smoking-induced lung cancer by inducing base excision repair. Antioxidants 2020, 9, 643. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
326. Carr, A.; Maggini, S. Vitamin C and Immune Function. Nutrients 2017, 9, 1211. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
327. Hemilä, H. Vitamin C and Infections. Nutrients 2017, 9, 339. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
328. Souyoul, S.A.; Saussy, K.P.; Lupo, M.P. Nutraceuticals: A Review. Dermatol. Ther. 2018, 8, 5–16. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
329. Brickley, M.; Ives, R. Vitamin C Deficiency Scurvy. In The Bioarchaeology of Metabolic Bone Disease; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2008; pp. 1–74. [Google Scholar]
330. Galli, F.; Azzi, A.; Birringer, M.; Cook-Mills, J.M.; Eggersdorfer, M.; Frank, J.; Cruciani, G.; Lorkowski, S.; Özer, N.K. Vitamin E: Emerging aspects and new directions. Free Radic. Biol. Med. 2017, 102, 16–36. [Google Scholar] [CrossRef]
331. Sivakanesan, R. Antioxidants for health and longevity. In Molecular Basis and Emerging Strategies for Anti-Aging Interventions; Springer: Singapore, 2018; pp. 323–341. ISBN 9789811316999. [Google Scholar]
332. Leonard, P.J.; Losowsky, M.S.; Pulvertaft, C.N. Vitamin-E Deficiency. Br. Med. J. 1966, 1, 1301–1302. [Google Scholar] [CrossRef]
333. Keen, M.; Hassan, I. Vitamin E in dermatology. Indian Dermatol. Online J. 2016, 7, 311. [Google Scholar] [CrossRef]
334. Chan, A.C.; Tran, K.; Raynor, T.; Ganz, P.R.; Chow, C.K. Regeneration of vitamin E in human platelets-PubMed. J. Biol. Chem. 1991, 266, 17290–17295. [Google Scholar]
335. Makrantonaki, E.; Zouboulis, C.C. Skin alterations and diseases in advanced age. Drug Discov. Today Dis. Mech. 2008, 5, e153–e162. [Google Scholar] [CrossRef]
336. Shahidi, F. Nutraceuticals, functional foods and dietary supplements in health and disease. J. Food Drug Anal. 2012, 20, 226–230. [Google Scholar]
337. Pem, D.; Jeewon, R. Fruit and vegetable intake: Benefits and progress of nutrition education interventions-narrative review article. Iran. J. Public Health 2015, 44, 1309–1321. [Google Scholar] [PubMed]
338. Howcroft, T.K.; Campisi, J.; Louis, G.B.; Smith, M.T.; Wise, B.; Wyss-Coray, T.; Augustine, A.D.; McElhaney, J.E.; Kohanski, R.; Sierra, F. The role of inflammation in age-related disease. Aging 2013, 5, 84–93. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
339. De Magalhães, J.P.; Curado, J.; Church, G. Meta-analysis of age-related gene expression profiles identifies common signatures of aging. Bioinformatics 2009, 25, 875–881. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
340. Rea, I.M.; Gibson, D.S.; McGilligan, V.; McNerlan, S.E.; Alexander, H.D.; Ross, O.A. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. Front. Immunol. 2018, 9, 586. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
341. Sanada, F.; Taniyama, Y.; Muratsu, J.; Otsu, R.; Shimizu, H.; Rakugi, H.; Morishita, R. Source of Chronic Inflammation in Aging. Front. Cardiovasc. Med. 2018, 5, 12. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
342. Neves, J.M.; Sousa-Victor, P. Regulation of inflammation as an anti-aging intervention. FEBS J. 2020, 287, 43–52. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
343. Coppé, J.-P.; Desprez, P.-Y.; Krtolica, A.; Campisi, J. The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2010, 5, 99–118. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
344. Vitale, G.; Salvioli, S.; Franceschi, C. Oxidative stress and the ageing endocrine system. Nat. Rev. Endocrinol. 2013, 9, 228–240. [Google Scholar] [CrossRef]

345. Youm, Y.-H.; Grant, R.W.; McCabe, L.R.; Albarado, D.C.; Nguyen, K.Y.; Ravussin, A.; Pistell, P.; Newman, S.; Carter, R.; Laque, A.; et al. Canonical Nlrp3 Inflammasome Links Systemic Low-Grade Inflammation to Functional Decline in Aging. Cell Metab. 2013, 18, 519–532. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
346. Kalonia, H.; Kumar, P.; Kumar, A. Licofelone attenuates quinolinic acid induced Huntington like symptoms: Possible behavioral, biochemical and cellular alterations. Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 2011, 35, 607–615. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
347. Asanuma, M.; Miyazaki, I.; Diaz-Corrales, F.J.; Ogawa, N. Quinone formation as dopaminergic neuron-specific oxidative stress in the pathogenesis of sporadic Parkinson's disease and neurotoxin-induced parkinsonism. Acta Medica Okayama 2004, 58, 221–233. [Google Scholar] [PubMed]
348. Black, P.H. Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. Brain Behav. Immun. 2002, 16, 622–653. [Google Scholar] [CrossRef]
349. Minois, N. Molecular Basis of the 'Anti-Aging' Effect of Spermidine and Other Natural Polyamines—A Mini-Review. Gerontology 2014, 60, 319–326. [Google Scholar] [CrossRef]
350. Madeo, F.; Carmona-Gutierrez, D.; Kepp, O.; Kroemer, G. Spermidine delays aging in humans. Aging 2018, 10, 2209–2211. [Google Scholar] [CrossRef]
351. Phillips, T.; Leeuwenburgh, C. Lifelong Aspirin Supplementation as a Means to Extending Life Span. Rejuvenation Res. 2004, 7, 243–252. [Google Scholar] [CrossRef]
352. Hosseini, S.; Abdollahi, M.; Azizi, G.; Fattahi, M.J.; Rastkari, N.; Zavareh, F.T.; Aghazadeh, Z.; Mirshafiey, A. Anti-aging effects of M2000 (β-D-mannuronic acid) as a novel immunosuppressive drug on the enzymatic and non-enzymatic oxidative stress parameters in an experimental model. J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. 2017, 28, 249–255. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
353.
354. Waditee-Sirisattha, R.; Kageyama, H. Protective effects of mycosporine-like amino acid-containing emulsions on UV-treated mouse ear tissue from the viewpoints of antioxidation and antiglycation. J. Photochem. Photobiol. B 2021, 223, 112296. [Google Scholar] [CrossRef]
355. Kageyama, H.; Waditee-Sirisattha, R. Antioxidative, Anti-Inflammatory, and Anti-Aging Properties of Mycosporine-Like Amino Acids: Molecular and Cellular Mechanisms in the Protection of Skin-Aging. Mar. Drugs 2019, 17, 222. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
356. Singh, S.K.; Srivastav, S.; Castellani, R.J.; Plascencia-Villa, G.; Perry, G. Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. Neurotherapeutics 2019, 16, 666–674. [Google Scholar] [CrossRef]
357. Mishra, S.; Mishra, S.K.; Singh, S.K. Ayurveda and Yoga practices: A synergistic approach for the treatment of Alzheimer's disease. Eur. J. Biol. Res. 2020, 11, 65–74. [Google Scholar]
358. O'Sullivan, R.J.; Karlseder, J. Telomeres: Protecting chromosomes against genome instability. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2010, 11, 171–181. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
359. Lingner, J.; Cooper, J.P.; Cech, T.R. Telomerase and DNA end replication: No longer a lagging strand problem? Science 1995, 269, 1533–1534. [Google Scholar] [CrossRef]
360. Greider, C.W. Telomerase is processive. Mol. Cell. Biol. 1991, 11, 4572–4580. [Google Scholar]
361. Dodig, S.; Čepelak, I.; Pavić, I. Hallmarks of senescence and aging. Biochem. Med. 2019, 29, 483–497. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
362. Kuszel, L.; Trzeciak, T.; Richter, M.; Czarny-Ratajczak, M. Osteoarthritis and telomere shortening. J. Appl. Genet. 2015, 56, 169–176. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
363. Wang, S.; Madu, C.O.; Lu, Y. Telomere and Its Role in Diseases. Oncomedicine 2019, 4, 1–9. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
364. Bernades de Jesus, B.; Schneeberger, K.; Vera, E.; Tejera, A.; Harley, C.B.; Blasco, M.A. The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. Aging Cell 2011, 10, 604–621. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
365. Bär, C.; Huber, N.; Beier, F.; Blasco, M.A. Therapeutic effect of androgen therapy in a mouse model of aplastic anemia produced by short telomeres. Haematologica 2015, 100, 1267–1274. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]

366. Calado, R.T.; Yewdell, W.T.; Wilkerson, K.L.; Regal, J.A.; Kajigaya, S.; Stratakis, C.A.; Young, N.S. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. Blood J. Am. Soc. Hematol. 2009, 114, 2236–2243. [Google Scholar] [CrossRef]
367. de Jesus, B.B.; Vera, E.; Schneeberger, K.; Tejera, A.M.; Ayuso, E.; Bosch, F.; Blasco, M.A. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. EMBO Mol. Med. 2012, 4, 691–704. [Google Scholar] [CrossRef]
368. Raghavan, P.R. Metadichol®: A Novel Nanolipid Formulation That Inhibits SARS-CoV-2 and a Multitude of Pathological Viruses In Vitro. BioMed Res. Int. 2020. [Google Scholar] [CrossRef]
369. Tsoukalas, D.; Fragkiadaki, P.; Docea, A.O.; Alegakis, A.K.; Sarandi, E.; Thanasoula, M.; Spandidos, D.A.; Tsatsakis, A.; Razgonova, M.P.; Calina, D. Discovery of potent telomerase activators: Unfolding new therapeutic and anti-aging perspectives. Mol. Med. Rep. 2019, 20, 3701–3708. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
370. Shay, J.W. Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer. Cancer Discov. 2016, 6, 584–593. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
371. Sedivy, J.M.; Banumathy, G.; Adams, P.D. Aging by epigenetics—A consequence of chromatin damage? Exp. Cell. Res. 2008, 314, 1909–1917. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
372. Feser, J.; Tyler, J. Chromatin structure as a mediator of aging. FEBS Lett. 2011, 585, 2041–2048. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
373. O'Sullivan, R.J.; Karlseder, J. The great unravelling: Chromatin as a modulator of the aging process. Trends Biochem. Sci. 2012, 37, 466–476. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
374. Imai, S.-I.; Armstrong, C.M.; Kaeberlein, M.; Guarente, L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. Nature 2000, 403, 795–800. [Google Scholar] [CrossRef]
375. Gong, Z.; Tasset, I. Humanin enhances the cellular response to stress by activation of chaperone-mediated autophagy. Oncotarget 2018, 9, 10832–10833. [Google Scholar] [CrossRef]
376. Amm, I.; Sommer, T.; Wolf, D.H. Protein quality control and elimination of protein waste: The role of the ubiquitin–proteasome system. Biochim. Biophys. Acta BBA—Mol. Cell Res. 2013, 1843, 182–196. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
377. Calderwood, S.K.; Murshid, A.; Prince, T. The Shock of Aging: Molecular Chaperones and the Heat Shock Response in Longevity and Aging—A Mini-Review. Gerontology 2009, 55, 550–558. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
378. Morrow, G.; Samson, M.; Michaud, S.; Tanguay, R.M. Overexpression of the small mitochondrial Hsp22 extends Drosophila life span and increases resistance to oxidative stress. FASEB J. 2004, 18, 598–599. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
379. Kaeberlein, M.; Kirkland, K.T.; Fields, S.; Kennedy, B.K. Genes determining yeast replicative life span in a long-lived genetic background. Mech. Ageing Dev. 2005, 126, 491–504. [Google Scholar] [CrossRef]
380. Andersson, V.; Hanzén, S.; Liu, B.; Molin, M.; Nyström, T. Enhancing protein disaggregation restores proteasome activity in aged cells. Aging 2013, 5, 802–812. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
381. Moreno, D.; Jenkins, K.; Morlot, S.; Charvin, G.; Csikasz-Nagy, A.; Aldea, M. Proteostasis collapse, a hallmark of aging, hinders the chaperone-Start network and arrests cells in G1. eLife 2019, 8, 48240. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
382. Chondrogianni, N.; Tzavelas, C.; Pemberton, A.J.; Nezis, I.P.; Rivett, A.J.; Gonos, E.S. Overexpression of Proteasome β5 Assembled Subunit Increases the Amount of Proteasome and Confers Ameliorated Response to Oxidative Stress and Higher Survival Rates*[boxs]. J. Biol. Chem. 2005, 280, 11840–11850. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
383. Tonoki, A.; Kuranaga, E.; Tomioka, T.; Hamazaki, J.; Murata, S.; Tanaka, K.; Miura, M. Genetic Evidence Linking Age-Dependent Attenuation of the 26S Proteasome with the Aging Process. Mol. Cell. Biol. 2009, 29, 1095–1106. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
384. Eisenberg, T.; Knauer, H.; Schauer, A.; Büttner, S.; Ruckenstuhl, C.; Carmona-Gutierrez, D.; Ring, J.; Schroeder, S.; Magnes, C.; Antonacci, L.; et al. Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. Nat. Cell Biol. 2009, 11, 1305–1314. [Google Scholar] [CrossRef]
385. Kim, E.J.E.; Lee, S.-J.V. Recent progresses on anti-aging compounds and their targets in Caenorhabditis elegans. Transl. Med. Aging 2019, 3, 121–124. [Google Scholar] [CrossRef]

386. Cheng, J.; North, B.J.; Zhang, T.; Dai, X.; Tao, K.; Guo, J.; Wei, W. The emerging roles of protein homeostasis-governing pathways in Alzheimer's disease. Aging Cell 2018, 17, e12801. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
387. Höhn, A.; Tramutola, A.; Cascella, R. Proteostasis Failure in Neurodegenerative Diseases: Focus on Oxidative Stress. Oxidative Med. Cell. Longev. 2020, 2020, 5497046. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
388. Sigurdson, C.J.; Bartz, J.C.; Glatzel, M. Cellular and Molecular Mechanisms of Prion Disease. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2019, 14, 497–516. [Google Scholar] [CrossRef]
389. Wickner, R.B.; Bezsonov, E.E.; Son, M.; Ducatez, M.; DeWilde, M.; Edskes, H.K. Anti-Prion Systems in Yeast and Inositol Polyphosphates. Biochemistry 2018, 57, 1285–1292. [Google Scholar] [CrossRef]
390. Lin, M.T.; Beal, M.F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Nature 2006, 443, 787–795. [Google Scholar] [CrossRef]
391. Fang, E.F.; Scheibye-Knudsen, M.; Chua, K.F.; Mattson, M.P.; Croteau, D.L.; Bohr, V.A. Nuclear DNA damage signalling to mitochondria in ageing. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2016, 17, 308–321. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
392. Babbar, M.; Basu, S.; Yang, B.; Croteau, D.L.; Bohr, V.A. Mitophagy and DNA damage signaling in human aging. Mech. Ageing Dev. 2020, 186, 111207. [Google Scholar] [CrossRef]
393. Knuppertz, L.; Warnsmann, V.; Hamann, A.; Grimm, C.; Osiewacz, H.D. Stress-dependent opposing roles for mitophagy in aging of the ascomycete Podospora anserina. Autophagy 2017, 13, 1037–1052. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
394. Jin, S.M.; Youle, R.J. PINK1- and Parkin-mediated mitophagy at a glance. J. Cell Sci. 2012, 125, 795–799. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
395. Greene, J.C.; Whitworth, A.J.; Kuo, I.; Andrews, L.A.; Feany, M.B.; Pallanck, L.J. Mitochondrial pathology and apoptotic muscle degeneration in Drosophila parkin mutants. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100, 4078–4083. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
396. Rana, A.; Rera, M.; Walker, D.W. Parkin overexpression during aging reduces proteotoxicity, alters mitochondrial dynamics, and extends lifespan. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2013, 110, 8638–8643. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
397. López-Armada, M.J.; Riveiro-Naveira, R.R.; Vaamonde-García, C.; Valcárcel-Ares, M.N. Mitochondrial dysfunction and the inflammatory response. Mitochondrion 2013, 13, 106–118. [Google Scholar] [CrossRef]
398. Hashemzaei, M.; Heravi, R.E.; Rezaee, R.; Roohbakhsh, A.; Karimi, G. Regulation of autophagy by some natural products as a potential therapeutic strategy for cardiovascular disorders. Eur. J. Pharmacol. 2017, 802, 44–51. [Google Scholar] [CrossRef]
399. Yoshino, J.; Mills, K.F.; Yoon, M.J.; Imai, S.-I. Nicotinamide Mononucleotide, a Key NAD+ Intermediate, Treats the Pathophysiology of Diet- and Age-Induced Diabetes in Mice. Cell Metab. 2011, 14, 528–536. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
400. Poulsen, M.M.; Vestergaard, P.F.; Clasen, B.F.; Radko, Y.; Christensen, L.P.; Stødkilde-Jørgensen, H.; Møller, N.; Jessen, N.; Pedersen, S.B.; Jørgensen, J.O. High-dose resveratrol supplementation in obese men: An investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. Diabetes 2013, 62, 1186–1195. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
401. Eisenberg, T.; Abdellatif, M.; Schroeder, S.; Primessnig, U.; Stekovic, S.; Pendl, T.; Harger, A.; Schipke, J.; Zimmermann, A.; Schmidt, A.; et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. Nat. Med. 2016, 22, 1428–1438. [Google Scholar] [CrossRef]
402. Fang, E.F.; Waltz, T.B.; Kassahun, H.; Lu, Q.; Kerr, J.S.; Morevati, M.; Fivenson, E.M.; Wollman, B.N.; Marosi, K.; Wilson, M.A.; et al. Tomatidine enhances lifespan and healthspan in C. elegans through mitophagy induction via the SKN-1/Nrf2 pathway. Sci. Rep. 2017, 7, 46208. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
403. Richter, U.; Lahtinen, T.; Marttinen, P.; Myöhänen, M.; Greco, D.; Cannino, G.; Jacobs, H.T.; Lietzén, N.; Nyman, T.A.; Battersby, B.J. A Mitochondrial Ribosomal and RNA Decay Pathway Blocks Cell Proliferation. Curr. Biol. 2013, 23, 535–541. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]

404. Kujoth, G.C.; Bradshaw, P.C.; Haroon, S.; Prolla, T.A. The Role of Mitochondrial DNA Mutations in Mammalian Aging. PLoS Genet. 2007, 3, e24. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
405. DeBalsi, K.L.; Hoff, K.E.; Copeland, W.C. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. Ageing Res. Rev. 2017, 33, 89–104. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
406. Morita, M.; Gravel, S.-P.; Chénard, V.; Sikström, K.; Zheng, L.; Alain, T.; Gandin, V.; Avizonis, D.; Arguello, M.; Zakaria, C.; et al. mTORC1 Controls Mitochondrial Activity and Biogenesis through 4E-BP-Dependent Translational Regulation. Cell Metab. 2013, 18, 698–711. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
407. Iglesias-Bartolome, R.; Patel, V.; Cotrim, A.; Leelahavanichkul, K.; Molinolo, A.A.; Mitchell, J.B.; Gutkind, J.S. mTOR Inhibition Prevents Epithelial Stem Cell Senescence and Protects from Radiation-Induced Mucositis. Cell Stem Cell 2012, 11, 401–414. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
408. Kolesnichenko, M.; Hong, L.; Liao, R.; Vogt, P.K.; Sun, P. Attenuation of TORC1 signaling delays replicative and oncogenic RAS-induced senescence. Cell Cycle 2012, 11, 2391–2401. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
409. Robida-Stubbs, S.; Glover-Cutter, K.; Lamming, D.W.; Mizunuma, M.; Narasimhan, S.D.; Neumann-Haefelin, E.; Sabatini, D.M.; Blackwell, T.K. TOR signaling and rapamycin influence longevity by regulating SKN-1/Nrf and DAF-16/FoxO. Cell Metab. 2012, 15, 713–724. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
410. Harrison, D.E.; Strong, R.; Sharp, Z.D.; Nelson, J.F.; Astle, C.M.; Flurkey, K.; Nadon, N.L.; Wilkinson, J.E.; Frenkel, K.; Carter, C.S.; et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. Nature 2009, 460, 392–395. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
411. Lelegren, M.; Liu, Y.; Ross, C.; Tardif, S.; Salmon, A.B. Pharmaceutical inhibition of mTOR in the common marmoset: Effect of rapamycin on regulators of proteostasis in a non-human primate. Pathobiol. Aging Age-Related Dis. 2016, 6, 31793. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
412. Johnson, S.; Rabinovitch, P.S.; Kaeberlein, M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. Nat. 2013, 493, 338–345. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
413. Selman, C.; Lingard, S.; Choudhury, A.I.; Batterham, R.L.; Claret, M.; Clements, M.; Ramadani, F.; Okkenhaug, K.; Schuster, E.; Blanc, E.; et al. Evidence for lifespan extension and delayed age–related biomarkers in insulin receptor substrate 1 null mice. FASEB J. 2008, 22, 807–818. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
414. Gruber, R.; Koch, H.; Doll, B.A.; Tegtmeier, F.; Einhorn, T.A.; Hollinger, J.O. Fracture healing in the elderly patient. Exp. Gerontol. 2006, 41, 1080–1093. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
415. Goodell, M.A.; Rando, T.A. Stem cells and healthy aging. Science 2015, 350, 1199–1204. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
416. Molofsky, A.V.; Slutsky, S.G.; Joseph, N.M.; He, S.; Pardal, R.; Krishnamurthy, J.; Sharpless, N.; Morrison, S.J. Increasing p16INK4a expression decreases forebrain progenitors and neurogenesis during ageing. Nature 2006, 443, 448–452. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
417. Lavasani, M.; Robinson, A.R.; Lu, A.; Song, M.; Feduska, J.M.; Ahani, B.; Tilstra, J.S.; Feldman, C.H.; Robbins, P.D.; Niedernhofer, L.J.; et al. Muscle-derived stem/progenitor cell dysfunction limits healthspan and lifespan in a murine progeria model. Nat. Commun. 2012, 3, 608. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
418. Fatt, M.; Hsu, K.; He, L.; Wondisford, F.; Miller, F.D.; Kaplan, D.R.; Wang, J. Metformin Acts on Two Different Molecular Pathways to Enhance Adult Neural Precursor Proliferation/Self-Renewal and Differentiation. Stem Cell Rep. 2015, 5, 988–995. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
419. Khorraminejad-Shirazi, M.; Farahmandnia, M.; Kardeh, B.; Estedlal, A.; Kardeh, S.; Monabati, A. Aging and stem cell therapy: AMPK as an applicable pharmacological target for rejuvenation of aged stem cells and achieving higher efficacy in stem cell therapy. Hematol. Stem Cell Ther. 2017, 11, 189–194. [Google Scholar] [CrossRef]
420. Safaeinejad, Z.; Nabiuni, M.; Peymani, M.; Ghaedi, K.; Nasr-Esfahani, M.-H.; Baharvand, H. Resveratrol promotes human embryonic stem cells self-renewal by targeting SIRT1-ERK signaling pathway. Eur. J. Cell Biol. 2017, 96, 665–672. [Google Scholar] [CrossRef]

421. Candela, M.; Biagi, E.; Brigidi, P.; O'Toole, P.W.; De Vos, W.M. Maintenance of a healthy trajectory of the intestinal microbiome during aging: A dietary approach. Mech. Ageing Dev. 2014, 136-137, 70–75. [Google Scholar] [CrossRef]