

**INSTYTUT ZOOTECHNIKI
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY**

**WYKORZYSTANIE MODELI ZWIERZĘCYCH
W BADANIACH NAD STARZENIEM SIĘ
MÓZGU U LUDZI
– POGLĄDY W CZORAJ I DZIŚ**

MONOGRAFIA

**Marek Pieszka¹
Paulina Szczurek¹
Monika Zamachowska²
Magdalena Pieszka³
Mariusz Pietras¹**

¹Instytut Zootechniki Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Żywienia Zwierząt
i Paszoznawstwa, ul. Krakowska 1, Balice 32-083 k. Krakowa

²Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, Collegium Medicum, Katedra Historii Medycyny,
ul. Kopernika 7, 31-034 Kraków

³Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, Katedra Genetyki, Hodowli i Etologii Zwierząt,
al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków

Kraków 2025

**INSTYTUT ZOOTECHNIKI
PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY**

32-083 Balice, ul. Krakowska 1 tel. +48 12 3572700
www.iz.edu.pl e-mail: sekretariat@iz.edu.pl

DYREKTOR INSTYTUTU ZOOTECHNIKI PIB
dr inż. Tomasz Jacek

Recenzenci:

prof. dr hab. Piotr Świątek
Uniwersytet Śląski

dr hab. Jarosław Woliński
Instytut Fizjologii Żywienia Zwierząt PAN

Ark. wyd: 5,9.

ISBN 978-83-7607-488-7

ZESPÓŁ WYDAWNICTW IZ PIB

Opracowanie redakcyjne: *mgr Magdalena Bielska*
Projekt okładki i skład tekstu: *mgr Bogusława Krawiec*

Druk: Poligraficzny Zakład Usługowy DRUKMAR, Zabierzów

Spis treści

Wykaz skrótów użytych w tekście	4
Abstrakt	5
1. Wstęp.....	6
2. Biodemografia.....	8
3. Biologiczne teorie starzenia	10
4. Komórkowe markery starzenia.....	13
4.1. Markery starzenia charakterystyczne dla mózgu.....	18
4.2. Anatomiczne markery starzenia się mózgu	22
4.3. Zmiany funkcyjne.....	23
5. Genetyka starzenia się mózgu	26
5.1. Szlak insulina/IGF1	28
5.2. Szlak mTOR	29
5.3. Apolipoproteiny.....	31
5.4. Epigenetyka	32
5.5. Sirtuiny	33
5.6. Produkty pośrednie cyklu Krebsa.....	36
6. Żywność, styl życia.....	36
6.1. Restrykcja kaloryczna a starzenie się mózgu	37
6.2. Resweratrol	42
6.3. Rapamycyna	45
6.4. Dieta ketogeniczna i ciała ketonowe.....	46
6.5. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe <i>n-3</i>	49
6.6. Wyśięk fizyczny.....	51
6.7. α -ketoglutaran	52
7. Podsumowanie.....	54
8. Piśmiennictwo	54
Summary.....	80

Wykaz skrótów użytych w tekście

- 2-OGDO – ang. *α -oxoglutaran* (α -oxoglutaran)
AD – ang. *Alzheimer's Disease* (choroba Parkinsona)
AGEs – ang. *Advanced Glycation end Products* (zaawansowane produkty glikacji białek i lipidów)
AKG – ang. *alpha-ketoglutarate* (α -ketoglutaran)
AHN – ang. *Adult hippocampal neurogenesis* (neurogeneza dorosłego hipokampa)
AMPK – ang. *AMP-activated protein kinase* (kinaza białkowa aktywowana przez AMP)
ApoD – ang. *Apolipoprotein D*, (apolipoproteina D)
APP – ang. *Amyloid-beta precursor protein* (białko prekursorowe beta-amyloidu)
ATP – ang. *Adenosine Triphosphate* (adenozyno trójfosforan)
BDNF – ang. *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego)
BKM – ang. *Blood-Brain Barrier* (bariera krew-mózg)
CALERIE – ang. *Comprehensive Assessment of Long Term Reduction in Energy Intake*
(kompleksowa ocena długoterminowego ograniczenia spożycia energii)
CGRP – ang. *Calcitonin Gene-Related Peptide* (peptyd związany z genem kalcytoniny)
CRM – ang. *Caloric Restriction Mimetic* (mimetyk restrikcji kalorycznej)
CRP – ang. *Reactive Protein* (białko C-reaktywne)
DK – ang. *Ketogenic Diet* (dieta ketogeniczna)
HNE – 4-hydroksy-2-nonenal
HFD – ang. *High-Fat Diet* (dieta wysokotłuszczowa)
IGF-1 – ang. *Insulin-like growth factor* (insulinopodobny czynnik wzrostu 1)
FOXO – ang. *Forkhead box class O* (czynniki transkrypcyjne z rodziny Forkhead box, klasa O)
GABA – ang. *Gamma-aminobutyric acid* (kwas γ -aminomasłowy)
GDNF – ang. *Brain-derived neurotrophic factor* (czynnik neurotroficzny pochodzący z linii komórek glejowych)
LDL – ang. *Low-Density Lipoprotein*, (lipoproteina o niskiej gęstości)
LTP – ang. *Long-Term Potentiation* (długotrwałe wzmocnienie synaptyczne)
NAD⁺ – ang. *Nicotinamide Adenine Dinucleotide* (dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy)
NF κ B – ang. *Kappa-Light-Chain-Enhancer Factor* (jądrowy czynnik transkrypcyjny NF-kappa B)
NK – ang. *Natural Killer* („urodzeni zabójcy”)
NPY – ang. *Neuropeptide Y* (neuropeptyd Y)
NMDA – ang. *N-methyl-D-aspartate receptor* (receptor N-metylo-D-asparaginowy)
NSC – ang. *Neural Stem Cells* (neuronalne komórki macierzyste)
MB – ang. *Cerebral Microbleeds* (mikrokrwawienia mózgowe)
MCI – ang. *Mild Cognitive Impairment* (łagodna niewydolność poznawcza)
MFRTA – ang. *Mitochondrial free radical theory of aging* (teoria mitochondrialna starzenia się)
mTOR – ang. *Mammalian Target of Rapamycin* (kinaza mTOR, tzw. ssaczy cel rapamycyny)
PD – ang. *Parkinson's disease* (choroba Parkinsona)
OUN – ośrodkowy układ nerwowy
PGC – ang. *Phage Shock Protein* (białka bakteryjne reagujące na stres)
PGC-1 – ang. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1*
(koaktywator receptora gamma aktywowanego przez proliferatory peroksysomów)
RESV – ang. *Resveratrol* (resweratrol, naturalny polifenol z grupy stilbenów)
RK – restrikcja kaloryczna
ROS – ang. *Reactive Oxygen Species* (reaktywne formy tlenu)
SIRT – ang. *Sirtuin Genes* (białka enzymatyczne odpowiedzialne z naprawę DNA i regulację metabolizmu komórkowego)
SNP – ang. *Single Nucleotide Polymorphism* (polimorfizm pojedynczego nukleotydu)
TNF – ang. *α – Tumor Necrosis Factor* (czynnik martwicy nowotworów)
m-TORC1 – ang. *Mammalian Target of Rapamycin Complex 1* (tzw. kompleks 1 ssaczego celu rapamycyny)

Abstrakt

Zwierzęta towarzyszą nam od początku ludzkości. Były wykorzystywane do tej pory w różnych aspektach naszego życia przede wszystkim, żeby zaspokoić nasze potrzeby pokarmowe. Z czasem rola ich rozszerzyła się m.in. o aspekty medyczne. Służą nam m.in. w testowaniu leków czy terapii. Badania nad mózgiem, jego funkcjami i procesem starzenia są jednymi z najtrudniejszych do wykonania i z tego powodu zwierzęta pełnią w nich wyjątkową rolę. Znalezienie recepty na wieczną młodość było celem ludzkości od niepamiętnych czasów. Starzenie wpływa również na układ nerwowy i mózg, co prowadzi do zakłócenia ich funkcji, struktury, a w konsekwencji zaburzeń naszej pamięci i rozumowania. Zapobieganie nieprzyjemnym skutkom starzenia się jest ważne, zwłaszcza teraz w okresie boomu demograficznego osób starszych. Ogrom biomarkerów starzenia sprawia, że jest ono bardzo złożonym procesem, a także jednym z głównych czynników ryzyka chorób neurodegeneracyjnych. Choć korzystny wpływ niektórych składników odżywczych i nawyków żywieniowych na funkcjonowanie mózgu jest znany od lat, wciąż zaskakujące jest to, że najskuteczniejszymi sposobami przedłużenia życia zwierząt oraz ludzi i uniknięcia chorób związanych z wiekiem są ograniczenie liczby spożywanych kalorii i aktywność fizyczna. Niestety, przyzwyczajenia współczesnych społeczeństw powodują, że ludzie niechętnie przyjmują tego typu rozwiązania. Nadzieje budzą substancje, które naśladują efekty ich działania, jednak nie wymagają przestrzegania reżimu dietetycznego. Niniejsze opracowanie przedstawia aktualny stan wiedzy na temat wykorzystania modeli zwierzęcych w badaniach, by spowolnić lub uczynić bardziej komfortowym starzenie naszych mózgów.

Słowa kluczowe: starzenie się, modele zwierzęce, biomarkery starzenia się, mózg, ograniczenie kalorii, styl życia, neurodegeneracja

1. Wstęp

Obserwowany obecnie ciągły rozwój medycyny wymusza opracowania wiarygodnych modeli zwierzęcych celem potwierdzenia bezpieczeństwa i skuteczności nowych metod diagnostycznych, leczniczych, czy profilaktycznych. Pomimo że organizmy modelowe, takie jak chociażby gryzonie, pozwoliły na zrozumienie funkcji i działania wielu białek i genów, to niestety wyniki uzyskiwane z ich wykorzystaniem nie zawsze znajdowały odzwierciedlenie u ludzi. Z tego też względu coraz większym zainteresowaniem cieszą się modele dużych zwierząt i to właśnie świnia budzi w tej kwestii największe nadzieje (Dzięgiel i in., 2018). Co więcej, wykorzystanie świń w laboratoriach budzi o wiele mniejszy sprzeciw ze strony społeczeństwa w porównaniu na przykład do kotów, psów, królików, koni czy małp. Naukowcy wykorzystali świnie do badań przedklinicznych inwazyjnych terapii neurochirurgicznych, takich jak np. głęboka stymulacja mózgu (Gorny i in., 2013; Paek i in., 2015). Duży rozmiar świńskiego mózgu pozwala na używanie tych samych instrumentów stosowanych u ludzi bez konieczności skalowania (Orłowski i in., 2017). Takie badania przedkliniczne pozwalają na udoskonalenie metod i środków bezpieczeństwa, które mają zostać zbadane przed zastosowaniem u ludzi. Jednakże, do tej pory najwięcej badań czynnościowych mózgu zostało przeprowadzonych na gryzoniach, szczególnie na szczurach i myszach, a także na organizmach niższych jak np. owady. W przedstawionym przeglądzie literatury autorzy skupili się na tematyce badań dotyczących starzenia się mózgu na przestrzeni od XIX w. do czasów obecnych.

Jednym z głównych osiągnięć współczesnych społeczeństw jest stały wzrost długowieczności. W ciągu jednego stulecia przekształciliśmy się z krajów, w których średnia długość życia przekracza 50 lat, do ponad 40 krajów, w których średnia długość życia przekracza 80 lat. Przewidywano, że w drugiej połowie bieżącego stulecia nastąpi globalne spowolnienie wzrostu średniej długości życia, w porównaniu ze wzrostem obserwowanym w latach 1990-2017. Przewiduje się, że spowolnienie to będzie bardziej wyraźne w krajach, w których średnia długość życia jest już wysoka, niż w krajach rozwijających się. W związku z tym szacunki wskazują, że pod koniec tego stulecia nastąpi ogólna globalna zbieżność średniej długości życia. Wzrostowi wieku chronologicznego na ogół towarzyszy kilka czynników, które pogarszają jakość zdrowia w ostatnich latach życia. Starsze populacje wykazują większe ryzyko i częstość występowania chorób związanych z wiekiem, takich jak nowotwory, zapalenie stawów, choroby serca i zaburzenia neurodegeneracyjne (Finsch, 2010). W związku z tym dobrze wiadomo, że funkcje poznawcze ulegają pogorszeniu podczas starzenia się, ponieważ około 40% osób w wieku 65 lat i starszych cierpi na jakąś formę utraty pamięci (Brayne i in., 1995; Aigbogun i in., 2017; Brito i in., 2020; Karaca i in., 2021). Ogólnie przyjmuje się, że najważniejszym czynnikiem ryzyka

wystąpienia demencji, w tym AD (ang. Alzheimer's Disease), jest starzenie się. W związku z tym nie zrozumiemy przyczyn choroby Alzheimera i prawdopodobnie nie powstanie w pełni skuteczna terapia, jeśli nie zrozumiemy procesów starzenia na poziomie organizmu, organów i komórek. Ta choroba neurodegeneracyjna wiąże się z poważnymi uszkodzeniami mózgu, obejmującymi utratę neuronów w dotkniętych obszarach oraz uszkodzeniem synaps.

W kilku badaniach wykazano, że u około 16% osób powyżej 70 roku życia występuje łagodna niewydolność poznawcza (mild cognitive impairment – MCI), podczas gdy u około 14% osób w tej samej grupie wiekowej występuje demencja (Petersen 2011; Morley, 2014; Hugo i Ganguli, 2014). Ponadto szacuje się, że około u 15–20% pacjentów z MCI może ostatecznie rozwinąć się demencja starcza (Casagrande i in., 2022). W przypadku choroby Alzheimera transgeniczne organizmy modelowe umożliwiły zdobycie cennych informacji odnośnie patogenezy oraz współistniejących zaburzeń behawioralnych, poznawczych, w tym zmian anatomicznych i histopatologicznych w mózgu. Stosowane modele zwierzęce głównie opierają się na mutacjach w genach: *APP*, *MAPT*, *apoE*, genów białek tau oraz preseniliny. W zależności od zastosowanego modelu możliwe jest uzyskanie specyficznego obrazu choroby, przebiegającego z pojawieniem się płytek amyloidowych, złogów białka tau czy atrofią hipokampa (Dawson i in., 2018).

Możliwość osiągnięcia wiecznej młodości fascynuje ludzkość od niepamiętnych czasów, czego dowodem może być powstała już w XIII w. p.n.e. epopeja o sumeryjskim władcy Gilgameszu i jego próbach znalezienia tajemnicy nieśmiertelności. Proces starzenia zajmuje także współczesnych badaczy, którzy próbują znaleźć sposoby, abyśmy mogli cieszyć się zdrowym i długim życiem bez obawy o utratę sprawności intelektualnej i fizycznej. Jeszcze w latach 50. XX w. starzenie było określane mianem „nierozwiązanego problemu w biologii” (Medawar, 1952). Ostatnie lata dostarczyły jednak ogromnej ilości danych, dzięki którym zaczęto, przynajmniej częściowo, rozumieć już przyczyny starzenia, ale pytaniem wciąż pozostaje, czy możemy je zatrzymać lub spowolnić. Natura zdaje się nam mówić, że tak. Wiele zwierząt, w tym także gryzonie, cechuje tzw. „zaniedbywalne starzenie”, co oznacza, że nie starzeją się one w ogóle (Finch, 1994). Natura sama więc opracowała mechanizmy umożliwiające długowieczność. Wyzwaniem dla nauki pozostaje je zidentyfikować i opracować metody umożliwiające osiągnięcie tego samego efektu u człowieka. I choć jeszcze kilka lat temu wydawało się to fikcją, to tego typu badania już trwają, chociażby kompleksowy projekt SENS (ang. strategies for engineered negligible senescence).

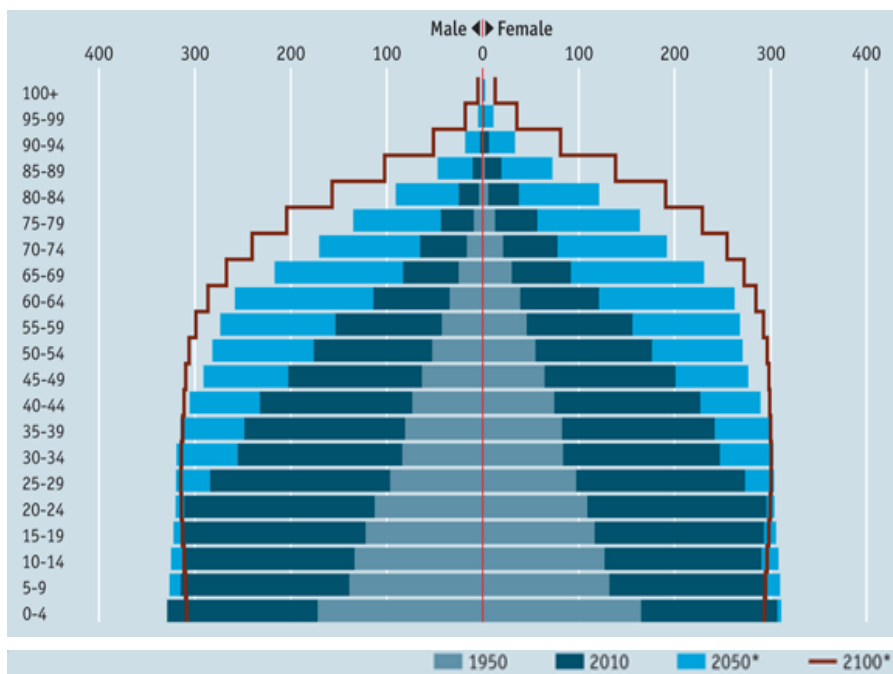
Starzenie definiowane jest jako postępujące upośledzenie funkcji życiowych oraz utrata zdolności adaptacji do zachodzących zmian wraz ze zwiększającym się prawdopodobieństwem zgonu (Kirkwood, 1996). W wieku średnim zmiany te są dość

subtelne, jednak pod koniec życia gwałtownie przyspieszają i uwidaczniają się szczególnie w chwilach stresowych dla organizmu (Sahin i DePinho, 2010). Biorąc pod uwagę postępujące zaburzenie homeostazy towarzyszące starzeniu, śmierć wydaje się być jego nieuniknioną konsekwencją. Starzenie jest też głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych i chorób neurodegeneracyjnych określanych mianem „cichej epidemii” (Larson, 2001). Uważa się, że osoby po 80. roku życia są szczególnie narażone na chorobę Alzheimera, a najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia choroby Parkinsona (ang. Parkinson's disease – PD) dotyczy osób po 70. roku życia (Mattson i Magnus, 2006). Badania McNeal i in. (2001) jednoznacznie pokazują, jak bardzo wzrasta szansa na wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych i AD (ang. Alzheimer's Disease) wraz z wiekiem. Badania te przeprowadzono na 100 osobach powyżej 85. roku życia wybranych ze względu na bardzo dobry stan zdrowia i brak predyspozycji do chorób neurodegeneracyjnych. Pomimo to, po około 5 latach od rozpoczęcia badań 37% z nich doznało upośledzenia funkcji poznawczych, a u 23% rozwinęła się choroba Alzheimera. Co więcej, nawet jeżeli nie doświadczymy chorób neurodegeneracyjnych, liczba połączeń synaptycznych spada wraz z wiekiem do tego stopnia, że po ukończeniu umownego wieku 125 lat plasuje się na poziomie odpowiadającym chorobie Alzheimera (Terry i Katzman, 2001). Osiągnięcie takiego wieku wydaje się być mało realne. Jednak jak opisano szerzej poniżej, długość życia ludzi zdecydowanie wydłużyła się na przestrzeni ostatnich lat, i o ile problem ten może nie dotyczyć nas samych, o tyle naszych dzieci czy wnuki – już tak. Nie każdy jednak 60- czy 70-latek cierpi na demencję starczą, co oznacza, że muszą istnieć czynniki neuroprotektcyjne, które przynajmniej częściowo chronią mózg przed skutkami starzenia.

2. Biodemografia

W ciągu ostatnich kilkunastu lat odnotowano nie tylko wyraźny spadek śmiertelności ludzi, ale również wzrost średniej długości życia, a nawet wzrost maksymalnej długości życia wśród populacji krajów rozwiniętych. Przyczyniło się to do wzrostu liczebności osób starszych i nic nie wskazuje na to, aby tendencja ta miała ulec zmianie. Oznacza to, że coraz więcej osób będzie cierpiało na dolegliwości związane z podeszłym wiekiem i być może z neurodegeneracją. Fakt ten może dotknąć całe społeczeństwo, ponieważ opieka medyczna osób z AD (ang. Alzheimer's Disease), PD (ang. Parkinson's disease) lub wylewem jest droższa niż łączna opieka nad pacjentami onkologicznymi i kardiologicznymi, i w samych Stanach Zjednoczonych wyniosła 24 miliardy dolarów w 2010 roku (Mattson i in., 2002; Sahin i DePinho, 2010).

Biodemografowie szacują, że większość dzieci urodzonych po 2000 roku dożyje 100 lat (Vaupel, 2010). Jeszcze w 1840 roku średnia długość życia wynosiła 45 lat, podczas gdy w dzisiejszych czasach kobiety żyjące w Japonii dożywają średnio nawet ponad 87. roku życia (www.japantimes.co.jp/news/2025). Do dnia dzisiejszego najdłużej żyjącą osobą była Francuzka Jeanne Calment, która żyła ponad 122 lata. Jak widać, długość życia zwiększyła się prawie dwukrotnie na przestrzeni ostatnich 200 lat. Z dostępnych informacji wynika, że najwięcej osób w wieku stu lat żyje w Stanach Zjednoczonych – ponad 80,1 tys. (dane z 2024 r.) (Pew Research Center, 2024) oraz w Japonii – ponad 99,7 tys. (dane z 2024 r.) (Japan Data (2025)). W Polsce liczba ta szacuje się na poziomie 7,3 tysiąca i stale rośnie (GUS, 2024). Przybywa również osób, które przekroczyły 110 lat, tzw. „superstulatków”. Wiek ten osiąga 1/1000 stu-latków i obecnie na świecie żyje ich około 400. Oczekuje się, że liczebność grupy osób po 60. roku życia na świecie osiągnie 1,2 miliarda już w roku, a prawie 10% społeczeństwa stanowić będą osoby po 80 roku życia (Harper, 2014) (rys. 1).



Rys. 1. Zmiany w liczebności ludności świata w odniesieniu do wieku (za Harper, 2014). Populacja najstarszych znacznie wzrosła w ostatnich latach. Niestety, po 60. roku życia wzrasta również prawdopodobieństwo rozwoju AD (ang. Alzheimer's Disease) i PD (ang. Parkinson's disease). (www.economist.com/blogs/dailychart/2011/05/world_population)

Obserwowane wydłużanie życia wynika przede wszystkim z poprawy jakości opieki neonatalnej, odkryciu antybiotyków oraz szczepionek, a także rozwoju medycyny profilaktycznej oraz poprawie warunków życia. Wydłużeniu życia nie towarzyszy niestety zwiększona zdrowotność osób starszych. Przeszkodą w drodze do długowieczności mogą okazać się przewlekłe choroby cywilizacyjne, które dotyczą aż 80% osób po 65 roku życia (Omodei i Fontana, 2011). Na dzień dzisiejszy osiągnięcie nieśmiertelności nie wydaje się być realne, ale ciągły rozwój medycyny może przyczynić się do dalszego wzrostu długości życia. Wszystko to sprawia, że zrozumienie natury starzenia oraz opracowanie sposobów zapobiegania towarzyszącym mu dolegliwościom nigdy jeszcze nie było tak ważne.

3. Biologiczne teorie starzenia

Złożoność procesu starzenia przyczyniła się do sformułowania ogromnej liczby teorii próbujących odpowiedzieć na pytanie „dlaczego się starzejemy?”. Na podstawie zgromadzonej wiedzy nie wydaje się prawdopodobne, aby tylko jeden czynnik miał wpływ na tempo starzenia. Dlatego też współczesne teorie próbują tworzyć kompleksowy obraz całego procesu. Teorie te można podzielić na dwie grupy: teorie programowanej śmierci, które zakładają, że starzenie jest zaplanowane czasowo i regulowane przez geny, oraz teorie narastających uszkodzeń, które postulują, że rodzimym się bez limitu długowieczności, a śmierć jest wynikiem nagromadzenia uszkodzeń wywołanych przez czynniki zewnętrzne.

Dlaczego więc się starzejemy? Jak powiedział kiedyś wybitny rosyjski genetyk Dobzhansky „nic w biologii nie ma sensu jeśli jest rozpatrywane w oderwaniu od ewolucji”. Nie inaczej mogłoby być w przypadku starzenia. Z ewolucyjnego punktu widzenia podtrzymywanie przy życiu organizmu, który nie jest już w stanie wydać na świat potomstwa, jest nieopłacalne energetycznie. W myśl tej teorii długowieczność promowana jest wyłącznie ze względu na potrzeby reprodukcyjne. Weismann (1889) twierdził nawet, że starzenie jest skutkiem podziału organizmu na komórki rozrodcze (germen, plazma płciowa) oraz komórki ciała (soma). Komórki ciała ulegają specjalizacji, a ponieważ nie są odpowiedzialne za rozmnażanie, nie ma konieczności „utrzymywania ich przy życiu”. Starzenie jest więc zjawiskiem korzystnym, ponieważ eliminuje osobniki słabsze, które mogłyby konkurować z młodymi o pokarm i przestrzeń (Skulachev, 1997). Starzenie, a co za tym idzie śmierć organizmu, miałyby być wynikiem uruchomienia programu samobójczej śmierci. I rzeczywiście istnieją gatunki, których życie wyraźnie się skraca w wyniku reprodukcji lub też od razu po rozmnożeniu umierają, jak np. łosoś szlachetny. Ciekawym przykładem jest także

populacja mrówek, gdzie królowa chroniona przez inne osobniki składa dziennie kilkakaset sztuk jaj i żyje ponad 30 lat, podczas gdy zwykłe mrówki robotnice przeżywają z reguły kilka miesięcy (Keller i Genoud, 1997). Przeprowadzono nawet eksperyment, na nicieniu *Caenorhabditis elegans*, w którym wykazano, że pozbawienie go komórek rozrodczych wydłuża jego życie o 60% (Kenyon, 2010).

Teoria neuroendokrynną postuluje z kolei, że starzenie wynika z zaburzenia szlaków hormonalnych, szczególnie tych angażujących podwzgórze i hipokamp, prowadząc do utraty ich wrażliwości (Dilman, 1971; Bishop i in., 2010; Obradovic, 2025). Układ ten reguluje nasz zegar biologiczny wpływając na wzrost, rozwój, reprodukcję, a także utrzymywanie homeostazy w stale zmieniającym się środowisku. Z wiekiem obniża się poziom wielu hormonów, w tym hormonu wzrostu, testosteronu, estrogenu oraz dehydroepiandrosteronu. Kilka grup naukowców próbowało zastosować strategie hormonalne w celu wydłużenia życia, jednak rezultaty nie były zbyt efektywne, a ponadto bardzo często prowadziły do poważnych skutków ubocznych, m.in. nowotworów (Butler i in., 2002). Z drugiej strony glikokortykosteroidy wydzielane przez podwzgórze pod wpływem stresu mogą istotnie obniżyć efektywność neuronów i prowadzić do neurodegeneracji, szczególnie jeśli stres jest chroniczny (Bishop i in., 2010).

Teorią łączącą hipotezy zakładające programowane starzenie z tymi postulującymi o losowości starzenia wydaje się być teoria antagonistycznej plejotropii. Zakłada ona istnienie genów, a nawet całych programów genetycznych, które choć są niezbędne dla prawidłowego rozwoju w początkowych etapach życia, zaczynają mieć szkodliwy wpływ na organizm w okresie postreprodukcyjnym (Williams, 1957). Geny te będą więc faworyzowane przez dobór naturalny, a starzenie produktem ubocznym ewolucji. Podobnego zdania jest Blagosklonny (2013), który twierdzi, że starzenie to nic innego jak „bezużyteczna i niezamierzona kontynuacja” programów rozwoju. Prowadzi to do hiperfunkcji, utraty homeostazy i ostatecznie śmierci.

Przeciwnicy teorii programowanego starzenia uznają, że starzenie ma swoje początki „w stopniowym nagromadzeniu się ogromnej liczby drobnych usterek” (Kirkwood, 2005). Kirkwood stworzył tzw. teorię ciała jednorazowego użytku, która zakłada, że uszkodzenia te mają swoje ewolucyjne uzasadnienie wynikające z limitu inwestycji w utrzymanie somy. Organizm posiada ograniczone zasoby energetyczne, dlatego im więcej energii wykorzysta np. na rozmnażanie, tym mniej zostanie jej na inne procesy potrzebne do utrzymania i naprawy somy. Hipotezę tę bardzo dobrze obrazuje doświadczenie przeprowadzone z udziałem oposów, w którym część zwierząt pozostawiono w ich naturalnym środowisku, a pozostałe zostały przesiedlone na wyspę, gdzie nie zagrażały im drapieżniki (Austad, 1993). Okazało się, że zwierzęta z drugiej grupy starzały się wolniej i żyły dłużej. Hipoteza ta pokrywa się poniekąd

z teorią zużycia, która zakłada, że tempo metabolizmu pozytywnie koreluje z tempem starzenia.

Hayflick (2007) definiuje z kolei starzenie jako „niemożliwy do zatrzymania wzrost entropii”. Entropia jest miarą stopnia nieuporządkowania układu, a więc jej wzrost prowadzi do utraty wierności replikacyjnej. Stochastyczne zmiany akumulują się z czasem, dlatego okres rozwoju może jeszcze podlegać kontroli genetycznej, natomiast późniejszym latom towarzyszy coraz większa dysfunkcja układów. Deformacje pojawiają się na każdym etapie organizacji organizmu, a obecność jednej sprzyja powstaniu następnych. Do teorii, że starzenie jest napędzane przez defekty genetyczne, bardzo dobrze wpasowuje się zespół Wernera – choroba charakteryzująca się przedwczesnym starzeniem spowodowanym mutacją w genie helikazy DNA. Opracowana natomiast przez Leonarda Hayflicka w 1965 r. teoria ograniczonej liczby podziałów komórek zakłada, że wraz z wiekiem spada aktywność telomerazy, głównego enzymu odpowiadającego za powielanie chromosomów oraz skracanie telomerów (Hayflick, 1965).

Z kolei teoria mitochondrialna starzenia się (ang. Mitochondrial free radical theory of aging – MFRTA) zakłada, że nagromadzenie uszkodzeń w mitochondriach i ich DNA (mtDNA) jest kluczową przyczyną procesu starzenia. Z wiekiem spada liczba i aktywność mitochondriów, co prowadzi do mniejszej produkcji energii (ang. adenosine triphosphate – ATP) i śmierci komórek. Uszkodzenia te są spowodowane głównie wolnymi rodnikami (ang. Reactive Oxygen Species – ROS), które powstają podczas metabolizmu tlenowego, uszkadzając mtDNA. Kumulacja tych mutacji prowadzi do dysfunkcji komórek i przyspiesza starzenie organizmu (Seinz i in., 2010).

Teorię błonową starzenia się wysnuto na podstawie obserwacji zmian fizjologicznych zachodzących w naszym organizmie z biegiem lat, polegających m.in. na obniżeniu zawartości wody i tłuszczu w komórkach (Das, 2021). Wpływa to na pogarszanie się pełnionych przez nie funkcji, głównie dotyczących transportu szeregu substancji. W ten sposób dochodzi do gromadzenia się w komórce toksyn. Jedną z nich jest lipofuscyna, której z biegiem lat jest coraz więcej w mózgu, sercu i w skórze. Dowiedziono między innymi, że pacjenci z chorobą Alzheimera mają znacznie wyższe poziomy lipofuscyny w porównaniu z ludźmi zdrowymi.

Postrzeganie starzenia jako wyniku mutacji jest również zgodne z koncepcją prezentowaną przez Martins (2011). Jednak w tym kontekście organizmy starzeją się przez mutacje, które pojawiły się w toku ewolucji w celu przystosowania się do nowych warunków. Tak więc „starzejemy się, ponieważ świat się zmienia”.

4. Komórkowe markery starzenia

Niezależnie od tego, czy starzenie jest zaprogramowane, czy też stochastyczne, w naszych komórkach i tkankach zachodzi kilka charakterystycznych zmian, także w obrębie samych neuronów. W 1965 roku Hayflick zauważył, że komórki mogą dzielić się tylko określoną liczbę razy, po czym następuje zatrzymanie podziałów mitotycznych i nagromadzenie starych, nieprawidłowych komórek. Starzenie więc przypisywano utracie zdolności komórek do dalszej replikacji. Odkryto, że może mieć to związek z obserwowanym z każdym następnym podziałem skracaniem się telomerów, nukleoprotein chroniących końce chromosomów. Niektóre komórki, w tym komórki macierzyste, rozrodcze oraz nowotworowe wykazują aktywność telomerazy (enzymu, który wydłuża skrócone telomery), dzięki czemu długość telomerów utrzymywana jest na stałym poziomie. Być może starzenie wynikające z braku telomerazy w komórkach somatycznych jest więc ceną, jaką płacimy za ochronę przed niekontrolowanymi podziałami obserwowanymi w przypadku nowotworu (Campisi, 2005). Atzmon i in. (2010) porównali długość telomerów wśród stulatków i rzeczywiście osoby z dłuższymi telomerami cieszyły się lepszym zdrowiem. Dla kontrastu, osoby ze zmutowanymi genami kodującymi telomerazę charakteryzują się wieloma fenotypami przedwczesnego starzenia (Calado i Young, 2009). Ponadto istnieją także dowody, że aktywacja telomerazy w wielu tkankach mogłaby odwrócić skutki starzenia, a w przypadku neuronów zwiększyć ich odporność na degenerację (Jaskelioff i in., 2011; Zhu i in., 2000). Genotoksyczność i uszkodzenie systemów naprawczych DNA leży u podstaw wielu chorób cechujących się przyspieszonym starzeniem. Ważnym aspektem okazuje się być aktywacja tzw. „strażnika” genomu – białka supresorowego p53, które koordynuje procesy wzrostu, naprawy i apoptozy komórek, również w odpowiedzi na dysfunkcję telomerów. Co więcej, delecja genu p53 u myszy z bardzo krótkimi telomerami znacząco ograniczyła apoptozę, wspomagając jednocześnie proliferację komórek, co jednak wiązało się niestety z częstszymi przypadkami nowotworzenia (Sahin i DePihno, 2010).

Starzenie komórkowe zostało zaobserwowane i opisane po raz pierwszy w latach 60. XX wieku przez Leonarda Hayflicka, który prowadził badania na fibroblastach wyizolowanych z tkanki człowieka i hodowanych *in vitro*. W toku przeprowadzonych doświadczeń wykazał, że fibroblasty wyizolowane z płodu proliferowały w hodowli dłużej niż pochodzące od osoby dorosłej. Zaobserwowany fenomen nazwał starzeniem komórkowym (Mosieniak i in., 2023). Na przełomie ostatnich lat techniki hodowli komórkowych 3D stały się kluczowymi narzędziami w modelowaniu fenotypów starzenia się mózgu, oferując bardziej istotne fizjologicznie środowiska, odzwierciedlające rzeczywistość niż tradycyjne, dwuwymiarowe hodowle. Modele

3D, takie jak mikroprzepływy, sferoidy i organoidy, dokładnie naśladują organizację przestrzenną i mikrośrodowisko człowieka, umożliwiając wzrost różnych komórek i neuronów (Tamada i Muguruma, 2024). Aby scharakteryzować zaburzenia degeneracyjne mózgu związane z wiekiem, modele 3D wykorzystano do zbadania funkcji synaptycznych, połączeń neuronowych i interakcji między różnymi typami komórek (Pai i in., 2025).

Starzeniu towarzyszy także wzmożona produkcja reaktywnych form tlenu (ang. Reactive Oxygen Species – ROS). Związek pomiędzy starzeniem a stresem oksydacyjnym, często określany mianem „wolnorodnikowej teorii starzenia”, został odkryty już w 1956 r. przez Harmana (Harman, 1957). Hipoteza ta opiera się na kilku głównych obserwacjach skorelowanych z wiekiem: zwiększonej produkcji ROS na skutek upośledzenia funkcji mitochondriów, osłabionej aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz akumulacji mutacji mtDNA (Bratic i Larsson, 2013). Mechanizm ten działa na zasadzie błędnego koła, gdyż uszkodzony transport elektronów powoduje wzmożoną produkcję ROS, które następnie nasilają mutacje mtDNA. Spadek wydajności mitochondriów może być związany z obniżoną aktywnością białek regulatorowych takich jak PGC-1 (z ang. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1), które odpowiadają za transkrypcję genów mitochondrialnych (Finley i Haigis, 2009). Następstwem zmian zachodzących w obrębie tych organelli mogą być tzw. choroby mitochondrialne, do których zalicza się choroby neurodegeneracyjne (Greaves i in., 2012). Badania wykazały, że u osób starszych w substancji czarnej zmutowane mtDNA może stanowić nawet 45% całego mtDNA (Kraytsberg i in., 2006). Proporcja ta jest jeszcze wyższa u osób chorych na chorobę Parkinsona (Bender i in., 2006). Co więcej, mitochondria mogą pośredniczyć także w procesach różnicowania neuronów, uwalniania neurotransmiterów oraz przebudowie dendrytów, a tym samym być ważnym elementem regulacji neuroplastyczności (Cheng i in., 2010). Szereg danych potwierdza również, że ROS mogą uszkadzać telomery, zmniejszając ich powinowactwo do telomerazy (Cui i in., 2012). Mózg i system nerwowy są szczególnie wrażliwe na działanie ROS, przede wszystkim ze względu na wysokie stężenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, które z łatwością ulegają peroksydacji oraz przejawiają stosunkowo niską aktywność systemów antyoksydacyjnych (Floyd, 1999). Mózg zużywa bardzo duże ilości tlenu, bo aż 20% całkowitego tlenu potrzebnego człowiekowi. To ogromne zapotrzebowanie na energię wynika z konieczności zachowania odpowiednich gradientów jonowych wzdłuż błony komórkowej w celach neurotransmisji (Gomez-Pinilla i Tyagi, 2013).

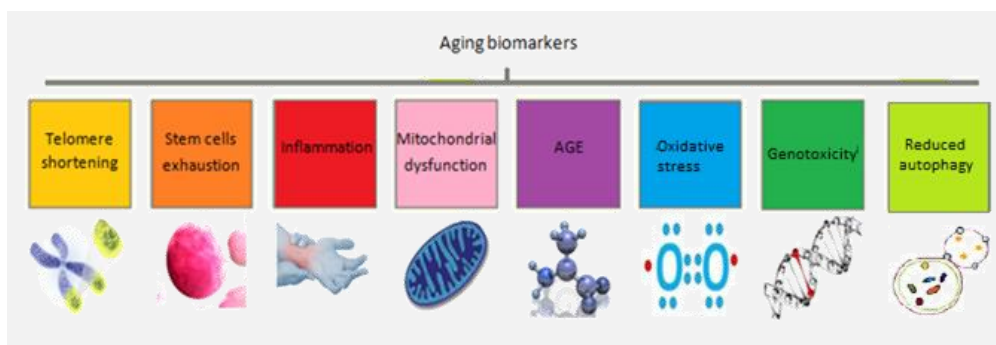
W obrębie kwasów nukleinowych ROS mogą uszkadzać pojedyncze zasady, a nawet doprowadzić do przerwania nici. W mózgach starszych myszy oraz ludzi wykazano zwiększony poziom 8-OHdG, rodnika hydroksylowego uszkodzonych nukleotydów guaniny, zarówno w DNA jądrowym, jak i mtDNA (Hamilton i in., 2001).

W przypadku białek utlenieniu ulegają grupy funkcyjne łańcuchów bocznych, co może prowadzić do fragmentacji bądź też agregacji cząstek, a co za tym idzie do ich nieprawidłowego funkcjonowania. W korze mózgowej również dochodzi do wzrostu liczby grup karbonylowych białek (Smith i in., 1991; Cakatay i in., 2001). Pod wpływem ROS dochodzi również do peroksydacji lipidów, co w efekcie prowadzi do zmian w płynności i przepuszczalności błon biologicznych. Dei i in. (2002) zauważyli zwiększoną ilość dialdehydu malonowego i 4-hydrokso-2-nonenalu (HNE) u osób starszych w cytoplazmie neuronów i astrocytów, a w płynie mózgowo-rdzeniowym osób z AD poziom izoprostanów może być nawet wyższy (Roberts i in., 1998). Co więcej, w doświadczeniu Uryu i in. (2002) przeprowadzonym na myszach transgenicznych zauważono, że synteza izoprostanów zachodzi dużo wcześniej niż powstanie blaszek amyloidowych. Zostało również udowodnione, że HNE może inaktywować enzymy, których dysfunkcje występują w patogenezie AD (Alzheimer's Disease) (Stranahan i Mattson, 2012).

Ostatnimi laty, kilku naukowców zaczęło poddawać teorię wolnorodnikową w wątpliwość i zmierzać w stronę tezy, że nagromadzenie szkodliwych związków w komórce prowadzi do jej śmierci wskutek zatrucia komórkowego. Wynika to z kilku faktów, m.in. braku efektu wydłużenia życia u zwierząt z nadekspresją genów obrony antyoksydacyjnej (Doonan i in., 2008; Perez i in., 2009; Zhang i in., 2009). Co więcej, badania kliniczne z udziałem ludzi pokazują, że suplementacja antyoksydantami może wywoływać silne działania niepożądane, w tym nawet zwiększać ryzyko śmierci (Bjelakovic i in., 2007). Dlatego też niektórzy proponują, że stres oksydacyjny nie jest przyczyną, a wynikiem starzenia (Lapointe i Hekimi, 2010). Niemniej, przeciwdziałanie skutkom działania ROS powinno być jednym z celów terapii antystarzeniowej. Biorąc również pod uwagę rolę ROS jako cząsteczek sygnalizacyjnych regulujących cykl komórkowy czy apoptozę, większą uwagę powinno skupić się na usuwaniu wywołanych przez nie uszkodzeń niż ich samych (Hekimi i in., 2011; Verbon i in., 2012).

Kolejnym ważnym aspektem towarzyszącym starzeniu jest wzmożony stan zapalny. W wyniku występującego w organizmie stanu zapalnego układ immunologiczny jest stale pobudzany do produkcji czynników regulujących mechanizmy obronne, jakimi są przede wszystkim interleukina-6, czynnik martwicy nowotworu (ang. TNF – α – Tumor Necrosis Factor) czy białko C-reaktywne (ang. CRP – C reactive protein). Według teorii immunologicznej starzenie wynika z obniżonej zdolności układu odpornościowego do niszczenia obcych i nieprawidłowych antygenów, które wpływają na jego skuteczność w zwalczaniu infekcji. Teoria ta koncentruje się na zmianach zachodzących w układzie odpornościowym w miarę starzenia się oraz ich wpływie na zdolność organizmu do zwalczania infekcji i utrzymania zdrowia.

Kluczowym elementem immunologicznej teorii starzenia jest pojęcie immunosencji, czyli stopniowej degradacji funkcji układu odpornościowego wraz z wiekiem. W miarę starzenia się organizmu zachodzą różnego rodzaju zmiany w układzie odpornościowym, które wpływają na jego skuteczność w zwalczaniu infekcji. Zaliczamy do nich zmniejszoną produkcję limfocytów T i B, zmniejszenie różnorodności receptorów, zmniejszenie aktywności komórek NK (ang. Natural Killer) oraz zwiększenie aktywności zapalnej (Franck i in., 2025). Niektórzy uważają, że jest to wręcz najważniejszy biomarker starzenia i jego główna przyczyna. Franceschi i in. (2000) dla podkreślenia jego znaczenia wprowadzili termin „inflammaging”. Stan zapalny może przyczynić się również do przyspieszonego starzenia samych komórek nerwowych. Komórki zaczynają wydzielać między innymi cytokiny, które zaburzają funkcjonowanie neuronów i ich wrażliwość na czynniki troficzne. W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) komórki układu odpornościowego obecne są przede wszystkim w mikrogleju, który z czasem staje się nadwrażliwy na sygnały wysyłane obwodowo przez układ odpornościowy (Johnson, 2015). Zwiększoną aktywność i postępującą dystrofię mikrogleju zauważono w hipokampie szeregu starzejących się organizmów, co często skorelowane jest z deficytami pamięci (Barrientos i in., 2010; Choi i Won, 2011). Teoria ta bardzo dobrze wpisuje się we wspomnianą wcześniej koncepcję Błogosłonnego, gdyż kontrolowana reakcja zapalna u młodych osobników jest zjawiskiem korzystnym umożliwiającym zwalczenie infekcji, jednak wraz z upływem lat przyjmuje ona postać chroniczną, a nadmierne wydzielanie cytokin zapalnych może stać się przyczyną chorób takich jak choroba Alzheimera, choroba sercowo-naczyniowa czy nowotwory. Co więcej, mikroglej, który stanowi 12–15% wszystkich komórek mózgu, uczestniczy w neurorozwoju, regulując neurogenezę oraz plastyczność synaptyczną (Sierra i in., 2010; Tremblay i in., 2010). Badania opublikowane kilka lat temu w „Nature” integrują reakcje zapalne z hipotezą, jakoby starzenie całego organizmu miało być napędzane przez układ neuroendokrynnny i przedstawiają tę teorię w nieco innym świetle (Zhang i in., 2013). Do takich wniosków doprowadził fakt, że regulacja aktywności immunologicznej ścieżki IKK β /NF- κ B w podwzgórzu doprowadziła do modulacji długości życia myszy. Co więcej, aktywacja tej ścieżki, a tym samym uwolnienie cytokin prozapalnych, prowadziło do zmian w ekspresji genów neuroendokrynnnych, w tym redukcji wydzielania gonadoliberynu GnRH.



Rys. 2. Biomarkery starzenia się komórek (za: Baker i Sprott, 1988)

W trakcie starzenia dochodzi także do formacji tzw. zaawansowanych produktów glikacji (advanced glycation end products – AGEs). Związki te powstają w wyniku reakcji aminokwasów z cukrami i mogą sprzyjać wzmożonemu stresowi oksydacyjnemu oraz stanowi zapalnemu (Semba i in., 2010). AGE gromadzą się w wielu tkankach, w tym także mózgu. Yaffe i in. (2011) udowodnili, że zwiększony poziom AGE skorelowany jest z zaburzeniami funkcji poznawczych nie tylko u chorych na cukrzycę, ale również u zdrowych starszych osób. W przypadku choroby Alzheimera (AD) poziom ten jest jeszcze wyższy, a ich obecność często odnotowuje się w złogach amyloidu i splątkach neurofibrylarnych, co dodatkowo sprzyja obumieraniu neuronów (Srikanth i in., 2011). AGEs mogą być również przyczyną objawiającej się z wiekiem fragmentacji włókien kolagenowych w tętnicach, zwiększając ich przepuszczalność (Goldin i in., 2006). Towarzysząca starzeniu atrofia mózgu może dodatkowo sprzyjać redukcji ciśnienia perfuzji oraz ilości dostarczanych składników odżywczych. Innym przykładem związku powiązanym z procesami starzenia jest lipofuscyna powstała z reakcji produktów peroksydacji lipidów z białkami. Lipofuscyna, gromadząc się w lizosomach, prowadzi do ich dysfunkcji i uniemożliwia prawidłowy przebieg autofagii (Krohne i in., 2010).

Starzeniu towarzyszy również utrata zdolności do regeneracji i samoodnowy dorosłych komórek macierzystych. Przykładowo spadek zdolności do proliferacji hematopoetycznych komórek macierzystych jest po części także przyczyną spadku wydajności układu odpornościowego, gdzie zmniejsza się pula nowo powstałych limfocytów, makrofagów czy neutrofilów (Sahin i DePinho, 2010). Tego typu zmiany nie wydają się być jednak kluczowe dla postmitotycznych komórek, jakimi są neurony. Niemniej obserwuje się pewne zmiany w proliferacji neuronalnych komórek macierzystych (NSC). Ostatnio udowodniono także, że mutacje mtDNA mogą przyczyniać się do ich dysfunkcji (Ahlqvist i in., 2012).

Pomimo postępującej wiedzy na temat starzenia wciąż nie do końca wiadomo, w jaki sposób wszystkie te procesy działają, aby wspólnie przyspieszać bądź spowalniać starzenie. Sahin i in. (2011) na podstawie swojego doświadczenia z wykorzystaniem myszy o genotypie $Tert^{-/-}$ p(homozygota pozbawiona genów telomerazy odwrotnej transkryptazy) proponują model integrujący większość z opisanych powyżej markerów starzenia. Według badaczy to właśnie spadek aktywności białka PGC odpowiadającego za aktywność genów obrony antyoksydacyjnej w mitochondriach prowadzi do wzmożonej produkcji ROS. Z kolei ROS z łatwością niszczą fragmenty telomerów bogate w guaninę prowadząc do genotoksyczności, czego rezultatem jest aktywacja białka p53, które jeszcze bardziej upośledza PGC, itd. Mechanizm tych zmian różni się jednak zależności od typu tkanki i jest inny dla komórek szybko dzielących się oraz komórek we względnie spoczynkowym, jak np. neurony. Z tego też względu neurony i układ nerwowy wyróżnia także kilka cech niespotykanych u innych typów komórek.

4.1. Markery starzenia charakterystyczne dla mózgu

Poglądy na temat fizjologii starzenia się mózgu zmieniały się wraz z opracowywaniem nowszych i dokładniejszych metod badawczych, które pozwoliły na coraz bardziej precyzyjne śledzenie transformacji zachodzących w komórkach. Koniec wieku XVIII to przełom w rozwoju nauk ścisłych, szczególnie chemii i medycyny. Szwajcarski uczone Albert Haller stworzył nową naukę – fizjologię – i rozpoczął pierwsze badania doświadczalne w tym zakresie, a Jan Baptysta Morgagni napisał pierwszą pracę z zakresu anatomii patologicznej, w której jako pierwszy na świecie połączył zmiany anatomiczne spostrzegane na zwłokach z objawami chorobowymi za życia. Na przełomie XVIII i XIX w. francuski uczone Ksawery Bichat wprowadził pojęcie tkanki, zyskując tym samym tytuł twórcy histologii, choć do swoich badań nie używał wtedy jeszcze mikroskopu (Perdicoyianni-Paleologou H., 2024).

XIX wiek to rozkwit anatomii patologicznej, który umożliwił dalszy rozwój medycyny (Pearce, 2009). W tym okresie powstały pierwsze naukowe opracowania na temat zmian anatomicznych w starzeniu mózgu. W początkowym etapie badań zwrócono uwagę na zmiany miażdżycowe w naczyniach, zmianę wagi i wielkości oraz wypłaszczenie powierzchni mózgu. Jeden z polskich lekarzy pierwszej połowy XIX w., Antoni Eborowicz, określił początek wieku starczego dla kobiet na 45 lat, a dla mężczyzn na 50 lat, i podzielił go na trzy okresy: wiek podeszły (*ingravescent aetas*) do około 70–75 roku życia, w którym człowiek zachowuje nadal „przytomność umysłową i jako takie zdrowie” oraz wiek zezarzały, upadku bliski (*caducus*) do około 80–83 roku życia, gdy zdolności umysłowe tracą na sile i czynności fizjologiczne utrudniają się (Eborowicz, 1865). Na koniec wiek zgrzybiały, czyli sędziwy

(ultima senectus), dla którego charakterystyczne jest „zniszczenie stopniowe organów, ślepotą, słuch przytępiony, obojętność, rozsądek zboczony, głupowatość, stan do dzieciństwa podobny, aż na koniec ciało ludzkie na pół zniszczone, огоłocone w większej części z władz umysłowych, igraszka tysięcy kalectw, upada mniej więcej spokojnie, pod brzemieniem niezliczonych przyczyn skierowanych do jego zniszczenia”. Bardzo celnie zauważył, że trzy okresy starości nie są stałe dla wszystkich osobników. Niektórzy wchodzi w wiek zgrzybiały już po 60. rż., inni dopiero po 90. r.ż. (Eborowicz, 1865).

Niedługo przed publikacją Eborowicza, w 1842 roku, ukazała się przełomowa praca francuskiego neuroanatora i fizjologa Flourensa, inicjująca rozwój badań nad starzeniem mózgu (Flourens, 1842). Flourens prowadził doświadczenia na zwierzętach, w trakcie których wycinał im kawałki mózgu i obserwował reakcję organizmu. W ten sposób udowodnił, że mózg jest siedliskiem wyższych czynności nerwowych, co nie było jeszcze pewne na początku XIX wieku. Część naukowców wiązała te funkcje z sercem. Co więcej, udowodnił, że czynności te mają swoje siedlisko w półkulach mózgowych, a rdzeń przedłużony odpowiada za czynności życiowe organizmu. Uważał jednak, że półkule mózgowe działają jako całość i nie starał się wyróżnić w nich żadnych ośrodków (Pearce, 2009). Tę ostatnią teorię wydawały się potwierdzać badania anatomopatologiczne z tego okresu, wykonywane bez użycia mikroskopu, które opisywały mózg starczy jako twór o zmniejszonej objętości i konsystencji zbitą, jędrną, odwodnioną, koloru żółtego. Układ żylny był mocno rozwinięty, „ocięły krwią”, a w fałdach twardówki, która okazywała się zbyt obszerna w stosunku do powierzchni mózgu, znajdowano ogniska chrzęstnienia i kostnienia. Obraz nie wykazywał zwykle specyficznych zmian organicznych ograniczonych do jednego obszaru (Eborowicz, 1865). Eborowicz miał jednak inną wizjonerską teorię na temat procesów starzenia mózgu. Uważał, że zaburzeniom starczym władz umysłowych muszą odpowiadać ograniczone lokalne zmiany degeneracyjne w mózgu. Jeśli mózg jest siedliskiem władz umysłowych, a wraz z wiekiem niektóre z nich jak rozsądek nabierają mocy, a inne jak wrażenie i pojmowanie słabną, to znaczy, że muszą za nie odpowiadać zupełnie inne obszary półkul i starzeć się w różnym tempie. W udowodnieniu tego zjawiska z pomocą przyszła histopatologia.

W drugiej połowie XIX wieku badania nad starzeniem mózgu były ściśle powiązane z badaniami tzw. otępienia starczego, które mogło się pojawiać już po 60. roku życia. Starano się ustalić różnicę pomiędzy otępieniem „fizjologicznym”, czyli zmianami związanymi z wiekiem od patologicznego, czyli chorobowego. Powrócono wtedy do problemu granicy wiekowej dla starości i opóźnienia procesu starzenia. Pod koniec XIX wieku granicę starości przesunięto do 60 lat dla obu płci (Eborowicz, 1865).

Widoczne w przypadkach otępienia starczego, niezależnie od wieku pacjenta zmiany miażdżycowe w tętnicach mózgowych, doprowadziły większość autorów do wniosku, że przyczyna otępienia leży w tych zmianach. W 1894 r. Binswanger i Alzheimer opisali choroby umysłowe na tle miażdżycy (Alzheimer, 1894; Binswanger, 1894), których objawy często były nie do odróżnienia od otępienia starczego. Pierwszy podział otępień starczych podał Cramer (1904). Podzielił je na 3 grupy ze względu na wynik badania anatomopatologicznego. Pierwsza grupa to przypadki, gdzie charakterystyczny dla starców zanik mózgu rozpoczyna się w młodszym wieku. Do drugiej należą przypadki, gdzie na pierwszy plan wysuwają się zmiany zapalne. Trzecia to miażdżycza naczyń. Sprawę gmatwał fakt, iż najczęściej notowano przypadki mieszane. Potem Alzheimer opublikował swój podział oparty na badaniach histopatologicznych twierdząc, że są tylko dwie duże grupy chorych: bardzo daleko zaawansowane starcze zmiany wsteczne oraz gdy do zmian wstecznych dołączają się różnorakie zmiany spowodowane miażdżycą (Alzheimer, 1898a). Wyniki badań nie ułatwiały diagnozy, w związku z czym nie udało się ustalić jednoznacznego związku otępienia z „normalnym uwiązaniem starczym”. Za takim związkiem optowali Robertson (1900), Alzheimer (1898a) i Carrier (1902), opisując w swoich pracach bardzo daleko posunięte zmiany wsteczne w korze mózgowej. W opozycji pozostawali Verga (1895), Hansemann (1909), Siemerling (1909), Fischer (1907) i Siemerling (1909) uważając, że otępienie jest związane z dodatkowymi niezidentyfikowanymi zmianami patologicznymi kory. Pojawiło się nowe pytanie o ewentualną przyczynę tych zmian i o to, czy w ogóle istnieje coś takiego jak fizjologiczne otępienie, czyli „normalny uwiąz starczy”.

W 1913 roku ukazała się bardzo ciekawa oryginalna praca polskiego lekarza, Teofila Simchowicza (1913), która usystematyzowała całą ówczesną wiedzę na ten temat i pozwoliła wyjaśnić część problemów starzenia się mózgu. Simchowicz przebadał w tym celu 108 mózgów ludzkich (chorych i zdrowych umysłowo starców) oraz mózg 22-letniego konia i dwóch kilkunastoletnich psów. Najważniejsze wnioski wynikające z tej pracy to fakt, że nie można odróżnić mózgu normalnego 100-letniego starca od mózgu młodszego chorego z otępieniem starczym, albowiem w związku z wiekiem w całym CSN z dużą regularnością pojawiają się takie same zmiany degeneracyjne. Zmiany związane ze starzeniem fizjologicznym są jednak zdecydowanie mniej nasilone.

Starzenie fizjologiczne to przede wszystkim zmiany o typie zwyrodnienia tłuszczowego w komórkach zwojowych, z nieznacznym stwardnieniem. W procesach bardzo nasilonych zmian degeneracyjnych dochodzi do rozległego zaniku komórek i rozległych ubytków w całej warstwie korowej. Tkanka glejowa ulega zmianom postępowym i wstecznym. Do zmian typowych należy rozrost komórek i włókien glejowych (Simchowicz, 1911; Alzheimer, 1894; Simchowicz, 1913) we wszystkich

warstwach powierzchniowych, w korze mózdkowej i dookoła kanału środkowego, który występuje równolegle do zaniku kory mózgowej i zdaje się być od niego zależny (Simonowicz, 1913). Wraz z wiekiem w preparatach kory mózgowej i rdzenia pojawiają się liczne małe, ciemne, zagęszczone jądra glejowe oraz obfite skupienia ciał lipoidowych w płazmie komórek glejowych. Gromadzące się w gleju ziarna lipoidowe mają związek z degeneracją tkanki nerwowej. Większość autorów uważała, że nasila się zjawisko neurofagii (Weigrt, 1890; Pugnet, 1898; Nissi, 1899; Metchnikoff, 1901), choć część zaprzeczała istnieniu takiego zjawiska w ogóle (Cerletti, 1902). Badacze stwierdzili również charakterystyczne zmiany w naczyniach mózgowych, skurczenie i stłuszczenie komórek śródbłonkowych, zanik komórek mięśniowych i zwyrodnienie komórek błony zewnętrznej (Pugnet, 1898; Nissi, 1899; Metchnikoff, 1901). Proces zaniku patologicznego i fizjologicznego kory mózgowej najlepiej ilustrują blaszki starcze. Przy zaniku fizjologicznym ukazują się późno, około 80–90 roku życia i występują w większej liczbie około 100. roku życia. Przy procesach patologicznego otępienia starczego cały mózg jest nimi usiany. Otępienie starcze polega więc na przyspieszeniu i spotęgowaniu fizjologicznego procesu starzenia. W związku z tym „normalne” starzenie mózgu lub, jak też często określa się w literaturze „successful brain aging”, odnosi się do stanu bezchorobowego.

Co jest więc przyczyną szybszego lub piorunującego starzenia mózgu? Simchowicz podaje tutaj wrodzoną skłonność układu nerwowego, choroby ostre i przewlekłe oraz czynniki nieznane (Simchowicz, 1911). Pierwszą z udowodnionych przyczyn starzenia mózgu była miażdżycza, chociaż zwrócono uwagę na fakt, iż często zmiany miażdżycowe dają ubytki ogniskowe niecharakterystyczne dla zmian starczych i że zmiany starcze występują z różnym natężeniem w różnych częściach mózgu zupełnie niezależnie od wielkości i jakości unaczynienia tych obszarów. Po raz pierwszy zwrócono uwagę na fakt zajęcia w tych przypadkach rogu Ammona (hipokamp), płata czołowego, skroniowego i ciemieniowego, w których zmiany są daleko bardziej posunięte niż w płacie potylicznym. W związku z tymi badaniami powstały także pierwsze spostrzeżenia zwracające uwagę na wpływ intensywności procesów myślowych na szybkość starzenia mózgu. Ribbert (1908) przedstawił ciekawą hipotezę, że świeżość umysłowa niektórych starców może wynikać właśnie ze swoistego treningu myślowego: „(...) komórki mózgowe u tych osobników dokonywały intensywniejszej pracy i że w związku z tym było lepsze ukrwienie tych komórek, wydalenie zaś produktów przemiany materii łatwiejsze”.

Olbrzymi postęp w diagnostyce medycznej ostatnich lat pozwolił na lepsze poznanie zmian zachodzących w mózgu. Rozwój narzędzi do neuroobrazowania, takich jak różne sekwencje rezonansu magnetycznego oraz techniki analizy obrazów medycznych z wykorzystaniem atlasów, znacząco poszerzył nasze możliwości w badaniu mózgu poprzez dostarczenie precyzyjnych metod wizualizacji *in vivo* zarówno

struktury, jak i funkcji tego organu. Szczególnie w kontekście starzenia się mózgu zdolność do wielokrotnych pomiarów stwarza nadzieję na wykrycie delikatnych zmian morfologicznych przy użyciu obrazowania rezonansem magnetycznym, które jest najczęściej stosowaną techniką umożliwiającą wizualizację struktury mózgu w coraz wyższej rozdzielczości (Hiscox i in., 2021).

4.2. Anatomiczne markery starzenia się mózgu

Jeszcze w XX wieku sądzono, że starzenie mózgu związane jest przede wszystkim z utratą znacznej liczby neuronów, szczególnie w obrębie hipokampu (West i in., 1994). Dzięki rozwojowi nowych technik stereologicznych dziś już wiadomo, że w przypadku fizjologicznego starzenia nie dochodzi do obumierania neuronów lub jest też ono tak subtelne, że trudno tłumaczyć nim upośledzenie funkcji poznawczych w przypadku braku choroby (Rapp i Gallagher, 1996). Udowodniono, że fizjologiczne starzenie związane jest bardziej z utratą połączeń synaptycznych niż utratą samych komórek, a wcześniejsze wnioski przypisano błędom metodycznym. Ubytek neuronów odzwierciedla za to stany patologiczne w przebiegu chorób zwyrodnieniowych, takich jak AD (Alzheimer's Disease). Najnowsze badania potwierdzają jednak, że w fizjologicznym starzeniu dochodzi do skurczenia hipokampu i ogólnej atrofii mózgu, a także ekspansji płynu mózgowo-rdzeniowego, czemu przypisuje się pogorszenie funkcji poznawczych (Raz i in., 2010; Tamnes i in., 2013). Masa i objętość mózgu zmniejsza się średnio o 5% na dekadę począwszy od 40. roku życia, przy czym najbardziej wrażliwymi obszarami są istota szara kory przedczołowej i ciemieniowej oraz prążkowie, natomiast kora potyliczna pozostaje stosunkowo bez większych zmian (Shankar, 2010). Nie tylko te cechy wyróżniają poszczególne obszary mózgu, także utrata komórek jest miejscowo-specyficzna i odnotowuje się ją w śródmózgowiu, korze przedczołowej oraz przodomózgowiu, przy czym brak jej w hipokampie oraz korze mózgowej (Bloss i in., 2013; Mora, 2013). Dotyczy to również liczby rozgałęzień dendrytów, która maleje wraz z wiekiem w korze przedczołowej (Coskren i in., 2015), ale za to w zakręcie przyhipokampowym wzrasta u starszych osobników (Burke i Barnes, 2006). Do dziś nieznane pozostają molekularne podstawy tłumaczące, dlaczego niektóre rejony mózgu są bardziej podatne na zmiany od innych.

Początkowo uważano również, że zwierzęta rodzą się już z potrzebną liczbą neuronów, która nie ulega zmianie w ciągu życia. Teoria ta została dopiero obalona pod koniec XX wieku, kiedy to udało się zidentyfikować nowo powstające neurony w szurzym hipokampie, a następnie także u ludzi (Asha Devi, 2009; Eriksson i in., 1998). Nie zmienia to faktu, że z wiekiem spowolniony zostaje proces neurogenezy, wpływając tym samym na pogorszenie pamięci oraz zdolności do nauki (Amrein i in., 2011; Imayoshi i in., 2008). Neurogeneza w hipokampie dorosłych (adult hippocampal neurogenesis – AHN) jest powiązana także z odpowiedzią na leczenie, zdolnością

do separacji wzorów, zachowaniem (szczególnie depresją) oraz naprawą tkanki nerwowej (Park i in., 2013). Główną siłą napędową osłabienia neurogenezy może być zmniejszenie puli neuronalnych komórek macierzystych (NSC) bądź też pogorszeniem ich zdolności do podziału (Encinas i Sierra, 2012). U 2-letnich myszy prawie dwukrotnie spada liczba neuronalnych komórek macierzystych (NSC) w porównaniu do młodych (Maslov i in., 2004). W dorosłym organizmie NSC zlokalizowane są w przestrzeni okołokomorowej oraz strefie podziarnistej zakrętu zębatego hipokampa (Sahin i DePinho, 2010).

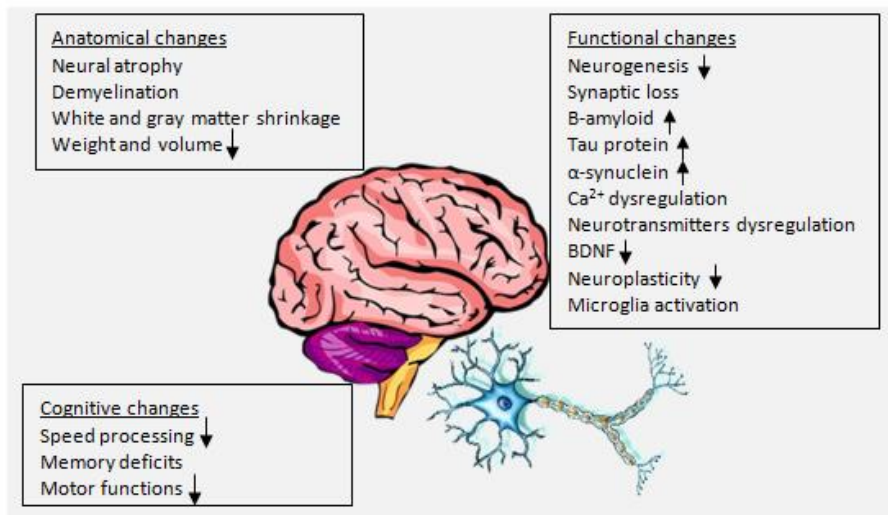
Do innych charakterystycznych zmian w obrębie mózgu można zaliczyć postępującą utratę gęstości istoty szarej i białej, słabszą mielinizację oraz rozrost gleju gwiaździstego (Glorioso i in., 2011; Sibille, 2013; Soares i in., 2014). Zanik istoty szarej odnotowuje się wcześniej, przy czym w przypadku istoty białej utrata ta następuje o wiele szybciej i gwałtowniej (Fjell i in., 2013; Tamnes i in., 2013). Zmniejszona objętość istoty szarej występuje także w przypadku chorób neurodegeneracyjnych, jednak tam wynika ona z utraty neuronów, a nie z utraty synaps i neuropilu (Ahlskog i in., 2011).

4.3. Zmiany funkcjonalne

W trakcie starzenia dochodzi także do zaniku synaps oraz połączeń synaptycznych. Bloss i in. (2013) odnotowali 50% spadek liczby małych synaps w korze przedczołowej starych szczurów, przy czym liczba dużych synaps nie uległa zmianie. W rejonach, w których spada liczba synaps, dochodzi do mechanizmu kompensacyjnego, polegającego na zwiększeniu rozmiaru pozostałych synaps (Shankar, 2010). Z kolei dane uzyskane w doświadczeniu przeprowadzonym na małpach sugerują, że u osobników starszych następuje spadek liczby kolbek synaptycznych z jednoczesnym dwukrotnym wzrostem liczby kolbek nietworzących żadnego połączenia z dendrytami (Hara i in., 2011). Konsekwencją degeneracji synaps są nieprawidłowości w przekazywaniu sygnałów, które są kluczowe dla plastyczności neuronalnej i przeżycia neuronów (Shankar, 2010). Może się ona jeszcze bardziej pogłębić w odpowiedzi na stres oksydacyjny oraz niski status energetyczny, a także w przebiegu trakcie chorób neurodegeneracyjnych.

Wraz z wiekiem dochodzi także do utraty neuroplastyczności, czyli adaptacyjnych zdolności mózgu do zmieniających się warunków. Zespół Blossa (2010) poddał działaniu stresu szczury w różnym wieku i okazało się, że u każdej z grup wiekowych stres indukował spadek długości i liczby rozgałęzień dendrytów, jednakże tylko u młodych osobników zmiany te były odwracalne po ustaniu bodźca. W innym doświadczeniu Bloss i in. (2011) skupili się na zbadaniu zmian w obrębie kolców dendrytycznych, które w innych badaniach uznano za główne miejsce plastyczności strukturalnej w dorosłym mózgu (Holtmaat i Svoboda, 2009). Bloss i in. porównali

zmiany strukturalne kolców w korze przedczołowej u szczurów młodych, tych w średnim wieku i starych poddanych stresowi. Okazało się, że jedynie w przypadku młodych osobników poddanych stresowi doszło do przebudowy i spadku liczby kolców dendrytycznych, natomiast kolce starych zwierząt nie wykazywały plastyczności.



Rys. 3. Cechy starzenia się mózgu (za: Gonzales i in., 2022)

Z upływem czasu dochodzi również do zaburzenia aktywności neuroprzekazników i czynników neurotroficznych odgrywających ważną rolę w kontroli przeżycia neuronów i ich plastyczności. W mózgu osób starszych aktywność enzymu uczestniczącego w biosyntezie kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) obniżona jest o około 50% (Loerch i in., 2008). Autorzy zauważyli również, że dochodzi do osłabienia inhibicji wydzielania GABA, co może wiązać się ze wzrostem egzocytotoksyczności, mechanizmu prowadzącego do neurodegeneracji. Spadek liczby receptorów GABA wykazano w korze przedczołowej starych szczurów, co było silnie związane z pogorszeniem pamięci zwierząt (Bañuelos i in., 2014). Także sygnalizacja neuronów dopaminergicznych ulega zmianie u starszych osobników, szczególnie receptorów typu D2, co wpływało bezpośrednio na osłabienie ich koncentracji (Tomasi i Volkow, 2012). U osób po 60. roku życia liczba neuronów dopaminergicznych w substancji czarnej i prążkowie może zmniejszyć się nawet o połowę (Anglade i in., 1997). Maleje również liczba neuronów cholinergicznych oraz uwalnianie acetylocholino (Müller i in., 1991). Zespół Segovia (1999) wykazał, że zmiana aktywności jednego neuroprzekaznika moduluje sygnalizację innych, przy czym odpowiedź ta różni się u młodych i starych osobników. Wzrost kwasu glutaminowego korelował ze

wzrostem uwalnianej dopaminy i GABA u młodych, natomiast u starszych osobników wywoływał odwrotny efekt.

U starzejących się zwierząt oraz osób z chorobami neurodegeneracyjnymi dochodzi także do spadku aktywności neurotrofiny BDNF. Spadek jej ekspresji koreluje z obniżoną przeżywalnością neuronów i plastycznością synaps, ponieważ uczestniczy on w aktywacji enzymów antyoksydacyjnych, białek antyapoptotycznych oraz kanałów wapnia (Mattson i in., 2002). BDNF promuje również różnicowanie NSC oraz sprzyja wzrostowi i przeżywalności nowo powstałych neuronów (Marosi i Mattson, 2014). Cheng i in. (2010) wykazali także, że BDNF może stymulować biogenezę mitochondrialną i dzięki temu promować tworzenie i przetrwanie nowych synaps. W ten sposób pełni on ważną rolę w procesach uczenia się i pamięci. Także inne czynniki neurotroficzne odgrywają ważną rolę w starzeniu. Podanie szczurom czynnika IGF1 bezpośrednio do mózgu poprawiło ich zdolności poznawcze, neurogenezę oraz gęstość naczyń (Sonntag i in., 2005), podobnie jak podanie GDNF (czynnik neurotroficzny pochodzący z linii komórek glejowych) starym małpom zwiększyło wydzielanie dopaminy i poprawiło ich czynności motoryczne (Grondin i in., 2003).

Kolejnym markerem starzenia mózgu jest gromadzenie się szkodliwych białek w komórkach. Neurony jako komórki postmitotyczne, nie dzielące się, są szczególnie narażone na ich akumulację. U młodych osób nieprawidłowo sfałdowane białka są od razu usuwane dzięki aktywności enzymów proteolitycznych. Niestety u osób starszych obserwuje się nagromadzenie uszkodzeń DNA, co prowadzi do produkcji zwiększonej liczby szkodliwych białek, które coraz trudniej usunąć. Dodatkowo, kiedy dojdzie do mutacji w obrębie DNA samych proteaz, komórce zaczyna brakować narzędzi do walki z tworzącymi się agregatami białek. Rzeczywiście, w mózgach starych szczurów odnotowuje się obniżoną aktywność proteasomu (Keller i in., 2000), a jego farmakologiczna inhibicja prowadzi do zmian obserwowanych w trakcie starzenia (Sullivan i in., 2004a). W trakcie starzenia oraz chorób neurodegeneracyjnych obserwuje się przede wszystkim akumulację β -amyloidu, białka tau oraz α -synukleiny. Białko tau u zdrowych organizmów uczestniczy w polimeryzacji mikrotubul odpowiedzialnych za utrzymanie prawidłowej struktury komórki, jednak w trakcie starzenia dochodzi do ich depolimeryzacji, a białko ulega akumulacji wewnątrz komórki (Trojanowski i Lee, 2002). Starzeniu towarzyszy również fosforylacja α -synukleiny i formowanie tak zwanych ciałek Lewy'go, które osłabiają transport aksonalny i sygnalizację synaptyczną (Saito i in., 2003).

Jony wapnia są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania komórek nerwowych, gdzie uczestniczą w regulacji uwalniania neurotransmiterów, indukcji potencjału neuronów oraz plastyczności synaptycznej (Cavazzini i in., 2005; Kumar i in., 2009). Ich znaczenie zostało podkreślone jeszcze w latach 80. XX w., kiedy to sformułowano teorię łączącą jony wapnia ze starzeniem mózgu i AD (Alzheimer's

Disease) (Kumar i in., 2009). W starzejących się neuronach obserwuje się obniżony przepływ jonów Ca^{2+} przez kanały zależne od potencjału, akumulację wapnia w organelach komórkowych, wydłużenie czasu trwania sygnału z udziałem Ca^{2+} , a także spadek funkcjonowania kanałów transportujących wapń (Toescu i Verkhratsky, 2004; Shankar 2010). Dysfunkcja receptorów kanałów NMDA (receptor jonotropowy), który przewodzi kationy wapnia (Ca^{2+}) często związana jest także z pogorszeniem pamięci i zdolności do nauki (Zhao i in., 2009). Zwiększone stężenie tych jonów we wnętrzu komórek, które w warunkach fizjologicznych jest nawet 10 000 razy niższe od tego w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, może prowadzić do degeneracji neurytów oraz śmierci neuronów (Mattson i Magnus, 2006; Kumar i in., 2009). Za utrzymanie prawidłowego stężenia NMDA odpowiadają po części mitochondria, dlatego też dysregulacja Ca^{2+} może być napędzana uszkodzeniami tych organelli (Toescu i Verkhratsky, 2004). Również w przypadku chorób neurodegeneracyjnych obserwuje się mutacje w genach odpowiedzialnych za utrzymywanie homeostazy wapniowej (Mattson i Magnus, 2006). Ponadto, zakręt zębaty, czyli obszar mózgu najmniej podatny na uszkodzenia, jest bogaty w kalbindynę, białko wiążące Ca^{2+} (Mattson i Magnus, 2006). Dla porównania cechy takie jak zasób słownictwa czy wiedza ogólna wykazują tendencję wzrostową wraz z wiekiem (Anstey i Low, 2004). Podsumowując, można stwierdzić, że starzeniu się towarzyszą strukturalne zmiany w mózgu, które uważa się za podłoże pogorszenia funkcji poznawczych i demencji. Jednak niewiele wiadomo na temat związku między starzeniem się, strukturalnym uszkodzeniem mózgu a zaburzeniami funkcjonalnej łączności mózgowej (Schulz i in., 2022).

5. Genetyka starzenia się mózgu

Sposób, w jaki nasz mózg przejdzie przez proces starzenia, zależy od wielu czynników, zarówno genetycznych, jak i środowiskowych. Dzięki badaniom molekularnym udało się zidentyfikować geny, które wspomagają mózg w procesie spowalniania starzenia oraz te, które proces wyraźnie przyspieszają. Mogłoby się wydawać, że starzenie związane jest ze zmianą ekspresji szeregu genów. Jak się jednak okazuje, na przestrzeni lat zmiana ulega ekspresja jedynie 5–10% całego genomu zwierzęcego (Sibille, 2013). Do genów o zwiększonej aktywności u starszych osobników można zaliczyć geny zaangażowane w intensyfikację procesu zapalnego w gleju oraz produkcję ROS w komórkach piramidalnych, natomiast geny o osłabionej ekspresji to m.in. te odpowiedzialne za gospodarkę wapniową, funkcje mitochondriów, uwalnianie neurotransmiterów oraz formowanie synaps. Okazuje się, że geny odpowiedzialne za opóźnienie starzenia są również odpowiedzialne za spowolnienie rozwoju chorób

wieku podeszłego, co implikuje stwierdzenie, że znalezienie przepisu na długowieczność będzie jednocześnie antidotum na wiele chorób. Co ciekawe, około 30% genów, których ekspresja ulega zmianie wraz z wiekiem, powiązane jest również z chorobami układu nerwowego, podczas gdy związek pomiędzy chorobami mózgu a genami nie-regulowanymi w trakcie starzenia wykazano tylko dla 4% genów (Sibille, 2013). Nie istnieją jednak geny odpowiedzialne wyłącznie za regulację długości życia. Ponadto, starzenie jest procesem niezwykle skomplikowanym i wielowymiarowym. Może się więc wydawać, że znalezienie klucza do „wiecznej młodości” jest wyzwaniem przekraczającym możliwości współczesnej nauki. Badania, w których udało się wydłużyć życie zwierząt, skupiały się jednakże zazwyczaj na regulacji ekspresji pojedynczych genów. Okazuje się, że organizm jest w stanie sam modyfikować całą resztę, co sugeruje, że posiadamy „ukryty potencjał długowieczności” (Kenyon, 2010).

Badania nad bliźniętami jednojajowymi wskazują, że długość życia jedynie w 20–30% zależy od czynników genetycznych (Hjelmborg i in., 2006). Z drugiej strony istnieją rodziny długowieczne, których członkowie cieszą się długim i zdrowym życiem przez kilka pokoleń. Wydaje się, że wpływ genów na długość życia wzrasta wraz z wiekiem osobnika (Murabito i in., 2012). Tak więc, do 60–70 roku życia nasze pomyślnie starzenie zależy przede wszystkim od stylu życia, natomiast to, czy dożyjemy szczęśliwie setnych urodzin, podlega już naszym predyspozycjom genetycznym.

Wstępnie podejrzewano, że osoby z długowiecznych rodzin charakteryzuje brak obecności alleli podatności na choroby. Badania z udziałem dzieci osób długowiecznych (już w wieku starszym) pokazują, że rzeczywiście cechują się one zmniejszoną częstością występowania nowotworów, cukrzycy, chorób serca i wylewu (Dutta i in., 2013). Także starzenie mózgu skorelowane jest z długowiecznością rodziców. Wyniki uzyskane przez Murabito i in. (2014) wskazują, że potomstwo takich osób charakteryzuje wolniejsza utrata funkcji wykonawczych, pamięci wzrokowej i spadku uwagi. Do podobnych wniosków doszli Cosentino i in. (2013), którzy zauważyli, że częstość występowania AD i zaburzeń funkcji poznawczych jest rzadsza wśród tego typu populacji. Z drugiej strony, badania Beekmana i in. (2010) pokazały, że osoby pochodzące z tego typu rodzin, jak i pozostałe długożyjące osoby nie różnią się rozkładem i częstością alleli warunkujących podatność na raka, chorobę wieńcową czy cukrzycę typu 2. Wzbudza to przypuszczenia, że inne loci, niekoniecznie związane z odpornością i/lub podatnością na choroby odpowiadają za długość naszego życia. Badania przeprowadzone zarówno na organizmach modelowych jak i ludziach pokazują, że udział w regulacji długości życia mają nie tylko pojedyncze geny, ale również całe ścieżki sygnalizacyjne. Co ciekawe, większość z nich to ścieżki odpowiedzi na

pokarm. Ich zdolność do modulacji długości życia może mieć swoje ewolucyjne początki w mechanizmach umożliwiających przetrwanie organizmu w niekorzystnych warunkach (Kenyon, 2010).

Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich kilku dekad zidentyfikowały kilkadziesiąt genów, które mogą modyfikować długość życia u organizmów modelowych, takich jak drożdże, robaki i muchy. Jednak pomimo tak ogromnej ilości badań nadal nie do końca rozumiemy, jak geny wpływające na długość życia wpływają na proces starzenia się organizmu. W jaki sposób modulacja genów wpływających na długość życia przyczynia się do procesu starzenia?

5.1. Szlak insulina/IGF1

Poszukiwania genów długowieczności rozpoczęły się od modelowego organizmu, nicienia *Caenorhabditis elegans*, gdzie udało się zidentyfikować pierwsze geny, których mutacja prowadziła nawet do dwukrotnego wydłużenia życia (Klass, 1983; Kenyon i in., 1993). Jak się później okazało, kodują one homologiczne białka do tych zaangażowanych u ssaków w ścieżkę insulina/insulinopodobny czynnik wzrostu I (IGF1). Wyniki te udało się powtórzyć także u innych organizmów, w tym drożdży, muszki owocowej i gryzoni, co świadczy o wysokiej ewolucyjnej konserwatywności tego szlaku i zrodziło nadzieję, że u ludzi będzie pełnić podobną rolę (Fontana i in., 2010). Interesujący jest fakt, że oprócz samego wydłużania życia mutacje tych genów przyczyniły się także do młodszego wyglądu zwierząt (Herndon i in., 2002). Oznacza to, że osiągnięcie długowieczności nie musi wiązać się z wydłużeniem chorowitego stanu wieku podeszłego, ale wręcz przeciwnie – prowadzi do prolongacji młodości. Ścieżka insulina/IGF1 zostaje aktywowana w odpowiedzi na hormon wzrostu (GH), a jej czynniki transkrypcyjne, w tym białka FOXO, oddziałują na szereg innych genów, w tym geny odpowiedzi na stres oksydacyjny, naprawy DNA, szlaku apoptozy oraz chaperony i wspólnie regulują długość życia. Niestety u ssaków ścieżka ta jest o wiele bardziej skomplikowana, a wyniki nie do końca jednoznaczne (Tran i in., 2002).

Ciekawych danych dostarczył zespół pod kierownictwem profesora Taguchi (2007), który zbadał wpływ zablokowania substratu dla receptora insuliny Irs2 na starzenie myszy. Okazało się, że myszy te żyły średnio o 18% dłużej, ale w przeciwieństwie do innych długożyjących mutantów charakteryzowały się nadwagą, hiperinsulinemią i nietolerancją glukozy. Pomimo to, myszy te były bardziej aktywne od kontrolnych i wykazywały mniejszy stres oksydacyjny w podwzgórzu Ta. Kilka lat wcześniej opublikowano także prace na temat wydłużania życia poprzez zablokowanie ścieżki insulina/IGF1 wyłącznie w neuronach u nicienia i muszki owocowej

(Libiana i in., 2003; Phillips i in., 2000). Także knock-out genu receptora IGF1 u myszy minimalizuje neurodegenerację, zaburzenia poznawcze oraz zapobiega przedwczesnej śmierci zwierząt z modelem AD (Alzheimer's Disease) (Freude i in., 2009).

Może więc zaskakiwać, że czynnikowi IGF1 przypisuje się także kilka pozytywnych funkcji w organizmie ssaków. IGF1 jest szeroko rozpowszechniony w ludzkim mózgu, a jego obniżona aktywność jest jednym z czynników ryzyka AD (Alzheimer's Disease) (Torres-Aleman, 2008). Wpływa on na szereg funkcji komórek nerwowych, regulując neurotransmisję, pobudzenie neuronów oraz neuroplastyczność (Piriz i in., 2011). Ponadto, IGF1 sprzyja formowaniu nowych neuronów, mielinizacji oraz angiogenezie w mózgu, a także zmniejsza stres oksydacyjny. Z drugiej strony myszy z niedoborem GH cechują się zmniejszoną częstością występowania zaburzeń funkcji poznawczych (Omodei i Fontana, 2011). Białka FOXO mogą regulować ekspresję genów odpowiedzialnych za detoksykację wewnątrzkomórkowych ROS, a co więcej myszy pozbawione FOXO wykazywały zmniejszoną neurogenezę (Paik i in., 2009). FOXO3 regulując ekspresję genów pozwala zachować neuronom stan spoczynkowy i zapobiega tym samym ich przedwczesnemu różnicowaniu (Renault i in., 2009).

Określenie roli powyższego szlaku w starzeniu człowieka nie jest już tak łatwe i jak na razie ogranicza się głównie do badania polimorfizmu pojedynczych nukleotydów. Okazuje się, że jeden z wariantów genu FOXO3 występuje u wielu długowiecznych populacji, w tym Japończyków, Włochów, Niemców czy Chińczyków (Willcox i in., 2008; Anselmi i in., 2009; Flachsbart i in., 2009; Li i in., 2009). Ponadto wariant FOXO3A był częstszy wśród stuletnich Niemców niż wśród 90-latków. Suh i in. (2008) badając populację Żydów Aszkenazyjskich zauważyli, że jeden z wariantów genu receptora IGF1R występuje częściej pośród stuletnich kobiet, co wiązało się również z obniżoną aktywnością tego szlaku. IGF1 ze względu na swój udział w proliferacji komórek i silne działanie antyapoptotyczne został niejednokrotnie powiązany z procesami nowotworzenia (Baserga i in., 2003). Dlatego też jedna z hipotez zakłada, że jego obniżone stężenie hamuje mitogenezę komórek i dlatego przyczynia się do obniżonej zachorowalności w wieku podeszłym (Barbieri i in., 2003). Interesujący jest fakt, że u młodych osobników IGF1 razem z GH pełnią pozytywną rolę w procesach rozwoju.

5.2. Szlak mTOR

Szlak mTOR (ang. mammalian target of rapamycin) jest kolejnym szlakiem związanym z odpowiedzią na pokarm odgrywającym ważną rolę w procesie starzenia. Kinaza mTOR jest ważnym sensorem dostępności aminokwasów w żywieniu, która w momencie ich wysokiego stężenia blokuje proces autofagii. Wykazano, że zwiększona autofagia w neuronach muszki wystarcza do wydłużenia jej życia, podczas gdy

redukcja autofagii przyczynia się do neurodegeneracji (Simonsen i in., 2008). Ma to prawdopodobnie związek z akumulacją szkodliwych białek, które przy braku procesów autofagii nie mogą zostać usunięte. Szereg badań pokazuje, że inhibicja szlaku mTOR prowadzi do wydłużenia życia i wzrostu odporności na stres u wielu zwierząt, w tym także ssaków (Selman i in., 2009; Sharp, 2011). Jej wysoka aktywność u osobników starszych skorelowana jest z występowaniem cukrzycy, chorób układu krążenia oraz chorób neurodegeneracyjnych. Z drugiej strony, dane z ostatnich lat pokazują, że mTOR może odpowiadać także za kilka korzystnych procesów zachodzących w mózgu. Kinaza ta może wpływać na plastyczność synaptyczną poprzez stymulację lokalnej syntezy białek w neuronach (Tang i in., 2002), a także promując wzrost neuronów i pośrednicząc w zjawiskach uczenia się i formowania pamięci (Jaworski i Sheng, 2006; Romine i in., 2015).

Białko o aktywności TOR zidentyfikowano w komórkach drożdży pod koniec XX w. w trakcie badań nad rapamycyną, antybiotykiem, który okazał się być jego silnym inhibitorem (Heitman i in., 1991). Kolejne lata pokazały, że organizmy wyższe, w tym ssaki również posiadają podobne białko (Harrison i in., 2009). Białko mTOR występujące u ssaków jest składnikiem dwóch odrębnych kompleksów enzymatycznych, mTORC1 i mTORC2, różniących się między sobą zarówno budową, jak i pełnioną funkcją w komórce. TORC1 odpowiada za autofagię, transkrypcję, translację, metabolizm energetyczny oraz wzrost komórek, natomiast główną funkcją TORC2 jest przebudowa cytoszkieletu (Fingar i Blenis, 2004; Garelick i Kennedy, 2010). Yang i in. (2014b) wykazali, że obniżona autofagia w hipokampie starych myszy skorelowana jest z postępującymi zaburzeniami poznawczymi. Komórki myszy cechujących się długowiecznością również wykazują zwiększoną autofagię i obniżoną aktywność mTOR (Wang i Miller, 2012). Ponadto, jak pokazują ostatnie badania, zmiany w ekspresji genów tego szlaku odnotowuje się wśród długożyjących ludzi (Harries i in., 2012; Passtoors i in., 2013). Szlak ten jest ściśle powiązany ze ścieżką IGF1/insulina, dlatego też istnieje możliwość, że obserwowany efekt wydłużenia życia poprzez modulację tej ścieżki jest przynajmniej częściowo regulowany przez mTOR (Sharp, 2011).

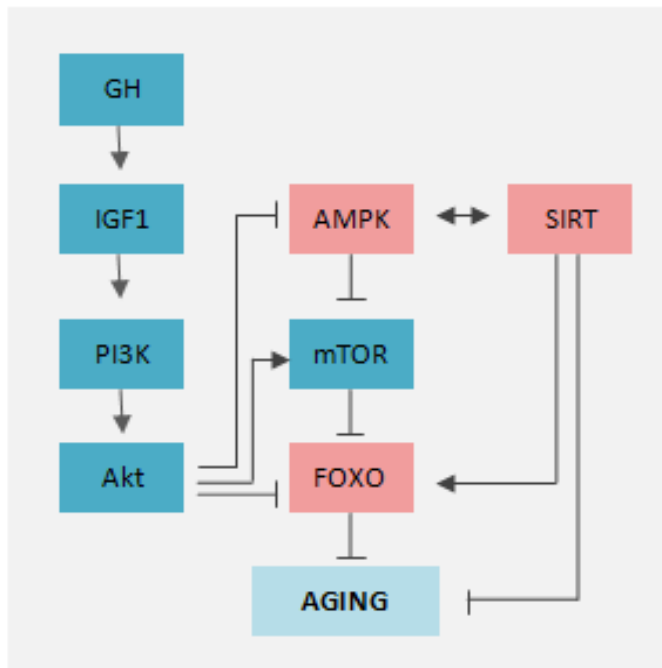
Jak wspomniano wcześniej, jedna z teorii starzenia zakłada, że jest ono wynikiem szkodliwej kontynuacji procesów zachodzących w trakcie rozwoju i to właśnie mTOR przypisuje się tu główną rolę (Blagosklonny, 2013). Ścieżka ta określana jest nawet mianem „molekularnego podwzgórza”, które integruje całą gamę sygnałów wysyłanych przez organizm (Blagosklonny, 2013). Wszystkie te dane podkreślają istotność roli szlaku mTOR w starzeniu, stawiając ją w centrum współczesnych poglądów biogerontologicznych (Pani, 2011).

5.3. Apolipoproteiny

Ostatnie lata pokazują, że geny kodujące apolipoproteiny, białka wiążące lipidy w cząsteczkach lipoprotein, odrywają bardzo ważną rolę w funkcjonowaniu oraz degeneracji mózgu. Jedną z ważniejszych z punktu widzenia starzenia się mózgu apolipoproteiną wydaje się być ApoD. Jej wysokie stężenie stwierdzono nie tylko w osoczu, ale również korze przedczołowej, substancji czarnej i hipokampie (Elliott i in., 2010). Badania pokazują, że w trakcie starzenia dochodzi do istotnych zmian jej ekspresji. Porównując poziom mRNA oraz białka okazuje się, że w mózgu starszych osób poziom ApoD może być nawet 8 razy wyższy w porównaniu do okresu poporodowego (Kim i in., 2009). Co więcej, gen kodujący ApoD wykazuje najwyższą nadekspresję pośród badanych genów zarówno w starzejącym się mózgu gryzoni jak i ludzi (de Magalhaes i in., 2009). Rodzi to pytanie, czy ApoD nie jest przypadkiem przyczyną starzenia, a nie jego konsekwencją (Dassati i in., 2014). Badania z indukowaną nadekspresją genu ApoD wydają się temu przeczyć, gdyż tego typu mutacje prowadziły do wydłużenia życia u muszki owocowej (Muffat i in., 2008). Zwierzęta te cechowały się ponadto obniżonym poziomem peroksydacji lipidów, co sugeruje, że efekt długowieczności osiągany jest na drodze wzrostu odporności na ROS. Potwierdzają to doświadczenia przeprowadzone na myszach, w których ekspozycja na stres oksydacyjny prowadzi do wzrostu ekspresji ApoD w mózgu, a knock-out genu ApoD sprzyja wzrostowi peroksydacji (Ganfornina i in., 2008). ApoD może także łagodzić procesy zapalne w mózgu, obniżając produkcję czynników prozapalnych oraz stabilizując układy dopaminergiczne (Do Carmo i in., 2008; Bajo-Graneras i in., 2011). Zmiana ekspresji ApoD skorelowana jest także z szeregiem chorób układu nerwowego (Dassati i in., 2014). Mikrokrwawienia mózgowe (MB) są związane z AD (Alzheimer's Disease) i zespołem Downa z AD (DSAD). Ostatnie wyniki badań Thorwalda i in. potwierdziły pogląd, że odkładanie się amyloidu jest powiązane z żelazem w MB, a potrojenie białka prekursorowego amyloidu (APP) zwiększa obciążenie żelazem i peroksydację lipidów (Thorwald i in., 2025). Wyższy poziom żelaza w MB może powodować peroksydację lipidów zależną od żelaza. Postawiono hipotezę, że odkładanie się amyloidu jest powiązane z żelazem w MB, a potrojenie białka prekursorowego amyloidu (APP) zwiększa obciążenie żelazem i peroksydację lipidów (Farrell i in., 2025).

Inna apolipoproteina, ApoE, podobnie jak gen FOXO3A, występuje o wiele częściej u długożyjących ludzi (Soerensen i in., 2012). W wielu badaniach nad częstością występowania poszczególnych alleli różnych genów wśród osób długo- i krótkożyjących polimorfizm genu ApoE jest właściwie jedynym locus w całym ludzkim genomie, dla którego stwierdzono istotne różnice (Deelen i in., 2013). Jeden z wariantów genu ApoE jest także ważnym czynnikiem ryzyka AD (Alzheimer's Disease) i zwiększonej agregacji β -amyloidu także u zdrowych osób (Morris i in., 2010).

Uczestniczy on jednak nie tylko w patogenezie, ale również w regulacji plastyczności synaptycznej oraz rozwoju synaps, a zmiany te mogą wynikać z redukcji metabolizmu glukozy w mózgu (Jagust i Landau, 2012).



Rys. 4. Szlaki transdukcji sygnału związane z pobieraniem pokarmu, regulujące długowieczność

5.4. Epigenetyka

Jak się okazuje, długość życia nie do końca jest zapisana w naszych genach i nie tylko mutacje w obrębie sekwencji DNA mogą wpływać na starzenie. Coraz większą rolę przypisuje się zmianom epigenetycznym obejmującym metylację DNA, posttranslacyjne modyfikacje histonów oraz microRNA, które wpływają na reorganizację DNA i chromatyny, a tym samym na ekspresję genów i prawdopodobieństwo wystąpienia chorób związanych ze starzeniem (Han i Brunet, 2012). W czasie rozwoju metylacja DNA jest zjawiskiem niezbędnym, uczestnicząc chociażby w imprintingu genomu, inaktywacji chromosomu X u kobiet oraz wyciszaniu elementów pasożytniczych i obcych (Wu i in., 2012). Dotychczas największą rolę w epigenetycznej regulacji starzenia przypisywano sirtuinom, jednak najnowsze doniesienia na temat udziału związków pośrednich cyklu Krebsa w modyfikacjach DNA i białek być może zmieni ów-

czesny pogląd na ten temat (Kurhaluk, 2024). Nowe koncepcje zakładają, że interwencje metaboliczne wyczerpują zasoby octanu i prawdopodobnie zmniejszają konwersję szczawiooctanu do asparaginianu, hamując w ten sposób szlak docelowy rapamycyny u ssaków (mTOR) i wzmacniając autofagię (Johnson i in., 2013).

Rozwój mózgu to proces trwający całe życie, obejmujący kilka krytycznych okresów przejściowych, podczas których zachodzą istotne zmiany poznawcze. Rozwój embrionalny, dojrzewanie i starzenie się embrionów to okresy przejściowe, które charakteryzują się nadwrażliwością na czynniki środowiskowe. Każda przemiana, zamiast być izolowanym epizodem, opiera się na poprzedniej i jest uwarunkowana kolejnymi zmianami zachodzącymi w poprzedzającej ją przemianie. Znaki epigenetyczne, takie jak metylacja DNA i modyfikacje histonów, dostarczają mechanizmów, poprzez które wczesne wydarzenia mogą wpływać na rozwój, funkcje poznawcze i stan zdrowia (Singh i Paramanik, 2025). Na przykład środowisko rodzicielskie, w którym żyją rodzice, wpływa na wzorce imprintingu w komórkach gamet, co ostatecznie wpływa na ekspresję genów u zarodka, co może prowadzić do nadwrażliwości na niedożywienie matki w czasie ciąży, zwiększając ryzyko upośledzenia funkcji poznawczych w późniejszym życiu (Peral-Sanchez i in., 2021). W ostatnich latach scharakteryzowano mechanizmy epigenetyczne regulujące uczenie się i pamięć. Obecnie powszechnie przyjmuje się, że metylacja DNA reguluje neuroplastyczność, uczenie się i pamięć, odgrywając podwójną rolę w formowaniu pamięci: będąc zarówno przejściowym modulatorem transkrypcji podczas uczenia się, jak i statycznym markerem zaangażowanym w zdalne podtrzymywanie pamięci (Bacon i Brinton, 2021).

Zmiany w modyfikacjach histonów i metylacji DNA to mechanizmy, poprzez które czynniki środowiskowe w okresie dojrzewania mogą uwrażliwiać mózg na określone objawy neurologiczne i fenotypy związane ze starzeniem się w późniejszym życiu. Każde zdarzenie nie jest izolowanym epizodem, lecz narasta na poprzednim i manifestuje fenotyp, który jest kulminacją złożonej serii zdarzeń, które rozpoczynają się w życiu płodowym i rozwijają się przez całe życie.

5.5. Sirtuiny

Obserwacje z ostatnich lat pokazują, że niedoceniane wcześniej sirtuiny są jednym z najważniejszych regulatorów zmian epigenetycznych. Sirtuiny wykazujące aktywność deacetylaz histonowych zależnych od NAD^+ i/lub ADP-rybozylotransferaz należą do rodziny białek wysoce konserwatywnych pośród *Prokaryota* i zwierząt (Guarente, 2011). Enzymy te posiadają zdolność usuwania grupy acetylowej z acetylowanej lizyny budującej histony, a także wielu innych niehistonowych białek (Dang, 2014). Do dziś u ssaków stwierdzono obecność siedmiu białek należących do rodziny sirtuin różniących się aktywnością i lokalizacją. SIRT6 i SIRT7 występują w jądrze komórkowym, SIRT3, SIRT4 oraz SIRT5 w mitochondriach, natomiast SIRT1

i SIRT2 zlokalizowane są zarówno w jądrze jak i cytoplazmie (Finkel i in., 2009). Pierwsze doniesienia na temat ich udziału w regulacji długości życia pochodzą z badań przeprowadzonych na drożdżach, gdzie wykazano, że delecja genu kodującego Sir2 (odpowiednika SIRT1 u ssaków) przyczynia się do skrócenia życia, natomiast jego nadekspresja sprzyjała długowieczności (Kaeberlein i in., 1999). Zainteresowanie sirtuinami wzrosło jeszcze bardziej, kiedy okazało się, że podobny efekt można uzyskać także u innych organizmów (Mostoslavsky i in., 2006; Kanfi i in., 2012; Frydzińska i in., 2019). Z drugiej strony, Burnett i in. (2011) donoszą, że aktywacja sirtuin nie przyczynia się do wydłużenia życia, co sprawia, że ich udział w regulacji długości życia nie jest tak oczywisty.

Badania na drożdżach pokazały, że antystarzeniowe działanie Sir2 polega na utrzymywaniu integralności genomu poprzez zapobieganie rekombinacji rRNA oraz udziale w procesach naprawczych DNA (Finkel i in., 2009; Huidobro i in., 2013; Li i in., 2019). Także u ssaków dezaktywacja sirtuin prowadzi do akumulacji mutacji genetycznych, w tym także w obrębie ludzkich telomerów (Mostoslavsky i in., 2006; Wang i in., 2008; Michishita i in., 2008). Brunet i in. (2004) wykazali, że SIRT1 zwiększa odpowiedź komórki na stres poprzez regulację czynnika FOXO3. W ten sposób, w warunkach np. stresu oksydacyjnego, deacetylowany FOXO3 może uchronić komórki przed apoptozą. SIRT3 również posiada zdolność tłumienia ROS poprzez deacetylację enzymów antyoksydacyjnych (Bell i Guarente, 2011). Regulacja śmierci komórki może odbywać się również na drodze interakcji sirtuin z innymi czynnikami, w tym białkami szoku cieplnego, p53 oraz Ku70 (Westerheide i in., 2009; Haigis i Sinclair, 2010; Nakagawa i Guarante, 2011). Ponadto sirtuiny mogą oddziaływać z białkami zaangażowanymi w metabolizm energetyczny (PGC-1 α , PPAR α), pełniąc ważną rolę w regulacji poziomu glukozy oraz biogenezy w zależności od dostępności składników odżywczych (Finkel i in., 2009; Cosentino i Mostoslavsky, 2013). SIRT1 i SIRT6 wyciszają reakcje zapalne organizmu uniemożliwiając transkrypcję cytokin zależną od NF- κ B (Guarente, 2011; Min i in., 2013; Shen i in., 2019). Co więcej, podejrzewa się, że odpowiedź układu immunologicznego jest regulowana w głównej mierze właśnie przez zmiany epigenetyczne. Ciekawym aspektem wydają się być również epigenetyczne zmiany w odpowiedzi na rytmy dobowe, co może wpływać na podwzgórzową regulację poboru pokarmu oraz metabolizm (Nakahata i in., 2008; Peek i in., 2013; Ziętara i in., 2023). Wydaje się, że sirtuiny jako enzymy zależne od NAD⁺ i zlokalizowane po części w mitochondriach mogą być także mostem łączącym starzenie z zaburzoną homeostazą energetyczną (Zhang i in., 2020).

W przypadku samego mózgu sirtuiny również pełnią wiele funkcji. Przykładowo, SIRT1 uczestniczy w różnicowaniu neuronów promując rozrost zarówno drzewa dendrycznego, jak i formację i wydłużanie aksonów (Codocedo i in., 2012; Li i in., 2013b; Yan i in., 2019). Sirtuiny posiadają zdolność inhibicji szlaku mTOR,

przez co mogą także wzmacniać autofagię i zapobiegać akumulacji toksycznych białek w komórkach nerwowych (Guo i in., 2011; Min i in., 2013; Liao i in., 2019). Co więcej, SIRT1 ma istotny wpływ na neuroplastyczność oraz formowanie pamięci (Michan i in., 2010; Gao i in., 2010). Działanie to może wynikać z aktywacji białka CREB oraz BDNF poprzez inhibicję microRNA. Myszy z knock-outem SIRT1 charakteryzują się zarówno morfologicznymi zmianami w obrębie neuronów, jak również zmienioną ekspresją genów w hipokampie ważnych dla prawidłowego funkcjonowania synaps. Aktywność SIRT1 reguluje również ekspansję neuronalnych komórek prekursorowych (Rafalski i in., 2013). Wyniki badań sprzed kilku lat pokazują, że SIRT6 także może pośredniczyć w funkcjonowaniu synaps i dojrzewaniu neuronów wpływając tym samym na przeżycie komórek nerwowych (Cardinale i in., 2014).

Zauważono, że w czasie starzenia dochodzi do spadku aktywności SIRT1 w hipokampie starzejących się szczurów (Quintas i in., 2012), co może przynajmniej częściowo tłumaczyć pogorszenie pamięci i zdolności do nauki (Michan i in., 2010). Fischer i in. (2007) pokazali, że podanie inhibitorów deacetylaz histonów transgenicznym myszom z objawami neurodegeneracji poprawia ich plastyczność mózgu, zdolność do nauki oraz pamięć długoterminową. Ponadto nadekspresja genu SIRT1 zapobiegła tworzeniu się złożeń β -amyloidu oraz białka tau u transgenicznych myszy (Donmez i in., 2010; Gay i in., 2020; Min i in., 2010). Udział sirtuin w zapobieganiu neurodegeneracji jest jednak o wiele szerszy (Min i in., 2013). Jeden z alleli genu SIRT1 związany jest także ze śmiertelnością u ludzi, co pokazali w badaniach Figarska i in. (2013). Zauważono, że pewien polimorfizm tego genu koreluje ze zwiększoną tolerancją glukozy, a także obniża ryzyko zgonu w wyniku otyłości. Zidentyfikowano także pewne SNP w obrębie genu SIRT3, które występowały częściej u długożyjących Włochów (Albani i in., 2014).

Inną sirtuiną mającą pozytywny efekt na długość życia jest SIRT6. Myszy z knock outem genu SIRT6 wykazywały cechy przedwczesnego starzenia i zmarły w 4. tygodniu życia (Mostoslavsky i in. 2006), natomiast nadekspresja tego genu prowadziła do wydłużenia życia (Kanfi i in., 2012). Polimorfizm SIRT5 także skorelowany jest ze starzeniem, a obniżona ekspresja jednego z wariantów jej genu skorelowana jest z przyspieszonym starzeniem w obrębie obręczy, za to w ciele migdałowatym już nie (Glorioso i in., 2011). Neuroprotektoryjne działanie przypisuje się również działaniu SIRT2 (Luthi-Carter i in., 2010; He i in., 2020). Z drugiej strony ostatnie badania pokazują, że poziom SIRT2 może wzrastać w starzejącym się mózgu i rdzeniu kręgowym, co prowadzi do wzmożonej deacetylacji mikrotubul (Maxwell i in., 2011).

5.6. Produkty pośrednie cyklu Krebsa

Ostatnie badania pokazują, że modyfikacje epigenetyczne mogą być także regulowane przez produkty pośrednie cyklu Krebsa. Dzieje się tak, ponieważ duża część enzymów zaangażowanych w demetylację DNA i histonów należy do rodziny dioksygenaz zależnych od α -ketoglutaranu (2-oksoglutaranu, w skrócie 2-OGDO) (Salminen i in., 2014). α -ketoglutaran oprócz bycia substratem dla enzymów 2-OGDO, jest także kluczowym półproduktem cyklu Krebsa, limitującym jego szybkość (Bunik i Fernie, 2009). W naszych badaniach przeprowadzonych na dorosłych szczurach otrzymujących dietę ketogeniczną i dodatek α -ketoglutaranu obserwowaliśmy ekspresję genów odpowiedzialnych za procesy skracania histonów (Szczurek-Janicka i in., 2021).

Z kolei inne półprodukty cyklu Krebsa, takie jak fumaran i bursztynian mogą inhibować aktywność 2-OGDO i tym samym zwiększać stopień metylacji chromatyny (Xiao i in., 2012). Wykazano, że aktywność dehydrogenazy α -ketoglutaranu (2-OGDH) spada z wiekiem w wielu tkankach, w tym także w mózgu, jak również w czasie przebiegu AD (Alzheimer's Disease) (Haripriya i in., 2004; Gibson i in., 2000). Enzymy 2-OGDO mogą prowadzić także do aktywacji procesów demetylacji DNA (Salminen i in., 2014). Wellen i in. (2009) wykazali, że acetylacja histonów może zależeć także od cytrynianu. Udział metabolitów cyklu Krebsa w regulacji procesów starzenia może początkowo wydawać się zaskakujący, jednak biorąc pod uwagę endosymbiotyczne pochodzenie mitochondriów, ich udział w kontroli genetycznej całej komórki wydaje się być uzasadniony.

6. Żywnienie, styl życia

Starzenie się mózgu przypomina poniekąd choroby przewlekłe, których powolny postęp utrudnia wczesną diagnozę i sprawia, że profilaktyka i „leczenie” jest niezwykle skomplikowane. Wyż demograficzny osób najstarszych dotykający współczesne społeczeństwa powoduje, że starzenie staje się współczesną epidemią, przez co opracowanie sposobu na zapobieganie starzeniu nigdy jeszcze nie było tak ważne. Niestety nie istnieją żadne środki farmaceutyczne, które potrafiłyby spowolnić lub zatrzymać proces starzenia ludzi. Rodzi to więc pytanie czy przepis na „wieczną młodość” wciąż pozostaje nieuchwytny?

Według naukowców istnieją dwie drogi do osiągnięcia długowieczności: pierwsza poprzez spowolnienie samego procesu starzenia oraz druga poprzez zwiększenie odporności na jego niepożądane skutki (Marchal i in., 2013). Coraz więcej danych sugeruje, że to właśnie układ nerwowy stanowi najważniejszy punkt koordynacyjny starzenia się całego organizmu, czego dowodem mogą być eksperymenty, gdzie

mutacje jedynie w obrębie neuronów wpływały na długość życia (Bishop i in., 2010). Interwencje mające na celu zmianę ekspresji genów, przynajmniej póki co nie wydają się być jednak dobrą strategią terapeutyczną dla ludzi, szczególnie ze względu na wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia wielu skutków ubocznych. O wiele bezpieczniejszym i niebudzącym tyłu kontrowersji sposobem jest zmiana nawyków żywieniowych i stylu życia, która pozwoliłaby zachować sprawność umysłu w wieku podeszłym.

Okazuje się, że najefektywniejszym sposobem na walkę ze starzeniem są tak proste czynności jak ograniczenie liczby spożywanych kalorii oraz regularny wysiłek fizyczny. Choroby cywilizacyjne takie jak otyłość czy cukrzyca będące plagą XXI wieku przypisuje się przede wszystkim nadmiernemu spożywaniu wysokokalorycznej żywności i siedzącemu trybowi życia, często określanego mianem „couch potato” (van Praag i in., 2014). Dodatkowo, odpowiednia dieta i trening w przeciwieństwie do środków farmaceutycznych nie wykazują skutków ubocznych i są dostępne dla każdego. Ostatnie badania wskazują, że spożywanie zbilansowanej, odżywczej diety jest ważne dla utrzymania zdrowia, zwłaszcza w miarę starzenia się (Melzer i in., 2021). Liczne badania sugerują, że spożywanie diety bogatej w przeciwutleniacze i składniki przeciwzapalne, takie jak te zawarte w owocach, orzechach, warzywach i rybach, może zmniejszyć związany z wiekiem spadek funkcji poznawczych oraz ryzyko rozwoju różnych chorób neurodegeneracyjnych (Melzer i in., 2021; Śliwińska i Jezorek, 2021). W szczególności ważną rolę odgrywają mikro- i makroskładniki mające wpływ na oś mikrobiota-jelita-mózg. Wykazano, że interwencje dietetyczne mające na celu optymalizację poziomu makro- i mikroskładników, mogą mieć wartość terapeutyczną dla poprawy funkcji poznawczych mózgu, szczególnie w okresie starzenia się (Charisis i in., 2025).

6.1. Restrykcja kaloryczna a starzenie mózgu

Restrykcja kaloryczna (RK), czyli ograniczenie liczby spożywanych kalorii o 20–40% przy jednoczesnym dostarczeniu organizmowi wszystkich niezbędnych składników odżywczych jest najszerzej potwierdzonym sposobem na wydłużenie życia i poprawę zdrowotności zwierząt i ludzi. Dobroczynny wpływ odpowiedniej diety na zdrowie znany był już w starożytności, kiedy to Hipokrates w IV wieku p.n.e., głosił swoje słynne słowa „Niech pożywienie będzie lekarstwem, a lekarstwo Twoim pożywieniem”. Także w nowożytnej Europie wielu myślicieli dostrzegało związek pomiędzy pożywieniem, stylem życia a jego długością. Pierwsze prace na temat RK oraz długowieczności pojawiły się już na początku XX wieku (Osborne i in., 1917; Loeb i Northrop, 1917). Jednak dopiero badania młodego naukowca o nazwisku McCay rozpowszechniły korzyści płynące z RK (McCay i in., 1935). Od tej pory trwają intensywne badania na temat efektów jej stosowania u szeregu gatunków, począwszy

od jednokomórkowych drożdży, poprzez nicienia *C. elegans*, muszkę owocówkę, gryzonie, a skończywszy na naczelnych (Fontana i in., 2010). Nie tylko sama RK, ale również inne zwyczaje żywieniowe takie jak sporadyczny post oraz spożywanie posiłków co drugi dzień przyczyniają się do długowieczności (de Oliveira i in., 2024).

Dzięki obszernym badaniom nad RK, dziś już wiemy, że oddziałuje ona na praktycznie wszystkie regiony mózgu, wpływając zarówno na jego funkcje, jak i morfologię. Po pierwsze, RK wspomaga procesy naprawcze DNA, zwiększa insulino-wrażliwość, obniża ciśnienie krwi i zawartość tkanki tłuszczowej, wzmacnia autofagię oraz aktywność chaperonów (Fontana i in., 2010). Po drugie i być może najważniejsze, RK zmniejsza stres oksydacyjny i stan zapalny w mózgu (Pani, 2011; Fusco i Pani, 2013). RK zmniejsza więc ryzyko zapadnięcia na choroby skorelowane z wiekiem. Podejrzewa się, że u podstaw działania RK leży tak zwana hipoteza hormezy, według której ograniczenie liczby spożywanych kalorii wywołuje w organizmie umiarkowany stres, dzięki któremu organizm ulega aklimatyzacji i jest bardziej odporny na czynniki stresowe i wywołane przez nie uszkodzenia (Masoro, 2006). Przykładowo, wbrew początkowym teoriom RK nie zmniejsza produkcji ROS, ale wręcz przeciwnie, prowadzi do ich umiarkowanego wzrostu, przez co aktywowane zostają mechanizmy odporności na stres (Merksamer i in., 2013). Niektórzy uważają jednak tą hipotezę za kontrowersyjną, a nawet artefakt (Blagosklonny, 2011). W badaniach na gryzoniach wykazano, że starzenie się mózgu i neurodegeneracja są ściśle skorelowane z metabolizmem energetycznym komórek, a leczenie RK może szybko zwiększyć stężenie metabolitów w mózgu; co więcej, efekty te mogą utrzymywać się przez długi czas (Yanckello i in., 2019). Co więcej, ostatnie badania wykazały potencjalną rolę osi jelitowo-mózgowej w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak AD, PD i stwardnienie rozsiane (SM) (Cattaneo i in., 2017; Shahi i in., 2017). W szczególności RK może wpływać na skład mikroflory jelitowej (Rangan i in., 2019), która w istotny sposób pośredniczy w obwodowej homeostazie energetycznej, a także w centralnej sygnalizacji apetytu. W badaniach przeprowadzonych na myszach w ostatnim okresie, wykazano, że RK znacząco zmniejszyła ekspresję genów związanych ze starzeniem się, zaangażowanych w stres oksydacyjny, stres związany z „niesfałdowanym” białkiem i stres związany z uszkodzeniem DNA w różnych typach komórek i regionach (Hu i in., 2025). Zaobserwowano znaczącą redukcję aktywności genów związanych ze starzeniem się i przywrócenie genów rytmu dobowego, szczególnie w komorach i istocie białej. Dla podkreślenia zmian zachodzących w organizmie, prawie wszystkie tkanki wykazują dobowe wahania ekspresji genów, co podkreśla znaczenie zegara biologicznego w całym organizmie i postępującego procesu starzenia się. Co więcej, RK wykazywała specyficzną dla danego regionu aktywność, powodując naprawę genów związanych z funkcjami poznawczymi i utrzymaniem mieliny, co podkreśla jej ukierunkowany wpływ na starzenie się mózgu (Zhang i in., 2025).

Z ewolucyjnego punktu widzenia główną siłą napędową rozwoju mózgu naszych przodków była potrzeba zdobycia środków niezbędnych do przetrwania i rozmnażania gatunku, w tym żywności i schronienia (van Praag i in., 2014). Bardzo często jednak ilość pokarmu była ograniczona, dlatego jednostki najlepiej funkcjonujące w okresach jego niedoboru miały większą szansę na przeżycie. Organizm musiał więc znaleźć sposób, aby pomimo niewystarczającej ilości dostarczanej energii móc prawidłowo funkcjonować. Mechanizmy te są ewolucyjnie konserwatywne i obejmują korzystanie z zapasów glikogenu w wątrobie, a następnie mobilizację kwasów tłuszczowych i przekształcanie ich do ciał ketonowych, które stanowią źródło energii dla całego ciała, w tym także mózgu (van Praag i in., 2014). Nawyki współczesnych ludzi znacząco różnią się od tych prezentowanych przez naszych przodków, chociażby z powodu ogólnodostępnego pożywienia. Co więcej, spożywanie nadmiernej liczby kalorii zwiększa ryzyko zapadnięcia nie tylko na choroby metaboliczne, ale również, i to prawie dwukrotnie, na zaburzenia poznawcze (Geda i in., 2012).

W przypadku samego mózgu RK także wywołuje szereg zmian. Dzięki neuronom zlokalizowanym w jądrze łukowatym wrażliwym na stężenie krążącej we krwi glukozy, mózg jest w stanie regulować odpowiedź całego organizmu w zależności od dostępności substancji odżywczych (Jordan i in., 2010). W podwzgórzu występują dwa rodzaje komórek wrażliwych na stężenie składników odżywczych: neurony o działaniu oreksygenym (stymulujące łaknienie) oraz działające antagonistycznie – neurony anoreksygenne (hamujące pobór pokarmu). Jednym z najsilniej działających związków układu oreksygenicznego jest neuropeptyd Y (NPY). Jak pokazują ostatnie badania, gęstość receptorów NPY w wielu obszarach mózgu pozostaje pod silnym wpływem RK (Veyrat-Durebex i in., 2013). NPY oprócz modulowania poboru pokarmu może także modulować funkcje poznawcze. Glukoza po przekroczeniu bariery krew-mózg modyfikuje aktywność elektryczną neuronów, informując tym samym mózg o stanie energetycznym organizmu. Glukoza po przejściu przez barierę krew-mózg (BKM) dostarcza mózgowi niezbędną energię do jego prawidłowego funkcjonowania, w tym do myślenia i zapamiętywania (Mergenthaler i in., 2013). W zależności od stężenia glukozy mózg komunikuje się poprzez nerwy współczulne z wątrobą i tkanką tłuszczową regulując glukoneogenezę.

Kwasy tłuszczowe oddziałując na neurony wrażliwe na lipidy również mogą regulować pobór pokarmu (Lam i in., 2005). Coraz więcej uwagi skupia się także na obwodowym działaniu hormonów produkowanych przez układ pokarmowy, w tym insuliny, greliny i leptyny, które zostały powiązane z modulacją procesów poznawczych oraz regulacją poboru pokarmu (Gómez-Pinilla, 2008). Dodatkowo, poprzez działanie na jądro łukowate podwzgórza grelina może promować neurogenezę i neuroplastyczność u starszych osobników (Diano i in., 2006), a z kolei leptyna wpływa

na plastyczność hipokompalną (Gómez-Pinilla, 2008). Sugeruje to, że behavior żywnościowy może być regulowany nie tylko poprzez sieci neuronalne, ale również przez zmiany poziomu krążących w krwi peptydów. Sygnały hormonalne z podwzgórza regulują następnie ścieżki odpowiedzi na pokarm takie jak mTOR, AMPK, CREB oraz te angażujące sirtuiny (Garelick i Kennedy, 2011; Dietrich i in., 2010; Cantó i Auwerx, 2011). W przypadku ssaków nieodkryty pozostaje jeszcze dokładny mechanizm, w jaki sposób RK aktywuje poszczególne szlaki metaboliczne. Szereg badań jednak pokazuje, że efekt RK był znoszony w momencie dezaktywacji powyższych szlaków i białek (Lanza i in., 2012; Green i in., 2022). Oznacza to, że RK odgrywa bezpośrednią rolę regulacyjną w modulacji procesów metabolicznych, chociaż jej dokładne cele molekularne i sekwencja zdarzeń prowadzących do aktywacji szlaków metabolicznych są nadal przedmiotem badań.

Restrykcja kaloryczna może również wpływać na strukturę komórek mózgowych, stymulując między innymi neurogenezę oraz tworzenie synaps, zwiększając przeżywalność nowo powstałych komórek (Lee i in., 2002; Voss i in., 2013). Park i in. (2013) wykazali, że długotrwała RK zwiększa liczbę dzielących się NSC w zakręcie zębatego dorosłych samic mysz, przy czym ogólna liczba komórek macierzystych nie uległa zmianie. Nie tylko ograniczenie liczby kalorii, ale także zmniejszenie częstotliwości spożywania posiłków może wpływać na pulę AHN (Adult Hippocampal Neurogenesis) (Stangl i Thuret, 2009). Komórki macierzyste zlokalizowane w zakręcie zębatego znajdują się w bliskim sąsiedztwie naczyń krwionośnych, przez co z jednej strony szybko są zaopatrywane w składniki promujące neurogenezę, ale też z drugiej strony narażone są bezpośrednio na czynniki degeneracyjne (Villeda i in., 2011). RK prowadzi także do zwiększonej aktywności elektrycznej sieci neuronalnej (Stranahan i Mattson, 2011). Inne badania dowodzą, że RK zapobiega spadkowi ekspresji białek synaptycznych w hipokampie i korze starzejących się szczurów (Mladenovic-Djordjevic i in., 2010). Dzięki RK zwierzęta wypadają lepiej w testach sprawdzających pamięć i zdolność do nauki, także po urazach mózgu (Kuhla i in., 2013; Rich i in., 2010).

Kilkanaście lat temu opublikowano wyniki trwających prawie 20 lat badań nad wpływem RK na starzenie się małp. Naukowcy dowiedli, że 30% restrykcja wyraźnie obniżyła częstość zgonów, a także opóźniła wystąpienie związanych z wiekiem schorzeń takich jak cukrzyca, sarkopenia, nowotwory, choroby układu krążenia i atrofia mózgu (Colman i in., 2009). Nie odnotowano zmian w strukturze istoty szarej w kluczowych rejonach mózgu odpowiedzialnych za funkcje motoryczne oraz wykonawcze. Także średnia i maksymalna długość życia małp uległa wydłużeniu (Colman i in., 2009).

Trudności, z jakimi wiąże się przeprowadzenie podobnych badań na ludziach, powodują, że niewiele jest dostępnych danych na ten temat. Przed laty opublikowano

wyniki trwającego 36 lat badań nad wpływem RK na śmiertelność mężczyzn (Willcox i in., 2004). Osoby spożywające o 15% mniej kalorii w porównaniu do grupy kontrolnej cechowały się najniższym odsetkiem zgonu, ale ograniczenie spożycia kalorii już o 50% przyczyniało się do zwiększenia śmiertelności. Efekt wydłużonego życia obserwuje się również wśród grupy Japończyków z Okinawy, którzy spożywając średnio o 11% kalorii mniej od innych mieszkańców Japonii, charakteryzują się najwyższą średnią życia i najniższą zachorowalnością na choroby wieku podeszłego (Willcox i in., 2007; Willcox i in., 2009). W rezultacie na każde 100 000 osób żyjących w Okinawie przypada około 50 stulatków, co jest jedną z najwyższych wartości na świecie (Omodei i Fontana, 2011). Jednak najlepiej udokumentowanym doświadczeniem jest to ufundowane przez NIA (Nurturing Independence through Action) i prowadzone przez 3 amerykańskie ośrodki badawcze o nazwie Kompleksowa Ocena Długoterminowego Ograniczenia Spożycia Energii (ang. Comprehensive Assessment of Long-Term Reduction in Energy Intake, w skrócie CALERIE). Eksperyment poprzedzały staranne badania pilotażowe, na podstawie których opracowano protokół dla badań klinicznych (Heilbronn i in., 2006; Racette i in., 2006; Das i in., 2007). Udowodniono że 3-miesięczna RK może polepszać pamięć także u zdrowych starszych ludzi wpływając na plastyczność synaptyczną, działając neuroprotektoryjnie i jednocześnie zwiększając ich wrażliwość na insulinę oraz zmniejszając stan zapalny (Witte i in., 2008). Ponadto, reżim kaloryczny przyczynia się do poprawy nastroju wśród starzejących się mężczyzn zmniejszając napięcie, złość i dezorientację (Hussin i in., 2013).

RK działa także prewencyjnie w kontekście chorób neurodegeneracyjnych, gdzie zapobiega m.in. akumulacji amyloidu u myszy, atrofii hipokampalnej, aktywacji kaspazy-3, zwiększonej fosforylacji białka tau, przeciwdziałając tym samym rozwojowi AD i PD (Wu i in., 2008; Qin i in., 2008; Joseph i in., 2009; Schafer i in., 2014). U transgenicznym myszy z objawami AD, RK wzmacniała plastyczność synaptyczną (Wu i in., 2008). Wiele danych wskazuje również na działanie neuroprotektoryjne RK, która chroni neurony przed działaniem związków cytotoksycznych, urazami oraz udarem (Arumugam i in., 2010; Jeong i in., 2011; van Praag i in., 2014).

Przerzuty post, nawet krótkoterminowy, także może poprawiać funkcje poznawcze oraz motoryczne u starych szczurów (Singh i in., 2012). Autorzy sugerują, że oprócz zmniejszenia liczby uszkodzeń oksydacyjnych, efekt ten może być powiązany ze zwiększoną ekspresją białek odpowiedzialnych za plastyczność synaptyczną, szczególnie tych regulowanych przez jony Ca^{2+} . Inne badania dowodzą, że krótkoterminowy post może wzmacniać proces autofagii w mózgu, a dokładniej w komórkach Purkiniego, a regulacja ta zachodziła na drodze inhibicji ścieżki mTOR (Alirezaei i in., 2010). Ponadto, w przypadku częściowego postu odnotowano redukcję poziomu

cytokin prozapalnych oraz wzrost aktywności białek szoku cieplnego i enzymów antyoksydacyjnych w korze mózgowej i prądkowiu myszy (Arumugam i in., 2010). Wyniki badań pokazują, że kluczową rolę w mediacji tych zmian może pełnić BDNF (Marosi i Matsson, 2014). Oprócz roli w rozwoju mózgu, okazuje się, że BDNF jest również głównym regulatorem homeostazy energetycznej, aktywnym w wielu rejonach mózgu odpowiedzialnych za regulację łaknienia.

Wydaje się jednak mało prawdopodobne, aby przy współczesnej dostępności i różnorodności pokarmu ludzie chętnie sięgali po RK. Dlatego też poszukuje się związków, które naśladowałyby jej korzystne działanie bez jednoczesnych wyrzeczeń z naszej strony. Tego typu związki określane są mianem mimetyków restrypcji kalorycznej (CRM) i można wśród nich wyróżnić między innymi resweratrol oraz rapamycynę.

6.2. Resweratrol

Resweratrol (3,5,40-trójhdroksystylben), występujący w roślinach, gdzie pełni rolę ochronną przed zakażeniami grzybiczymi i UV, należy do grupy związków zwanych polifenolami, które słynną z wielu prozdrowotnych właściwości (Marchal i in., 2013). W największych ilościach można znaleźć go w winogronach (*Vitis vinifera*), jagodach, orzechach oraz roślinach leczniczych (Baur i Sinclair, 2006). Najpopularniejszym źródłem resweratrolu w diecie ludzi jest czerwone wino i często to właśnie resweratrolowi przypisuje się zbawienny wpływ obserwowany w tzw. „francuskim paradoksie” (Cottart i in., 2010) – mieszkańcy Francji spożywający czerwone wino w umiarkowanych ilościach cechują się bardzo niską częstością występowania chorób układu sercowo-naczyniowego pomimo wysokiej konsumpcji tłuszczu nasyconych. Również w kulturze Dalekiego Wschodu ekstrakt z korzenia *Polygonum cuspidatum* zawierającego duże ilości resweratrolu od dziesięcioleci stosowany jest w leczeniu chorób zapalnych.

Resweratrol po raz pierwszy został wyizolowany w latach 40. XX w. z korzenia ciemiernika, jednak pierwsze prace na temat jego prozdrowotnych właściwości pochodzą z końca XX wieku (Chachay i in., 2011). Występuje w dwóch formach izomerycznych, przy czym jego korzystny wpływ przypisuje się przede wszystkim formie *trans*. Forma *cis* jest mniej stabilna chemicznie, niemniej również aktywna biologicznie i obecna w winie (Cottart i in., 2010). Dziś resweratrol znany jest ze swoich właściwości przeciwzapalnych, antynowotworowych, kardioprotekcyjnych, antyoksydacyjnych oraz neuroprotekcyjnych (Baur i in., 2006; Zhang i in., 2010a; Pieszkina in., 2016). Zaskakujący jest fakt, że jego biodostępność jest niezwykle niska, przez co niektórzy poddają wręcz w wątpliwość jego działanie. Po podaniu doustnym następuje jego szybka absorpcja, z czego 75% zostaje wydalonych z organizmu, pozostała część przekształcona w jego pochodne, a tylko 2% pozostaje w formie aglikonu (Testa

i in., 2014). Maksymalne stężenie resweratrolu w ludzkim osoczu osiągane jest już po 30–90 minutach (Kennedy i in., 2010). Resweratrol z łatwością przekracza również barierę krew-mózg, gdzie jego obecność stwierdza się po 90 minutach od podania (Candelario-Jalil i in., 2007; Juan i in., 2010). Należy zwrócić też uwagę, że może on łączyć się zarówno z LDL, albuminą, jak i innymi nieokreślonymi jeszcze frakcjami komórkowymi, przez co jego stężenie w osoczu może nie odzwierciedlać rzeczywistego poziomu w organizmie (Cottart i in., 2010). Wciąż trwają badania, które mają na celu opracowanie jego optymalnego stężenia oraz najefektywniejszej formy i metody podania.

Biologiczne korzyści działania resweratrolu, szczególnie w kontekście CRM, przypisuje się przede wszystkim zdolności do aktywacji SIRT1, jednak coraz więcej dowodów wskazuje także na ważną rolę AMPK (Um i in., 2010; Hubbard i Sinclair, 2014). Resweratrol może jednak oddziaływać z całą gamą receptorów błonowych i cząsteczek sygnałowych, regulując proliferację i śmierć komórek (Pervaiz i Holme, 2009). Badania sprzed kilku lat pokazują, że może on również działać jako ligand dla receptorów estrogenowych (Nwachukwu i in., 2014). Zdolność resweratrolu do regulacji długości życia różni się u poszczególnych gatunków. O ile odnotowano wydłużenie życia u drożdży, nicienia, muszki, prostych kręgowców oraz otyłych myszy, tak nie istnieją jeszcze dane wskazujące na podobną korelację u zdrowych ssaków (Testa i in., 2014). Przykładowo, podanie resweratrolu rybom wydłużyło ich życie o blisko 60%, zapobiegając jednocześnie utracie zdolności motorycznych i poznawczych, a także formacji splątków neurofibrylarnych w mózgu (Valenzano i in., 2006). Z drugiej strony, wyniki uzyskane przez Dal-Pan i in. (2011a) pokazują, że resweratrol może nawet efektywniej wspomagać funkcje mózgu od samej RK. Naukowcy porównali wpływ RK oraz resweratrolu na pamięć naczelnych i choć w obu grupach odnotowano poprawę pamięci roboczej, to zwierzęta traktowane resweratrolem wypadały lepiej w testach sprawdzających pamięć przestrzenną.

Badania pokazują, że resweratrol będąc silnym przeciwutleniaczem zapobiega obumieraniu neuronów spowodowanym ROS, a także zwiększa aktywność enzymów antyoksydacyjnych w mózgu (Candelario-Jalil i in., 2007; Liu i in., 2012; Reger i in., 2013). Suplementacja resweratrolem może także wygaszać reakcje zapalne w mózgu starych gryzoni, a nawet im zapobiegać (Abraham i Johnson, 2009; Bellaver i in., 2014). Częściowo może to wynikać z inhibicji prostaglandyn i prozapalnych cyklooksygenaz w aktywowanych komórkach mikrogleju (Candelario-Jalil i in., 2007). Podanie resweratrolu myszom z przyspieszonym starzeniem poprawia ich zdolności uczenia się, pamięć oraz koordynację nerwowo-mięśniową (Liu i in., 2012). Resweratrol może również działać neuroprotekcijnie chroniąc mózg przed niedokrwieniem i obumieraniem hipokompalnych neuronów (Della-Morte i in., 2009; Wang i in.,

2002). Zhao i in. (2013) pokazali, że iniekcja resweratrolu starszym myszom poprawia pamięć długoterminową oraz indukują długotrwałe wzmocnienie przekazywania sygnału (LTP) w hipokampie, a efekt ten ustępował po dezaktywacji SIRT1. Harada i in. (2011) sugerują, że właściwości resweratrolu wynikają ze zwiększonej produkcji IGF1 w hipokampie, do której dochodzi poprzez stymulację neuronów sensorycznych układu pokarmowego. W ten sposób resweratrol wzmacnia angiogenezę i neurogenezę w zakręcie zębatym; co więcej u myszy pozbawionych peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP) efekt ten ustawał, co świadczy o ważnej roli CGRP w mediacji sygnału. Z drugiej strony roczna suplementacja dużymi dawkami resweratrolu nie wpłynęła na poziom IGF1 u naczelników (Dal-Pan i in., 2011b).

W literaturze bardzo dobrze opisane jest także działanie resweratrolu w kontekście zapobiegania chorobom neurodegeneracyjnym oraz poprawie pamięci. Resweratrol może między innymi zapobiegać formowaniu blaszek amyloidowych oraz zapobiegać utlenianiu makromolekuł u zwierząt z AD (Albani i in., 2010; Huang i in., 2011). Związek ten może także wzmacniać proteasomalną degradację białka tau (Granzotto i Zatta, 2014). 25-dniowa kuracja resweratrolem szczurów z wywołanymi zaburzeniami poznawczymi także korzystnie wpłynęła na ich pamięć oraz zredukowała stres oksydacyjny (Kumar i in., 2007). Traktowanie resweratrolem ludzkich komórek neuroblastoma redukuje również cytotoksyczne działanie dopaminy oraz α -synukleiny obserwowane w przebiegu PD (Lee i in., 2007; Albani i in., 2009). Z kolei wyniki naszych badań przeprowadzone na dorosłych szczurach karmionych dietą wysokotłuszczową oraz dodatkiem resweratrolu wykazało, że interwencja żywieniowa jest potężnym narzędziem do modulowania molekularnych markerów starzenia się mózgu, co z kolei może stanowić nowe cele diagnostyczne lub terapeutyczne dla optymalizacji zakresu zdrowia (Szczurek-Janicka i in., 2021). W naszych badaniach ocenialiśmy wpływ różnych interwencji dietetycznych rozpoczętych w średnim wieku na fenotyp metaboliczny i profilowanie ekspresji genów w podwzgórzu (Szczurek-Janicka i in., 2021). Roczne szczury karmiono dietą kontrolną, dietą wysokotłuszczową (HFD), HFD uzupełnioną resweratrolem (HFD+RESV) lub HFD uzupełnioną α -ketoglutaranem (HFD+AKG). 6-tygodniowe karmienie HFD doprowadziło do istotnych zmian w poziomach glukozy, insuliny, lipidów i hormonów tarczycy w osoczu. Ponadto 32% z 84 analizowanych genów skorelowanych ze starzeniem się wykazywało różnicową ekspresję w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym największa klasa funkcjonalna była związana z odpowiedzią zapalną. Dietetyczny RESV częściowo złagodził zmiany wskaźników metabolicznych osocza wywołane karmieniem HFD i znacząco obniżył ekspresję 60% badanych genów w porównaniu z grupą kontrolną, co spowodowało znaczną zmianę molekularną w porównaniu z samym HFD. Natomiast suplementacja AKG nie wpłynęła na fenotyp metaboliczny, ale zapobiegła

wzorcowi ekspresji genów wywołanemu spożyciem HFD, naśladując efekty obserwowane w grupie kontrolnej. Karmienie HFD wywołuje dysfunkcję metaboliczną i związane z wiekiem zmiany genetyczne w podwzgórzu u szczurów w średnim wieku, podczas gdy dieta z RESV lub AKG może częściowo opóźnić te efekty, mimo że związki te działają w inny i specyficzny sposób.

Niestety wciąż jest niewielka ilość wyników pochodzących z badań klinicznych na temat wpływu resweratrolu na funkcje mózgu. Dlatego też trudno określić, jaka dawka czy źródło byłyby w tym kontekście najefektywniejsze. Należy też pamiętać, że spożywając wino przyjmujemy około 6–8 mg resweratrolu, podczas gdy suplementy zawierają go nawet 500 mg (Chachay i in., 2011). Niektórzy producenci suplementów proponują, aby przyjmować 20 mg resweratrolu na dzień, jednak zalecenia te nie są specyficzne dla samej pracy mózgu (Gomez-Pinilla i Tyagi, 2013). Niemniej badania Kennedy i in. (2010) pokazują, że resweratrol w dawkach 250 i 500 mg zwiększa przepływ krwi w mózgu podczas wykonywania zadań wymagających myślenia, jednak pozostaje bez wpływu na funkcje poznawcze. Z kolei badania Witte i in. (2014) dowodzą, że 26-tygodniowa suplementacja resweratrolem w dawce 200 mg/dzień może istotnie wpłynąć na poprawę pamięci i metabolizm glukozy u starszych osób.

6.3. Rapamycyna

Z biochemicznego punktu widzenia rapamycyna jest antybiotykiem makrolidowym, wyizolowanym po raz pierwszy w 1975 roku z bakterii *Streptomyces hygroscopicus* na wyspie Rapa Nui, której zawdzięcza swoją nazwę (Vézina i in., 1975). To właśnie odkrycie rapamycyny przyczyniło się do identyfikacji genów kodujących szlak mTOR i stało się motorem dla dalszych badań. Oprócz właściwości antygrzybiczych rapamycyna hamuje także aktywację limfocytów oraz odczynów immunologicznych, w tym reakcje odrzucania przeszczepów. Obecnie rapamycyna (pod nazwą handlową sirolimus) jest zatwierdzonym przez FDA lekiem stosowanym w transplantologii, kardiologii, a także onkologii (Yang i Guan, 2007). Rapamycyna wiąże się do kompleksu TORC1 zapobiegając jego fosforylacji i blokując tym samym jego aktywność, co z kolei uniemożliwia następnie aktywność efektorów kinazy, w tym białka z grupy kinaz (Lamming, 2016).

Badania na całym spektrum gatunków wykazały antystarzeniowe działanie rapamycyny, także u ssaków oraz ludzkich liniach komórkowych (Cao i in., 2011). Zastosowanie rapamycyny u myszy wydłużyło ich średnią i maksymalną długość życia, nie tylko po podaniu osobnikom młodym, ale także i starym (Harrison i in., 2009; Miller i in., 2010). Wyniki te są tym bardziej intrygujące, zważywszy na fakt, że myszy te były w wieku odpowiadającym 60 lat u człowieka. Co ciekawe, w tym samym doświadczeniu Miller i in. (2010) nie odnotowali takiej korelacji dla resweratrolu.

Kolosova i in. (2013) w swoim doświadczeniu na szczurach cechujących się przyspieszonym starzeniem wykazali, że rapamycyna korzystnie wpływa na strukturę mózgu zapobiegając demielinizacji hipokampu oraz fosforylacji białka tau. Myszy w wieku 18-miesięcy, które otrzymywały rapamycynę od 2. miesiąca życia, wypadły również lepiej w testach sprawdzających pamięć i zdolności do nauki w porównaniu do grupy kontrolnej (Majumder i in., 2012). Autorzy sugerują, że miało to związek z inaktywacją cytokin zapalnych w mózgu. Nie zauważono tego samego efektu w grupie zwierząt suplementowanych rapamycyną dopiero od 15. miesiąca życia.

Modulacja mTOR poprzez zastosowanie rapamycyny wydaje się być również obiecująca w kontekście chorób neurodegeneracyjnych oraz progerii. Zwiększona autofagia może zapobiegać akumulacji toksycznych agregatów progerin i niestabilności genetycznej będącymi przyczynami przyspieszonego starzenia obserwowanym w progerii (Mendelsohn i Larrick, 2011). Zahamowanie szlaku mTOR zmniejszyło również akumulację poliglutaminy u mysiego modelu choroby Huntingtona poprawiając tym samym parametry behawioralne zwierząt (Ravikumar i in., 2004). Myszy z mutacją prowadzącą do AD również cechują się lepszą pamięcią po podaniu rapamycyny, co wynika najprawdopodobniej z poprawy przepływu krwi w mózgu oraz eliminacji β -amyloidu (Lin i in., 2013; Spilman i in., 2010).

6.4. Dieta ketogeniczna i ciała ketonowe

Dieta ketogeniczna (DK), opracowana początkowo w celach leczenia padaczki odpornej na terapię farmakologiczną u dzieci, polega na ograniczeniu do minimum ilości przyjmowanych wraz z dietą węglowodanów (Kossoff i in., 2009). W zamian charakteryzuje się wysoką zawartością tłuszczu i to one stanowią główne źródło energii. Coraz większe zainteresowanie budzi również fakt zastosowania DK w leczeniu cukrzycy, otyłości, niedoboru GLUT1, urazów mózgu oraz chorób neurodegeneracyjnych i chorób układu krążenia (Al-Khalifa i in., 2009; Bueno i in., 2013; Cornejo i in., 2007; Appelberg i in., 2009; Cotter i in., 2013). W przypadku normalnej diety spożywane węglowodany przekształcane są w glukozę, która służy następnie jako paliwo dla komórek i jest szczególnie ważna dla prawidłowej pracy OUN. Gdy i ta rezerwa ulega wyczerpaniu, organizm zaczyna produkować ciała ketonowe. Związki te są pochodnymi kwasów tłuszczowych, ale w przeciwieństwie do nich są w stanie przekroczyć barierę krew-mózg i stanowić źródło energii także dla mózgu (Zlokovic, 2008). Po 3 dniach głodzenia 30% energii wykorzystywanej przez mózg pochodzi z ciał ketonowych, natomiast po 4 dniach poziom ten wzrasta nawet do 75% (Coffee, 2004). Korzyści płynące z przerywanego postu mogą więc wynikać z produkcji ciał ketonowych.

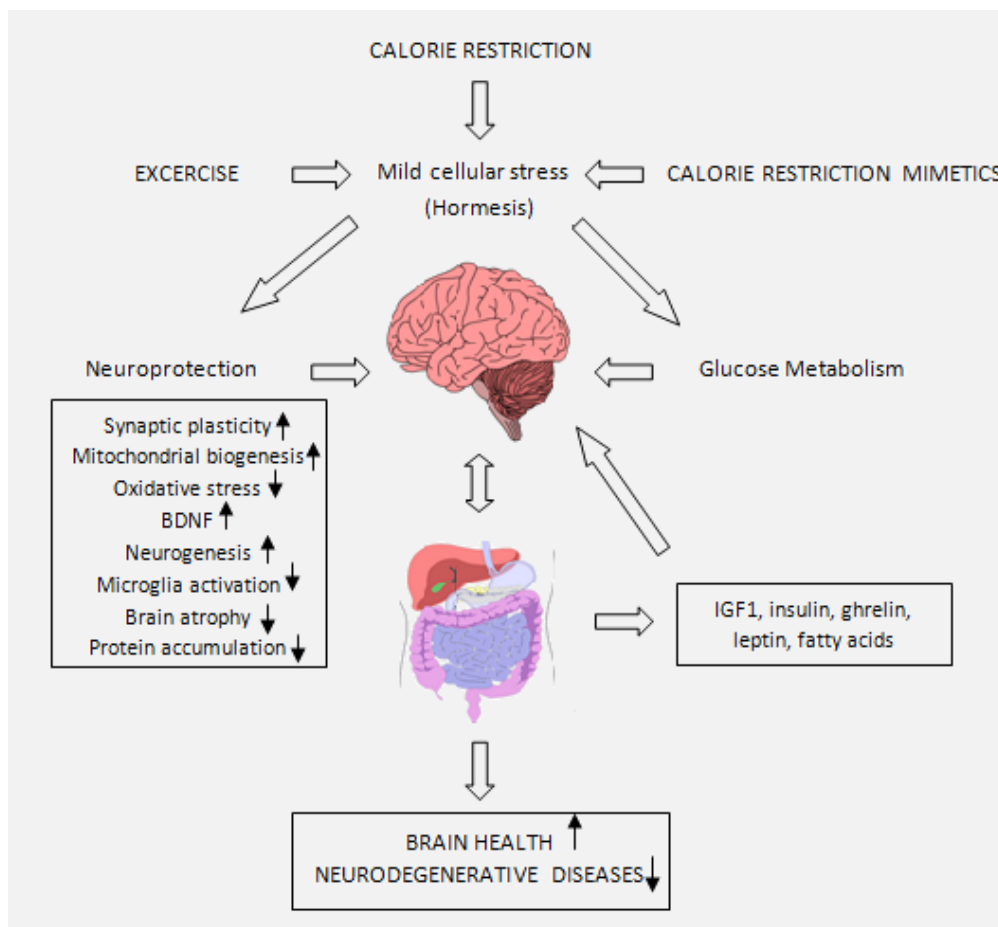
Wśród ciał ketonowych można wyróżnić β -hydroksymaślan (β OHB), acetoctan oraz aceton, które w mózgu produkowane są przede wszystkim przez astrocycy

(Lin i in., 2015). β OHB może stanowić nawet bardziej wydajne źródło energii dla mózgu na jednostkę tlenu niż glukoza (Veech i in., 2004). Co więcej ciała ketonowe stanowią główne źródło energii w okresie tuż pourodzeniowym (Nehlig, 2004). W momencie, kiedy mózg korzysta z ciał ketonowych, glukoza przestaje być potrzebna. Wydaje się to być niezwykle istotne, zważywszy na fakt, że zużycie glukozy oraz aktywność neuronalna spada w późniejszych okresach życia, a ciała ketonowe mogą dostarczyć energii potrzebnej dla prawidłowego funkcjonowania starzejącego się mózgu (Lin i in., 2015). Zastąpienie coraz mniej wydajnej glukozy jest również bardzo ważne w kontekście jej udziału w formowaniu pamięci (Dash i in., 2006). Tłumaczy to fakt, dlaczego bez alternatywnego źródła energii pamięć u starszych osób ulega pogorszeniu, co jeszcze bardziej widoczne jest u chorych na AD, gdzie zaburzony metabolizm glukozy jest jedną z przyczyn tej choroby (Cunnane i in., 2011). Ponadto odcięcie mózgu od dostaw glukozy chroni także przed skorelowanymi z wiekiem zaburzeniami metabolizmu takim jak odporność na insulinę. Tym samym ciała ketonowe stymulują pracę mózgu i mogą wpłynąć na poprawę jego efektywności.

Mechanizmy leżące u podstaw działania DK pokrywają się po części z tymi zachodzącymi przy RK (Gasior i in., 2006). Co więcej, Lin i in. (2015) wykazali, że poziom ciał ketonowych wzrasta w odpowiedzi na RK. DK może wzmacniać mechanizmy antyoksydacyjne komórki dzięki redukcji ilości produkowanych ROS oraz zwiększając produkcję peroksydazy glutationu oraz kwasu liponowego (Sullivan i in., 2004b; Jarrett i in., 2008). DK może działać również antyapoptotycznie hamując ekspresję czynników proapoptotycznych takich jak klusteryna i kaspaza-3 oraz regulując napływ jonów wapnia do neuronów (Noh i in., 2003; 2005). Dodatkowo DK zwiększa efektywność mitochondriów oraz produkcję enzymów mitochondrialnych w wyniku czego komórki produkują zwiększoną ilość energii (Bough i in., 2006). DK może zapobiegać uszkodzeniu mózgu także dzięki ograniczeniu pobudliwości neuronów na drodze regulacji poziomu kwasu γ -aminomasłowego (GABA), asparaginianu i glutaminianu (Cheng i in., 2004; Baliotti i in., 2010). Z drugiej strony niektórzy proponują, że działanie DK może być wynikiem obniżenia pH, na co szczególnie wrażliwe są kanały jonowe takie jak NMDA (Masino i Rho, 2012).

Pomimo braku jak dotąd bezpośrednich dowodów łączących DK z długowiecznością, istnieją dane potwierdzające jej udział w regulacji ścieżek sygnalizacyjnych zaangażowanych w proces starzenia. Przykładowo DK może hamować ścieżkę mTOR inhibując fosforylację białka S6 u szczurów (McDaniel i in., 2011). DK może także hamować ścieżkę insulina/IGF1 oraz indukować ekspresję czynnika transkrypcyjnego FOXO (Newman i Verdin, 2014). Doświadczenie Shimazu i in. (2013) pokazało z kolei, że β OHB może działać także jako inhibitor deacetylaz histonów, dzięki modyfikuje strukturę chromatyny i wpływa na ekspresję genów. Istniejące dane potwierdzają pozytywny wpływ DK na funkcje poznawcze u starych zwierząt (Xu i in.,

2010). Ponadto ciała ketonowe wspomagają funkcjonowanie synaps zapobiegając utracie LTP w hipokampie (Maalouf i in., 2007). Badania Balietti i in. (2008) podkreślają za to, że efekt DK może być różny dla poszczególnych obszarów mózgu z uwzględnieniem morfologicznych zmian w obrębie synaps. Badania te wskazują na potencjał DK w niwelowaniu zaburzeń występujących u starych zwierząt, a także pokazują, jak niewiele jeszcze wiadomo w tej dziedzinie.



Rys. 5. Wpływ ograniczenia kalorii, jego mimetyki i ćwiczeń fizycznych na funkcjonowanie mózgu (Lalo i Pankratov, 2021)

Pomimo że DK jest nadal najefektywniejsza w leczeniu dziecięcej epilepsji, a ciała ketonowe najszybciej utylizowane u młodych organizmów, ostatnie wyniki badań pokazują, że może ona działać terapeutycznie także w przypadku chorób neurodegeneracyjnych objawiających się w wieku podeszłym (Shabbir i in., 2025). U transgenicznych myszy z modelem AD, zarówno β OHB dostarczany wraz z dietą,

jak i suplementacja trójglicerydami o średniej długości łańcucha, zmniejszyły produkcję i akumulację β -amyloidu oraz poprawiły pamięć i zdolności do nauki (Kashiwaya i in., 2013; Reger i in., 2004). Do podobnych wniosków doszli Henderson i in. (2009), którzy podawali chorym na AD substancję ketogeniczną AC-1202, co istotnie wpłynęło na poprawę pracy mózgu. 28-dniowa kuracja DK chorych na PD także doprowadziła do poprawy ich funkcji poznawczych (VanItallie i in., 2005). Za to w mysim modelu stwardnienia zanikowego bocznego DK opóźniła utratę koordynacji ruchowej i zmniejszyła neurodegenerację w rdzeniu kręgowym (Zhao i in., 2006).

6.5. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe *n*-3

Dostarczanie organizmowi odpowiedniej ilości kwasów tłuszczowych jest ważne nie tylko w trakcie rozwoju mózgu, ale jak się okazuje także w trakcie jego starzenia. Wynika to z faktu, że mózg jest organem niezwykle bogatym w tłuszcze, które są niezbędne do prawidłowego przekazywania impulsu nerwowego. W przypadku mieliny kwasy tłuszczowe mogą stanowić nawet 81% suchej masy, w istocie białej ich zawartość sięga 49–66%, a w istocie szarej stanowią maksymalnie 40% (O'Brien i Sampson, 1965). Także zawartość poszczególnych frakcji tłuszczu jest różna dla odmiennych obszarów mózgu, przy czym fosfatydylocholino i fosfatydyloetanolaminy stanowią ich największy odsetek (Cederholm i in., 2013).

Największą rolę przypisuje się wielonienasyconym kwasom tłuszczowym (PUFA) z grupy *n*-3 i *n*-6, które pełnią kluczową rolę w modulacji procesów zapalnych. Najliczniej występującym PUFA w mózgu jest kwas dokozaheksaenowy (DHA, 22:6 *n*-3), stanowiący około 10% wszystkich kwasów tłuszczowych, oraz kwas arachidonowy (AA, 20:4 *n*-6), za to kwasy linolowy (LA, 18:2 *n*-6) i α -linolenowy (ALA, 18:3 *n*-3) znajdują się w mózgu tylko w śladowych ilościach (Cederholm i in., 2013). DHA i AA mogą być produkowane bezpośrednio przez astrocyty, jednak konwersja PUFA zachodząca w mózgu jest na tyle subtelna, że ich główne źródło stanowią przemiany PUFA zachodzące w wątrobie, skąd transportowane są do neuronów i włączane w ich fosfolipidy błonowe (Zhang i in., 2010b). Kwasy z grupy *n*-6, szczególnie AA, należą do silnych czynników prozapalnych, dlatego też niezwykle ważne jest zachowanie odpowiedniej proporcji spożywanych kwasów *n*-6/*n*-3, ponieważ konkurują one ze sobą o te same ścieżki metaboliczne (Bederska-Łojewska i in., 2013). Istnieją pewne dowody naukowe na redukcję stężenia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (*n*-3 PUFA) w mózgu w procesie starzenia się oraz w chorobie Alzheimera. *n*-3 PUFA wykazują właściwości przeciwzapalne i antyamyloidogenne, a także mogą redukować fosforylację białka tau (Green i in., 2007). Wiele badań obserwacyjnych wykazało związek między *n*-3 PUFA a procesami starzenia się funkcji poznawczych. Badania wykazały korzystny wpływ suplementacji *n*-3

PUFA na funkcje poznawcze, szczególnie u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczym (Hooper i in., 2018). Niestety współczesna dieta krajów zachodnich obfituje w kwasy *n*-6, które wywołują w organizmie chroniczny stan zapalny.

Oprócz regulacji procesów zapalnych kwasy te uczestniczą także w neurotransmisji, przez co wpływają na neuroplastyczność, zdolność do nauki i synaptogenezę (Fontani i in., 2005). PUFA zlokalizowane w błonach komórkowych mogą stać się prekursorami dla cząstek sygnałowych, regulujących przetrwanie neuronów (Joseph i in., 2009). Neuroprotektoryjne działanie *n*-3 może wynikać ze stymulacji produkcji czynnika BDNF, zapobieganiu formowania się złogów β -amyloidu, redukcji stresu oksydacyjnego czy promowania neurogenezy (Cole i Frautschy, 2010). Efekt ten może częściowo wynikać ze zwiększenia aktywności SIRT2 w hipokampie (Gómez-Pinilla, 2008). Jak pokazują badania, biosynteza kwasów *n*-3 wyraźnie spada z wiekiem, także w obszarach mózgu zaangażowanych w funkcje poznawcze i motoryczne (Muskiet i in., 2004; Joseph i in., 2009). Naukowcy sugerują nawet, że włączenie do diety pokarmów bogatych w DHA przez naszych przodków było kluczowe dla ewolucyjnego procesu rozwoju naszego mózgu (Gómez-Pinilla, 2008).

Wiele danych epidemiologicznych wskazuje, że zwiększone spożycie DHA, jak i jego głównego źródła, czyli ryb, wiąże się z obniżonym ryzykiem wystąpienia demencji (Cole i in., 2009; Yurko-Mauro i in., 2010). Podobnie obniżony poziom kwasów *n*-3 we krwi koreluje z częstszymi przypadkami zaburzeń poznawczych (Heude i in., 2003). Pozytywną korelację pomiędzy stężeniem DHA w czerwonych krwinkach, a pamięcią, funkcjami wykonawczymi oraz objętością mózgu odnotowali również Tan i in. (2012). Według autorów korzystny wpływ kwasów *n*-3 na mózg może wynikać z ich interakcji z układem naczyniowym, w tym zdolności do obniżania ciśnienia krwi, ryzyka zakrzepicy oraz poziomu trójglicerydów. Suplementacja diety starych gryzoni DHA, jak i orzechami włoskimi, które również stanowią jego bogate źródło, wyraźnie zredukowała aktywność mikrogleju w hipokampie, redukując stan zapalny i prowadząc do poprawy funkcji mózgu (Willis i in., 2009; Labrousse i in., 2012). DHA może także zmniejszać akumulację złogów amyloidu zarówno u myszy z AD, jak i w kulturach ludzkich neuronów (Joseph i in., 2009).

Okazuje się, że podawanie DHA osobom zdrowym, jak i tym z zaawansowaną AD nie przynosi tak efektywnych wyników, jak w przypadku osób starszych w początkowych stadiach demencji, gdzie zwiększenie poziomu DHA wyraźnie poprawiło ich funkcje poznawcze (Yurko-Mauro i in., 2010; Mazereeuw i in., 2012). Także roczna suplementacja olejem rybnym prowadząca do dwukrotnego wzrostu stężenia DHA i EPA przyczynia się do poprawy pamięci wśród pacjentów z łagodnym upośledzeniem funkcji poznawczych (Lee i in., 2013). Wydaje się więc, że suplementacja PUFA powinna być skierowana przede wszystkim do tej grupy osób. Badania na zwierzętach również potwierdzają, że suplementacja DHA w wieku starczym może

wspomagać plastyczność mózgu i neurogenezę, przywracając ją na poziom obserwowany u młodych (Martin i in., 2002; Kawakita i in., 2006).

6.6. Wysilek fizyczny

Badania dowodzą, że regularny wysilek fizyczny (WF) wykazuje szereg korzystnych efektów zdrowotnych, łagodząc tym samym objawy starzenia i zmniejszając zachorowalność, a nawet przyczyniając się do redukcji śmiertelności (Martinson i in., 2001; Vogel i in., 2009; Sun i in., 2010). Osoby starsze aktywne fizycznie powyżej 30 minut tygodniowo cechował prawie 3-krotnie niższy współczynnik śmiertelności. Brak aktywności fizycznej jest uważany za jeden z czynników ryzyka wystąpienia AD, a ograniczenie nawet jednego z nich o 10–25% może zapobiec nawet 3 mln przypadków zachorowań (Barnes i Yaffe, 2011).

Wiele badań opartych na metaanalizie pokazuje, że ćwiczenia aerobowe pozytywnie wpływają na prędkość przetwarzania, funkcje wykonawcze i w mniejszym stopniu także pamięć (Smith i in., 2010). Dodatkowo, ćwiczenia aerobowe, w przeciwieństwie do ćwiczeń rozciągających, wpływają także na strukturę hipokampu, zwiększając jego objętość, a także poprawiając pamięć przestrzenną badanych (Erickson i in., 2011). Dowodzi to, że hipokamp jest strukturą modyfikowalną przez całe życie. W innym kilkuletnim doświadczeniu Erickson i in. (2010) udowodnili, że nawet zwykłe spacerowanie pozytywnie wpływa na objętość hipokampa i kory nowej u zdrowych, starszych osób i to nawet 9 lat po rozpoczęciu eksperymentu. Osoby aktywne fizycznie w dowolnym momencie życia wykazywały mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń poznawczych pod koniec życia (Middleton i in., 2010; Geda i in., 2010). Za to u transgenicznych myszy z ludzkim genem białka tau WF zapobiegł rozwojowi patologii i zaburzeń pamięci obserwowanych u chorych na AD (Belarbi i in., 2011). Stranahan i in. (2010) w swoich badaniach na myszach pokazali, że osobniki poddane WF cechują się zwiększoną aktywnością genów związanych z plastycznością synaptyczną i funkcją mitochondriów, jednocześnie wykazując obniżoną ekspresję genów stresu oksydacyjnego i metabolizmu lipidów. Ponadto WF pozytywnie wpłynął także na proces uczenia się zwierząt. Może mieć to związek z obserwowaną zwiększoną neurogenezą w hipokampie zwierząt poddanych treningowi (Kim i in., 2010; Mustroph i in., 2012). Co więcej badania Grégoire i in. (2014) sugerują, że to właśnie WF, a nie stymulacja funkcji poznawczych, prowadzi do wzmożonej neurogenezy. Yang i in. (2014a) zauważyli, że WF może wzmocnić także procesy naprawcze DNA w neuronach. Aktywność fizyczna prowadzi także do wzmożonej angiogenezy w różnych obszarach mózgu (Kerr i in., 2010). Ważną adaptacją wynikającą z ćwiczeń jest również zwiększona odporność na stres, co chroni organizm nie tylko przed skutkami chronicznej reakcji stresowej, ale wiąże się również z minimalizacją kosztów energetycznych (van Praag i in., 2014).

Biologiczne podstawy tłumaczące sposób, w jaki ćwiczenia wpływają na funkcje mózgu, nie są jeszcze do końca poznane. Jedną z możliwości, podobnie jak w przypadku RK, jest aktywacja BDNF, którego stężenie i ekspresja w hipokampie wyraźnie wzrasta w odpowiedzi na WF, poprawiając pamięć i zdolności do nauki (Aguiar i in., 2011; Bechara i Kelly, 2013). Potwierdzają to dane uzyskane przez Li i in. (2008), gdzie częściowa ablacja receptorów dla BDNF w NSC uniemożliwiała neurogenezę w odpowiedzi na ćwiczenia fizyczne. Wzrost aktywności BDNF po ćwiczeniach może prowadzić również do zwiększenia gęstości kolców dendrytycznych w hipokampie (Stranahan i in., 2009), jak również działać neuroprotekcynie zapobiegając stanowi zapalnemu w mózgu i obumieraniu neuronów, co bardzo często obserwowane jest w przebiegu PD (Wu i in., 2011). Nawet niewielki wysiłek fizyczny u starych szczurów był wystarczający, aby zapobiec aktywacji mikrogleju i zaburzeniom procesów uczenia się (Kohman i in., 2012; Barrientos i in., 2011).

Do jeszcze innych wniosków doszli Lorens-Martín i in. (2010), którzy postulują, że dobroczynne działanie WF jest zależne od aktywności czynnika IGF1, który moduluje zachowanie zwierząt i neurogenezę. Kobilo i in. (2011) proponują z kolei, że czynniki aktywowane obwodowo mogą odpowiadać za korzystny efekt ćwiczeń na funkcje poznawcze. W swoim doświadczeniu wykazali, że farmakologiczna aktywacja mięśni poprzez iniekcję antagonisty AMPK może stymulować hipokompalną neurogenezę oraz poprawiać zdolności do nauki zarówno u młodych, jak i starych myszy, gdzie dodatkowo zwiększyła ekspresję genów odpowiedzialnych za plastyczność mózgu.

6.7. α -ketoglutaran

α -ketoglutaran (AKG), jako jeden z metabolitów pośrednich cyklu Krebsa, uczestniczy w przemianach glukozy oraz produkcji komórkowego ATP. Cykl ten jest częścią szlaku odpowiedzialnego za utlenianie węglowodanów, kwasów tłuszczowych oraz aminokwasów, czyli źródła energii pochodzącej z pokarmu. AKG stanowi ważny związek dla metabolizmu komórkowego, gdzie uczestniczy w usuwaniu toksycznego amoniaku, który przekształca do glutaminianu lub glutaminy (Niemiec i in., 2011), które następnie mogą służyć jako prekursorzy proliny i argininy (Tatara i in., 2012). Badanie przeprowadzone przez nasz zespół miało na celu zbadanie wpływu poziomu tłuszczu w diecie i dodatku AKG u szczurów w średnim wieku na fenotyp metaboliczny i profilowanie ekspresji genów związane ze starzeniem się podwzgórza. Suplementacja szczurów dietą wysokotłuszczową (HFD) z AKG znacząco osłabiła zmiany w profilu ekspresji genów podwzgórza związane z wiekiem, wywołane karmieniem HFD, prowadząc do odpowiedzi molekularnej niemal identycznej jak w grupie kontrolnej. Porównując profil ekspresji genów z grupą HFD, suplementacja AKG wywo-

łała istotną nadekspresję sześciu genów (przypisanych do odpowiedzi zapalnej, neurodegeneracji i transmisji synaptycznej, proteostazy, laminopatii lub regulacji cytoszkieletu), które stanowią 7% badanych genów. Chociaż wpływ AKG na starzenie się mózgu nie został jeszcze dokładnie poznany, wykazano, że AKG może zapobiegać dysfunkcji mitochondriów i łagodzić objawy choroby Alzheimera. W grupie HFD+AKG tylko jeden z 84 badanych genów – FCGBP – regulujący neurodegenerację i transmisję synaptyczną, wykazał istotnie zmniejszoną ekspresję w porównaniu z grupą kontrolną. Podsumowując, nasze badanie wykazało, że interwencja żywieniowa stanowi skuteczne podejście do modulacji molekularnych markerów starzenia się mózgu, co z kolei może stanowić nowe cele diagnostyczne lub terapeutyczne w optymalizacji okresu dobrego zdrowia (Szczurek-Janicka i in., 2021).

AKG wykazuje także właściwości antyoksydacyjne zapobiegając formowaniu ROS oraz peroksydacji lipidów, a także zapobiegając uszkodzeniom mtDNA w mózgu (Yamamoto i Mohanan, 2003; Velvizhi i in., 2002; Thomas i in., 2014; Niemiec i in., 2011). Niestety wraz z wiekiem poziom AKG we krwi wyraźnie spada i może osiągnąć wartość nawet 10-krotnie niższą w porównaniu do młodych, a dostępne obecnie produkty żywnościowe nie zawierają jego dużych ilości (Harrison i Pierzynowski, 2008). Co interesujące, w trakcie postu, w odpowiedzi na RK oraz po wysiłku fizycznym dochodzi do wzrostu jego stężenia (Chin i in., 2014; Lin i in., 2015).

Chin i in. (2014) wykazali, że AKG, w przeciwieństwie do innych metabolitów cyklu Krebsa, może przedłużać życie *C. elegans* nawet o 50%, a także opóźnić wystąpienie wielu objawów starzenia. Autorzy sugerują, że efekt ten wynika z inhibicji syntazy ATP, czego rezultatem jest zmniejszona produkcja ATP, mniejsze zużycie tlenu oraz wzrost autofagii, co wskazuje na regulację ścieżki mTOR. Spadek w poziomie produkowanej energii sugeruje, że efekt AKG może naśladować działanie RK. Ostatnie badania pokazują, że AKG może być także potencjalnym terapeutyką w leczeniu PD, gdzie zapobiegałby akumulacji α -synukleiny w mózgu (Satpute i in., 2013). Na podstawie istniejących dowodów wydaje się, że AKG może zapobiegać skutkom starzenia oraz wielu chorobom promując neurogenezę, wzmacniając strukturę kości, zwiększając absorpcję aminokwasów i minerałów, poprawiając wydajność mięśni, regulując metabolizm lipidów, zapobiegając usztywnianiu tętnic, a także działając antynowotworowo (Harrison i Pierzynowski, 2008; Radzki i in., 2009). W rezultacie AKG może zapobiegać chorobom metabolicznym, nowotworom czy chorobom układu sercowo-naczyniowego (Rzeski i in., 2012; Śliwa i in., 2009).

7. Podsumowanie

Dziś już wiemy, że odpowiednia dieta i odpowiedni styl życia są kluczem do długiego i zdrowego życia. Odkrycie, że poszczególne składniki diety mogą regulować starzenie oraz funkcje mózgu, jest niezwykle obiecujące i rodzi nadzieję, że starzeniu będzie można wreszcie zapobiec. Pomimo klarownych dowodów na temat korzystnego działania redukcji kalorycznej i wysiłku fizycznego na zdrowie mózgu niewiele osób korzysta z tego typu rozwiązań. Konsumpcji dużej liczby kalorii winny jest nie tylko przemysł spożywczy, który produkuje żywność bogatą w cukry proste i tłuszcze nasycone, ale także my sami poprzez propagowanie niezdrowych nawyków żywieniowych i prowadzenie zmotoryzowanego stylu życia (Mattson, 2015). Ironią jest więc fakt, że mnogość pokarmów i ich łatwy dostęp – wydawałoby się zaleta krajów rozwiniętych – jest tak naprawdę ich złą i to równie groźną jak niedożywienie dotykającą kraje najbiedniejsze (Gómez-Pinilla, 2008). I choć ciągle wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi, to być może, dzięki dalszemu rozwojowi nauki, już niedługo naukowcy opracują strategie żywieniowe mające na celu spowolnienie starzenia. Z pomocą może przyjść także medycyna przeciwstarzeniowa, która próbuje niwelować poszczególne markery starzenia przy użyciu biotechnologii. Czy jednak projekty podobne do wspomnianego wcześniej SENS odniosą sukces na miarę entuzjazmu jego założyciela Aubrey de Greya, pokaże dopiero przyszłość. SENS łączy trening mózgu, stymulację i testy w jednym przenośnym systemie. Póki co, tylko od nas samych zależy, czy zmienimy nasze nawyki żywieniowe, a długie i zdrowe życie stanie się rzeczywistością. Należy również podkreślić, że nieocenioną rolę w badaniach nad funkcjami mózgu odegrały zwierzęta i dzięki nim nauka w tym zakresie uzyskała ogromną wiedzę, którą wykorzystujemy na co dzień w medycynie ludzkiej.

8. Piśmiennictwo

- Abraham J., Johnson R.W. (2009). Consuming a diet supplemented with resveratrol reduced infection-related neuroinflammation and deficits in working memory in aged mice. *Rejuvenation Res.* 12: 445–453.
- Aigbogun M.S., Stellhorn R., Krasa H., Kostic D. (2017). Severity of memory impairment in the elderly: Association with health care resource use and functional limitations in the United States. *Alzheimer's Dementia* (Amsterdam, Netherlands), 8: 51–59.
- Aguiar A.S., Castro A.A., Moreira E.L., Glaser V., Santos A.R., Tasca C.I. (2011). Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. *Mech. Ageing Develop.*, 132(11): 560–567.
- Ahlskog J.E., Geda Y.E., Graff-Radford N.R., Petersen R.C. (2011). Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clinic Proc.*, 86(9): 876–884.

- Ahlqvist K.J., Hämäläinen R.H., Yatsuga S., Uutela M., Terzioglu M., Götz A. (2012). Somatic progenitor cell vulnerability to mitochondrial DNA mutagenesis underlies progeroid phenotypes in Polg mutator mice. *Cell Metabol.*, 15(1): 100–109.
- Al-Khalifa A., Mathew T.C., Al-Zaid N.S., Mathew E., Dashti H.M. (2009). Therapeutic role of low-carbohydrate ketogenic diet in diabetes. *Nutrition*, 25(11-12): 1177–1185.
- Albani D., Polito L., Batelli S., De Mauro S., Fracasso C., Martelli G. (2009). The SIRT1 activator resveratrol protects SK-N-BE cells from oxidative stress and against toxicity caused by alpha-synuclein or amyloid-beta (1–42) peptide. *J. Neurochem.*, 110: 1445–1456.
- Albani D., Polito L., Signorini A., Forloni G. (2010). Neuroprotective properties of resveratrol in different neurodegenerative disorders. *Biofactors*, 36(5): 370–376.
- Albani D., Ateri E., Mazzuco S., Ghilardi A., Rodilossi S., Biella G. (2014). Modulation of human longevity by SIRT3 single nucleotide polymorphisms in the prospective study “Treviso Longeva (TRELONG)”. *Age*, 36(1): 469–478.
- Alirezai M., Kemball C.C., Flynn C.T., Wood M.R., Whitton J.L., Kiosses W.B. (2010). Short-term fasting induces profound neuronal autophagy. *Autophagy*, 6: 702–710.
- Alzheimer A. (1894). Die arteriosklerotische atrophie des gehirns. *Neurologisches centralblatt.*, 13: 765–767.
- Alzheimer A. (1897). Über perivasculäre gliose. *Allgem. Zeitschr. Psych. Psychisch gericht. Med.*, 53: 863–865.
- Alzheimer A. (1898a). Die colloidentartung des gehirns. *Archiv für Psychiatrie*, 30: 18–53.
- Alzheimer A. (1898b). Neuere arbeiten über die dementia senilis und die auf atheromatöser gefäßerkrankung basierenden gehirnkrankheiten. *Monatsschrift für Psychiatrie*, 3: 101–115.
- Alzheimer A. (1899). Beitrag zur pathologischen anatomie der seelenstörungen des greisenalters. *Neurologisches Centralblatt.*, 18: 95–97.
- Alzheimer A. (1900). Einiges zur pathologischen anatomie der chronischen geistesstörungen. *Allgemeine zeitschrift für psychiatrie und psychisch-gerichtliche medizing*, 57: 597–599.
- Amrein I., Isler K., Lipp H.P. (2011). Comparing adult hippocampal neurogenesis in mammalian species and orders: Influence of chronological age and life history stage. *Eur. J. Neurosci.*, 34(6): 978–987.
- Anglade P., Vyas S., Hirsch E.C., Agid Y. (1997). Apoptosis in dopaminergic neurons of the human substantia nigra during normal aging. *Histol. Histopathol.*, 12: 603–610.
- Anselmi C.V., Malovini A., Roncarati R., Novelli V., Villa F., Condorelli G. (2009). Association of the FOXO3A locus with extreme longevity in a southern Italian centenarian study. *Rejuvenation Res.*, 12(2): 95–104.
- Anstey K.J., Low L.F. (2004). Normal cognitive changes in aging. *Austral. Fam. Physician*, 33(10): 783.
- Appelberg K.S., Houda D.A., Prins M.L. (2009). The effects of a ketogenic diet on behavioral outcome after controlled cortical impact injury in the juvenile and adult controlled cortical impact injury in the juvenile and adult rat. *J. Neurotrauma*, 26: 497–506.
- Arumugam T.V., Phillips T.M., Cheng A., Morrell C.H., Mattson M.P., Wan R. (2010). Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Ann. Neurol.*, 67:41–52.
- Asha Devi S. (2009). Aging brain: prevention of oxidative stress by vitamin E and exercise. *Sci. World J.*, 9: 366–372.
- Austad S.N. (1993). Retarded senescence in an insular population of Virginia opossums (*Didelphis virginiana*). *J. Zool.*, 229(4): 695–708.

- Atzmon G., Cho M., Cawthon R.M., Budagov T., Katz M., Yang X. (2010). Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians. *Proceed. Nat. Acad. Sci.*, 107(suppl 1): 1710–1717.
- Bacon E.R., Brinton R.D. (2021). Epigenetics of the developing and aging brain: Mechanisms that regulate onset and outcomes of brain reorganization. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 125: 503–516.
- Bajo-Graneras R., Ganfornina M.D., Martin-Tejedor E., Sanchez D. (2011). Apolipoprotein D mediates autocrine protection of astrocytes and controls their reactivity level, contributing to the functional maintenance of paraquat-challenged dopaminergic systems. *Glia*, 59: 1551–1566.
- Baker G.T., Sprott R.L. (1988). Biomarkers of aging. *Exp. Gerontol.*, 23(4-5): 223–239; DOI: 10.1016/0531-5565(88)90025-3.
- Baliatti M., Giorgetti B., Fattoretti P., Grossi Y., Di Stefano G., Casoli T. (2008). Ketogenic diets cause opposing changes in synaptic morphology in CA1 hippocampus and dentate gyrus of late-adult rats. *Rejuvenation Res.*, 11: 631–640.
- Baliatti M., Casoli T., Di Stefano G., Giorgetti B., Aicardi G., Fattoretti P. (2010). Ketogenic diets: an historical antiepileptic therapy with promising potentialities for the aging brain. *Ageing Res. Rev.*, 9(3): 273–279.
- Bañuelos C., Beas B.S., McQuail J.A., Gilbert R.J., Frazier C.J., Setlow B., Bizon J.L. (2014). Prefrontal cortical GABAergic dysfunction contributes to age-related working memory impairment. *J. Neurosci.*, 34(10): 3457–3466.
- Barbieri M., Bonafe M., Franceschi C., Paolisso G. (2003). Insulin/IGF-I-signaling pathway: an evolutionarily conserved mechanism of longevity from yeast to humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 285(5): 1064–1071.
- Barnes D.E., Yaffe K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.*, 10: 819–828.
- Barrientos R.M., Frank M.G., Watkins L.R., Maier S.F. (2010). Memory impairments in healthy aging: role of aging-induced microglial sensitization. *Aging Disease*, 1: 212–231.
- Barrientos R.M., Frank M.G., Crysdale N.Y., Chapman T.R., Ahrendsen J.T., Day H.E., Campeau S, Watkins LR, Patterson S.L., Maier S.F. (2011). Little exercise, big effects: reversing aging and infection-induced memory deficits, and underlying processes. *J. Neurosci.*, 31: 11578–11586.
- Baserga R., Peruzzi F., Reiss K. (2003). The IGF-1 receptor in cancer biology. *Int. J. Cancer*, 107(6): 873–887; DOI: 10.1002/ijc.11487.
- Baur J.A., Sinclair D.A. (2006). Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature rev. Drug Discovery*, 5(6): 493–506.
- Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L., Jamieson H.A., Lerin C., Kalra A., Sinclair D.A. (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 444(7117): 337–342.
- Bechara R.G., Kelly A.M. (2013). Exercise improves object recognition memory and induces BDNF expression and cell proliferation in cognitively enriched rats. *Behav. Brain Res.*, 245: 96–100.
- Bederska-Łojewska D., Orczewska-Dudek S., Pieszka M. (2013). Metabolism of arachidonic acid, its concentration in animals products and the influence on inflammatory processes in the human body – a review. *Ann. Anim. Sci.*, 13(2): 177–194.
- Beekman M., Nederstigt C., Suchiman H.E., Kremer D. (2010). Genome-wide association study (GWAS)-identified disease risk alleles do not compromise human longevity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107: 18046–18059.

- Belarbi K., Burnouf S., Fernandez-Gomez F.J., Laurent C., Lestavel S., Figeac M. (2011). Beneficial effects of exercise in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease-like Tau pathology. *Neurobiol. Dis.*, 43(2): 486–494.
- Bell E.L., Guarente L. (2011). The SirT3 divining rod points to oxidative stress. *Mol. Cell*, 42: 561–568.
- Bellaver B., Souza D.G., Souza D.O., Quincozes-Santos A. (2014). Resveratrol increases antioxidant defenses and decreases proinflammatory cytokines in hippocampal astrocyte cultures from newborn, adult and aged Wistar rats. *Toxicol. In Vitro*, 28(4): 479–484.
- Bender A., Krishnan K.J., Morris C.M., Taylor G.A., Reeve, A. K., Perry R.H., Turnbull D.M. (2006). High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nature Genetics*, 38(5): 515–517.
- Binswanger O. (1894). Die abgrenzung der allgemeinen progressiven paralyse. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 31:1103–1105, 1137–1139, 1180–1186.
- Bishop N.A., Lu T, Yankner B.A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464(7288): 529–535.
- Bjelakovic G., Nikolova D., Glud L.L., Simonetti R.G., Glud C. (2007). Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 297: 842–857.
- Blagosklonny M.V. (2011). Hormesis does not make sense except in the light of TOR-driven aging. *Aging (Albany NY)*, 3(11): 1051–1062.
- Blagosklonny M.V. (2013). M(o)TOR of Aging: MTOR as a Universal Molecular Hypothalamus. *Aging (Albany NY)* 5,7: 490–494.
- Bloss E.B., Janssen W.G., McEwen B.S., Morrison J.H. (2010). Interactive effects of stress and aging on structural plasticity in the prefrontal cortex. *J. Neurosci.*, 30: 6726–6731.
- Bloss E.B., Janssen W.G., Ohm D.T., Yuk F.J., Wadsworth S., Saardi K.M. (2011). Evidence for reduced experience-dependent dendritic spine plasticity in the aging prefrontal cortex. *J. Neurosci.*, 31: 7831–7839.
- Bloss E.B., Puri R., Yuk F., Punsoni M., Hara Y., Janssen W.G. (2013). Morphological and molecular changes in aging rat prelimbic prefrontal cortical synapses. *Neurobiol. Aging*, 34(1): 200–210.
- Bough K.J., Wetherington J., Hassel B., Pare J.F., Gawryluk J.W., Greene J.G., Shaw R., Smith Y., Geiger J.D., Dingledine R.J. (2006). Mitochondrial biogenesis in the anti-convulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann. Neurol.*, 60(2): 223–235.
- Bratic A., Larsson N.G. (2013). The role of mitochondria in aging. *J. Clin. Invest.*, 123: 951–957.
- Brayne C., Gill C., Paykel E.S., Huppert F. O'Connor D.W. (1995). Cognitive decline in an elderly population – a two wave study of change. *Psychol. Med.*, 25: 673–683.
- Brito D.V.C., Karaca K.G., Kupke J., Mudlaff F., Zeuch B, Gomes R., Lopes L.V., Oliveira A.M.M. (2020). Modeling human age-associated increase in Gadd45 γ expression leads to spatial recognition memory impairments in young adult mice. *Neurobiol. Aging*, 94: 281–286.
- Brunet A., Sweeney L.B., Sturgill J.F., Chua K.F., Greer P.L., Lin Y., Greenberg M.E. (2004). Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*, 303(5666): 2011–2015.
- Bueno N.B., de Melo I.S., de Oliveira S.L., da Rocha Ataíde T. (2013). Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.*, 110(7): 1178–1187.

- Bunik V., Fernie A. (2009). Metabolic control exerted by the 2-oxoglutarate dehydrogenase reaction: a cross-kingdom comparison of the crossroad between energy production and nitrogen assimilation. *J. Biochem.*, 422: 405–421.
- Burke S.N., Barnes C.A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Rev. Neurosci.*, 7(1): 30–40.
- Burnett C., Valentini S., Cabreiro F., Goss M., Somogyvari M., Piper M.D. (2011). Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila*. *Nature*, 477: 482–485.
- Butler R.N., Fossel M., Harman S.M., Heward C.B., Olshansky S.J., Perls T.T. (2002). Is there an antiaging medicine? *J. Gerontology Ser. A: Biol. Sci. Med. Sci.*, 57(9): B333–B338.
- Cakatay U., Telci A., Kayali R., Tekeli F., Akcay T., Sivas A. (2001). Relation of oxidative protein damage and nitrotyrosine levels in the aging rat brain. *Exp. Gerontol.*, 36: 221–229.
- Calado R.T., Young N.S. (2009). Telomere diseases. *N. Engl. J. Med.*, 361: 2353–2365.
- Campisi J. (2005). Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell*, 120(4): 513–522.
- Candelario-Jalil E., de Oliveira A.C., Gräf S., Bhatia H.S., Hüll M., Muñoz E., Fiebich B.L. (2007). Resveratrol potentially reduces prostaglandin E2 production and free radical formation in lipopolysaccharide-activated primary rat microglia. *J. Neuroinflamm.*, 4(1): 25.
- Cantó C., Auwerx J. (2011). Calorie restriction: is AMPK a key sensor and effector? *Physiology (Bethesda)*, 26(4): 214–224.
- Cao K., Graziotto J.J., Blair C.D., Mazzulli J.R., Erdos M.R., Krainc D., Collins F.S. (2011). Rapamycin reverses cellular phenotypes and enhances mutant protein clearance in Hutchinson-Gilford progeria syndrome cells. *Sci. Translat. Med.*, 3(89): 89ra58–89ra58.
- Cardinale A., de Stefano M.C., Mollinari C., Racaniello M., Garaci E., Merlo D. (2014). Biochemical Characterization of Sirtuin 6 in the Brain and Its Involvement in Oxidative Stress Response. *Neurochem. Res.*, 40(1): 59–69.
- Carrier H. (1902). Etude critique sur quelques points de l'histologie normale et pathologique de la cellule nerveuse examinée par la méthode de Nissl, à propos de recherches sur les altérations histologiques des centres nerveux dans les délires toxi-infectieux des alcooliques, le delirium tremens fébrile et le délire aigu, réflexions pathogéniques. These Lyon.
- Casagrande M., Marselli G., Agostini F., Forte G., Favieri F., Guarino A. (2022). The complex burden of determining prevalence rates of mild cognitive impairment: A systematic review. *Front. Psychiatry*, 13: 960648; DOI: 10.3389/fpsy.2022.960648.
- Cavazzini M., Bliss T., Emptage N. 2005. Ca^{2+} and synaptic plasticity. *Cell Calcium*, 38: 355–367.
- Cederholm T., Salem N., Palmblad J. (2013). Ω -3 Fatty Acids in the Prevention of Cognitive Decline in Humans. *Advance Nutr.*, 4(6): 672–676.
- Cattaneo A., Cattane N., Galluzzi S., Provasi S., Lopizzo N., Festari C. (2017). Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol. Aging*, 49: 60–68.
- Cerletti U. (1902). Contributo sperimentale alla conoscenza dei processi di fagocitosi nella sostanza cerebrale. *Annali del Istituto Psichiatrico della R. Università di Roma*, 1: 65–73.
- Chachay V.S., Kirkpatrick C.M., Hickman I.J., Ferguson M., Prins J.B., Martin J.H. (2011). Resveratrol—pills to replace a healthy diet?. *British J. Clinical Pharmacol.*, 72(1): 27–38.

- Charisis S., Yannakoulia M., Scarmeas N. (2025). Diets to promote healthy brain ageing. *Nat. Rev. Neurol.*, 21: 5–16; <https://doi.org/10.1038/s41582-024-01036-9>
- Cheng A., Hou Y., Mattson M.P. (2010). Mitochondria and Neuroplasticity. *ASN Neuro*, 2(5): AN20100019.
- Cheng C.M., Hicks K., Wang J., Eagles D.A., Bondy C.A. (2004). Caloric restriction augments brain glutamic acid decarboxylase-65 and -67 expression. *J. Neurosci. Res.*, 77(2): 270–276.
- Chin R.M. et al. (2014). The Metabolite Alpha-Ketoglutarate Extends Lifespan by Inhibiting the ATP Synthase and TOR. *Nature*, 510 (7505): 397–401.
- Choi J.H., Won M.H. (2011). Microglia in the normally aged hippocampus. *Lab. Anim. Res.*, 27(3): 181–187.
- Christensen K., Doblhammer G., Rau R., Vaupel J.W. (2009). Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*, 374(9696): 1196–1208.
- Codocedo J.F., Allard C., Godoy J.A., Varela-Nallar L., Inestrosa N.C. (2012). SIRT1 regulates dendritic development in hippocampal neurons. *PLoS ONE*, 7: e47073.
- Coffee C.J. (2004). *Quick Look: Metabolism*, Hayes Barton Press, 169 ss.
- Cole G.M., Frautschy S.A. (2010). DHA May Prevent Age-Related Dementia. *J. Nutr.*, 140(4): 869–874.
- Cole G.M., Ma Q.L., Frautschy S.A. (2009). Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.*, 81(2-3): 213–221.
- Colman R.J., Anderson R.M., Johnson S.C., Kastman E.K., Kosmatka K.J., Beasley T.M., Weindruch R. (2009). Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 325(5937): 201–204.
- Cornejo V.E., Cabello J.F., Colombo M.C., Raimann E.B. (2007). Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT-1 SD) treated with ketogenic diet. Report of one case. *Rev. Med. Chil.*, 135: 631–635.
- Cosentino C., Mostoslavsky R. (2013). Metabolism, longevity and epigenetics. *Cell Mol. Life Sci.*, 70: 1525–1541.
- Cosentino S., Schupf N., Christensen K., Andersen S.L., Newman A., Mayeux R. (2013). Reduced prevalence of cognitive impairment in families with exceptional longevity. *JAMA Neurol.*, 70: 867–874.
- Coskren P.J., Luebke J.I., Kabaso D., Wearne S.L., Yadav A., Rumbell T., Hof P.R., Weaver C.M. (2015). Functional consequences of age-related morphologic changes to pyramidal neurons of the rhesus monkey prefrontal cortex. *J. Comput. Neurosci.*, 38(2): 263–283.
- Cottart C.H., Nivet-Antoine V., Laguillier-Morizot C., Beaudoux J.L. (2010). Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Molecul. Nutr. Food Res.*, 54(1): 7–16.
- Cotter D.G., Schugar R.C., Crawford P.A. (2013). Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Amer. J. Physiol.-Heart Circul. Physiol.*, 304 (8): 1060–1076.
- Cramer A. (1904). Pathologische anatomie der psychosen, in: Flatau, E., Jacobson, L., Minor, L. (Eds.), *Handbuch der pathologischen anatomie des nervensystems*. Karger, Berlin, ss.1469–1548.
- Cui H., Kong Y., Zhang H. (2012). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J. Signal Transduct.*, ID 646354; <https://doi.org/10.1155/2012/646354>.
- Cunnane S., Nugent S., Roy M., Courchesne-Loyer A., Croteau E., Tremblay S. et al. (2011). Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition* 27(1): 3–20.
- Dal-Pan A., Pifferi F., Marchal J., Picq J.L., Aujard F. (2011a). Cognitive performances are selectively enhanced during chronic caloric restriction or resveratrol supplementation in a primate. *PLoS ONE*, 6(1): e16581.

- Dal-Pan A., Terrien J., Pifferi F., Botalla R., Hardy I., Marchal J. et al. (2011b). Caloric restriction or resveratrol supplementation and ageing in a non-human primate: first-year outcome of the RESTRIKAL study in *Microcebus murinus*. *Age*, 33(1): 15–31.
- Dang W. (2014). The controversial world of sirtuins. *Drug Discovery Today: Technologies* 12: e9–e17.
- Das U.N. (2021). “Cell Membrane Theory of Senescence” and the Role of Bioactive Lipids in Aging, and Aging Associated Diseases and Their Therapeutic Implications. *Biomolecules*, 11(2): 241; DOI: 10.3390/biom11020241.
- Das S.K., Gilhooly C.H., Golden J.K., Pittas A.G., Fuss P.J., Cheatham R.A., Tyler S. et al. (2007). Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 85: 1023–1030.
- Dash P.K., Orsi S.A., Moore A.N. (2006). Spatial memory formation and memory-enhancing effect of glucose involves activation of the tuberous sclerosis complex-Mammalian target of rapamycin pathway. *J. Neurosci.*, 26: 8048–8056.
- Dassati S., Waldner A., Schweigreiter R. (2014). Apolipoprotein D takes center stage in the stress response of the aging and degenerative brain. *Neurobiol. Aging*, 35(7): 1632–1642.
- Dawson T.M., Golde T.E., Lagier-Tourenne C. (2018) Animal models of neurodegenerative diseases. *Nat. Neurosci.*, 10:1370–1379; DOI: 10.1038/s41593-018-0236-8.
- de Magalhaes J.P., Curado J., Church G.M. (2009). Meta-analysis of age-related gene expression profiles identifies common signatures of aging. *Bioinformatics*, 25: 875–881.
- Deelen J., Beekman M., Capri M., Franceschi C., Slagboom P.E. (2013). Identifying the genomic determinants of aging and longevity in human population studies: progress and challenges. *Bioessays*, 35(4): 386–396.
- Dei R., Takeda A., Niwa H., Li M., Nakagomi Y., Watanabe M. et al. (2002). *Acta Neuropathol. (Berl.)* 104: 113.
- Della-Morte D., Dave K.R., DeFazio R.A., Bao Y.C., Raval A.P., Perez-Pinzon M.A. (2009). Resveratrol pretreatment protects rat brain from cerebral ischemic damage via a sirtuin 1–uncoupling protein 2 pathway. *Neuroscience*, 159(3): 993–1002.
- de Oliveira J., Ferro J., Guimarães V.H.D., da Luz F.Q. (2024). Try not to think about food: An association between fasting, binge eating and food cravings. *J. Nat. Med. Assoc.*, 116 (5): 588–599.
- Diano S., Farr S.A., Benoit S.C., McNay E.C., da Silva I., Horvath B. et al. (2006). Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nature Neurosci.*, 9(3): 381–388.
- Dietrich M.O., Antunes C., Geliang G., Liu Z.W., Borok E., Nie Y. et al. (2010). Agrp neurons mediate Sirt1’s action on the melanocortin system and energy balance: roles for Sirt1 in neuronal firing and synaptic plasticity. *J. Neurosci.*, 30(35): 11815–11825.
- Dilman V.M. (1971). Age-associated elevation of hypothalamic, threshold to feedback control, and its role in development, ageing, and disease. *Lancet*, 1: 1211–1219.
- Do Carmo S., Jacomy H., Talbot P.J., Rassart E. (2008). Neuroprotective effect of apolipoprotein D against human coronavirus OC43-induced encephalitis in mice. *J. Neurosci.*, 28: 10330–10338.
- Donmez G., Wang D., Cohen D.E., Guarente L. (2010). SIRT1 suppresses beta-amyloid production by activating the alpha-secretase gene ADAM10. *Cell*, 142: 320–332.
- Doonan R., McElwee J.J., Matthijssens F., Walker G.A., Houthoofd K., Back P. et al. (2008). Against the oxidative damage theory of aging: superoxide dismutases protect against oxidative stress but have little or no effect on life span in *Caenorhabditis elegans*. *Genes & Development*, 22(23): 3236–3241.

- Dutta A., Henley W., Robine J.M., Langa K.M., Wallace R.B., Melzer D. (2013). Longer lived parents: Protective associations with cancer incidence and overall mortality. *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.*, 68(11):1409–1418; DOI: 10.1093/gerona/glt061.
- Dzięgiel N., Szczurek P., Jura J., Pieszka M. (2018). Świnia jako zwierzę modelowe w translacyjnych badaniach biomedycznych. *Post. Hig. Med. Doświad.*, 72: 1032–1042.
- Eborowicz A. (1865). *Starość. Opiekun Domowy*, 43: 344–346.
- Elliott D.A., Weickert C.S., Garner B. (2010). Apolipoproteins in the brain: implications for neurological and psychiatric disorders *Clin. Lipidol.*, 51: 555–573.
- Encinas J.M., Sierra A. (2012). Neural stem cell deforestation as the main force driving the age-related decline in adult hippocampal neurogenesis. *Behav Brain Res.*, 227: 433–439.
- Erickson K.I., Raji C.A., Lopez O.L., Becker J.T., Rosano C., Newman A.B. I in. (2010). Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*, 75: 1415–1422.
- Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S., Basak C., Szabo A., Chaddock L. et al. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108(7): 3017–3022.
- Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A.M., Nordborg C., Peterson D.A. et al. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med.*, 4: 1313–1317.
- Farrell C., Buhidma Y., Mumford P., Heywood W.E., Hällqvist J., Flores-Aguilar L., Andrews E.J., Rahimzadah N., Taso O.S., Doran E., Swarup V., Head E., Lashley T., Mills K., Toomey C.E., Wiseman F.K. (2025). Apolipoprotein E abundance is elevated in the brains of individuals with Down syndrome-Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.*, 149(1): 49.
- Finch C.E. (1994). *Longevity, senescence and the genome*. University of Chicago Press.
- Finch C.E. (2010). Evolution in health and medicine Sackler colloquium: evolution of the human lifespan and diseases of aging: roles of infection, inflammation, and nutrition. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 107: 1718–1724.
- Finkel T., Deng C.X., Mostoslavsky R. (2009). Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 460(7255): 587–591.
- Finley L.W., Haigis M.C. (2009). The coordination of nuclear and mitochondrial communication during aging and calorie restriction. *Ageing Res. Rev.*, 8: 173–188.
- Figarska S.M., Vonk J.M., Boeze H.M. (2013). SIRT1 polymorphism, long-term survival and glucose tolerance in the general population. *PLOS ONE*, 8: e58636
- Fingar D.C., Blenis J. (2004). Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene* 23: 3151–3171.
- Fischer A., Sananbenesi F., Wang X., Dobbin M., Tsai L. H. (2007). Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature*, 447(7141): 178–182.
- Fischer O. (1907). Miliare nekrosen mit drüsigen wucherungen der neurofibrillen, eine regelmässige veränderung der hirnrinde bei seniler demenz. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 22: 361–372.
- Fjell A.M., Westlye L.T., Grydeland H., Amlien I., Espeseth T., Reinvang I. et al. (2013). Critical ages in the life course of the adult brain: nonlinear subcortical aging. *Neurobiol. Aging*, 34: 2239–2247.
- Flachsbar F., Caliebe A., Kleindorp R., Blanché H., von Eller-Eberstein H., Nikolaus S. et al. (2009). Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106(8): 2700–2705.
- Floyd R.A. (1999). Antioxidants, oxidative stress, and degenerative neurological disorders. *Exp. Biol. Med.*, 222(3): 236–245.

- Flourens P. (1824). *Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés*. Crevot, Paris.
- Flourens P. (1842). *Examen de la phrénologie*. Hogan&Thompson Second Edition 1946, 144 ss.
- Flourens P. (1855). *Human longevity*. Bailliere Publisher, London, 198 ss.
- Fontana L., Partridge L., Longo V. (2010). Extending healthy life span – from yeast to humans. *Science*, 328(5976): 321–326; DOI: 10.1126/science.1172539.
- Fontani G., Corradeschi F., Felici A., Alfatti F., Migliorini S., Lodi L. (2005). Cognitive and physiological effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Invest.*, 35: 691–699.
- Franceschi C., Bonafe M., Valensin S., Olivieri F., De L.M., Ottaviani E., De B.G. (2000). Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. NY Acad. Sci.*, 908: 244–254.
- Franck M., Tanner K.T., Tennyson R.L. et al. (2025). Nonuniversality of inflammaging across human populations. *Nat. Aging*; <https://doi.org/10.1038/s43587-025-00888-0>
- Freude S., Hettich M.M., Schumann C., Stöhr O., Koch L., Köhler C. et al. (2009). Neuronal IGF-1 resistance reduces A β accumulation and protects against premature death in a model of Alzheimer's disease. *The FASEB J.*, 23(10): 3315–3324.
- Fusco S., Pani G. (2013). Brain response to calorie restriction. *Cell. Mol. Life Sci.*, 70(17): 3157–3170.
- Ganforina D., Do Carmo S., Lora J.M., Torres-Schumann S., Vogel M., Allhorn M., Gonzalez C., Bastiani M.J., Rassart E., Sanchez D. (2008). Apolipoprotein D is involved in the mechanisms regulating protection from oxidative stress. *Aging Cell*, 7: 506–515.
- Gao J., Wang W.Y., Mao Y.W., Graff J., Guan J.S., Pan L. et al. (2010). A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. *Nature*, 466: 1105–1109.
- Garelick M.G., Kennedy B.K. (2011). TOR on the brain. *Exp. Gerontol.* 46(2–3):155–163.
- Gasior M., Rogawski M.A., Hartman A.L. (2006). Neuro protective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. *Behav. Pharmacol.*, 17(5-6): 431–439.
- Geda Y., Ragossnig M., Roberts L., Roberts R., Pankratz V., Christianson T. i in. (2012). Caloric Intake, Aging, and Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Study (P04. 211). *Neurology*, 78(Meet. Abstr. 1): P04–211.
- Geda Y.E., Roberts R.O., Knopman D.S., Christianson T.J., Pankratz V.S., Ivnik R.J. et al. (2010). Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Arch. Neurol.*, 67: 80–86.
- Gibson GE., Par L.C., Sheu K.F.R., Blass J.P., Calingasan N.Y. (2000). The α -ketoglutarate dehydrogenase complex in neurodegeneration. *Neurochem. Inter.*, 36(2): 97–112.
- Glorioso C., Oh S., Douillard G., Sibille E. (2011). Brain molecular aging, promotion of neurological disease and modulation by Sirtuin5 longevity gene polymorphism. *Neurobiol. Dis.*, 41(2): 279–290.
- Goldin A., Beckman J.A., Schmidt A.M., Creager M.A. (2006). Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114: 597–605.
- Gonzales M.M., Garbarino V.R., Pollet E., Palavicini J.P., Kellogg D.L. Jr, Kraig E., Orr M.E. (2022). Biological aging processes underlying cognitive decline and neurodegenerative disease. *J. Clin. Invest.*, 132(10):e158453; DOI: 10.1172/JCI158453.
- Gómez-Pinilla F. (2008). Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat. Rev. Neurosci.*, 9(7): 568–578; DOI: 10.1038/nrn2421.
- Gomez-Pinilla F., Tyagi E. (2013). Diet and Cognition: Interplay between Cell Metabolism and Neuronal Plasticity. *Curr. Opin. Clinic. Nutr Met. Care*, 16.6: 726–733.

- Gorny K.R., Presti M.F., Goerss S.J., Hwang S.C., Jang D.-P., Ki I. et al. (2013). Measurements of RF heating during 3.0-T MRI of a pig implanted with deep brain stimulator. *Magn. Reson. Imaging*, 31: 783–788; DOI: 10.1016/j.mri.2012.11.005.
- Granzotto A., Zatta P. (2014). Resveratrol and Alzheimer's disease: message in a bottle on red wine and cognition. *Front. Aging Neurosci.*, 6: 95; DOI: 10.3389/fnagi.2014.00095.
- Greaves L.C., Reeve A.K., Taylor R.W., Turnbull D.M. (2012). Mitochondrial DNA and disease. *J. Pathol.*, 226: 274–286.
- Green C.L., Lamming D.W., Fontana L. (2022). Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. *Nature reviews. Molecul. Cell Biol.*, 23(1): 56–73; DOI: 10.1038/s41580-021-00411-4.
- Green K.N., Martinez-Coria H., Khashwji H., Hall E.B., Yurko-Mauro K.A., Ellis L., LaFerla F.M. (2007). Dietary Docosahexaenoic Acid and Docosapentaenoic Acid Ameliorate Amyloid and Tau Pathology via a Mechanism Involving Presenilin 1 Levels. *J. Neurosci.*, 27(16): 4385–4395.
- Grégoire C.-A., Bonenfant D., Le Nguyen. A., Aumont A., Fernandes K.J.L. (2014). Untangling the Influences of Voluntary Running, Environmental Complexity, Social Housing and Stress on Adult Hippocampal Neurogenesis. *PLOS ONE*, 9(1): e86237.
- Grondin R., Cass W.A., Zhang Z., Stanford J.A., Gash D.M., Gerhardt G.A. (2003). Glial cell line-derived neurotrophic factor increases stimulus-evoked dopamine release and motor speed in aged rhesus monkeys. *J. Neurosci.*, 23(5): 1974–1980.
- Guarente L. (2011). Sirtuins, aging, and medicine. *N. Eng. J. Med.*, 364(23): 2235–2244.
- Guo W., Qian L., Zhang J., Zhang W., Morrison A., Hayes P., Wilson S., Chen T., Zhao J. (2011). Sirt1 overexpression in neurons promotes neurite outgrowth and cell survival through inhibition of the mTOR signaling. *J. Neurosci. Res.*, 89: 1723–1736.
- GUS (2024). *Rocznik Statystyczny Rzeczpospolitej Polskiej*.
- Haigis M.C., Sinclair D.A. (2010). Mammalian sirtuins: Biological insights and disease relevance. *Annu. Rev. Pathol.*, 5: 253–295.
- Hamilton M.L., Van Remmen H., Drake J.A., Yang H., Guo Z., Kewitt K. et al. (2001). Does oxidative damage to DNA increase with age? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98: 10469–10474.
- Han S., Brunet A. (2012). Histone methylation makes its mark on longevity. *Trends Cell Biol.*, 22: 42–49.
- Hansemann D. (1909). *Deszendenz und pathologie: vergleichend-biologische studien und gedanken*. Hirschwald, Berlin.
- Hara Y., Park C.S., Janssen W.G., Punsoni M., Rapp P..R, Morrison J.H. (2011). Synaptic characteristics of dentate gyrus axonal boutons and their relationships with aging, menopause, and memory in female rhesus monkeys. *J. Neurosci.*, 31(21): 7737–7744.
- Harada N., Zhao J., Kurihara H., Nakagata N., Okajima K. (2011). Resveratrol improves cognitive function in mice by increasing production of insulin-like growth factor-I in the hippocampus. *J. Nutr. Biochem.*, 22(12): 1150–1159.
- Haripriya D., Devi M.A., Kokilavani V., Sangeetha P., Panneerselvam C. (2004). Age-dependent alterations in mitochondrial enzymes in cortex, striatum and hippocampus of rat brain–potential role of L-Carnitine. *Biogerontology*, 5(5): 355–364.
- Harman D. (1957). Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.*, 2: 298–300.
- Harper S. (2014). Economic and social implications of aging societies. *Science*, 346 (6209): 587–590.
- Harries L.W., Fellows A.D., Pilling L.C., Hernandez D., Singleton A., Bandinelli S. et al. (2012). Advancing age is associated with gene expression changes resembling mTOR

- inhibition: evidence from two human populations. *Mech. Ageing Dev.*, 133: 556–562.
- Harrison A.P., Pierzynowski S.G. (2008). Biological effects of 2-oxoglutarate with particular emphasis on the regulation of protein, mineral and lipid absorption/metabolism, muscle performance, kidney function, bone formation and cancerogenesis, all viewed from a healthy ageing perspective state of the art-review article. *J. Physiol. Pharmacol.*, 59(Suppl 1): 91–106.
- 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., Pahor M., Javors M.A., Fernandez E., Miller R.A., (2009). Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, 460: 392–395; [https://doi.org/10.1016/S1073-5437\(10\)79498-5](https://doi.org/10.1016/S1073-5437(10)79498-5)
- Hayflick L. (1965). The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell. Res.*, 37: 614–636.
- Hayflick L. (2007). Entropy Explains Aging, Genetic Determinism Explains Longevity, and Undefined Terminology Explains Misunderstanding Both. *PLoS Genet*, 3(12): e220; <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030220>
- Heilbronn L.K., de Jonge L., Frisard M.I., DeLany J.P., Larson-Meyer D.E., Rood J. et al. (2006). Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*, 295: 1539–1548.
- Heitman J., Movva N.R., Hall M.N. (1991). Targets for cell cycle arrest by the immunosuppressant rapamycin in yeast. *Science*, 253: 905–909.
- Hekimi S., Lapointe J., Wen Y. (2011). Taking a “good” look at free radicals in the aging process. *Trends Cell Biol.*, 21(10): 569–576.
- Henderson S.T., Vogel J.L., Barr L.J., Garvin F., Jones J.J., Costantini L.C. (2009). Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer’s disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 6: 31.
- Herndon L.A., Schmeissner P.J., Dudaronek J.M., Brown P.A., Listner K.M., Sakano Y. et al. (2002). Stochastic and genetic factors influence tissue-specific decline in ageing *C. elegans*. *Nature* 419(6909): 808–814.
- Heude B., Ducimetière P., Berr C. (2003). Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes-The EVA Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 77(4):803–808.
- Hiscox L.V., Schwarb H., McGarry M.D., Johnson C.L. (2021). Aging brain mechanics: progress and promise of magnetic resonance elastography. *Neuroimage*, 232: 117889; DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.117889.
- Hjelmborg J v B., Iachine I., Skytthe A., Vaupel J.W., McGue M., Koskenvuo M., Kaprio J. Pedersen N.L., Christensen K. (2006). Genetic influences on human lifespan and longevity. *Hum. Genet.*, 119: 312–321.
- Hoffe B., Holahan M.R. (2019). The Use of Pigs as a Translational Model for Studying Neurodegenerative Diseases. *Front. Physiol., Systems Biol. Arch.*, 10; <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00838>
- Holtmaat A., Svoboda K. (2009). Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nature Rev. Neurosci.*, 10: 647–658.
- Hooper C., De Souto Barreto P., Pahor M., Weiner M., Vellas B. (2018). The Relationship of Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acids in Red Blood Cell Membranes with Cognitive Function and Brain Structure: A Review Focussed on Alzheimer's Disease. *J. Prev. Alzh. Dis.*, 5 (1): 78–84.
- Hu F., Yu L., Tu X., Huang R., Yan X., Wang L., Wei Y., Wei X., Wu Z. (2025). A high-fiber diet mimics aging-related signatures of caloric restriction in mammals. *Nature Commun.*, 16: 5917; <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61046-z>

- Huang T.C., Lu K.T., Wo Y.Y., Wu Y.J., Yang Y.L. (2011). Resveratrol protects rats from A β -induced neurotoxicity by the reduction of iNOS expression and lipid peroxidation. *PLoS ONE*, 6(12): e29102.
- Hubbard B.P., Sinclair D.A. (2014). Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends Pharmacol. Sci.*, 35(3): 146–154.
- Huidobro C., Fernandez A.F., Fraga, M.F. (2013). Aging epigenetics: causes and consequences. *Mol. Asp. Med.*, 34(4): 765–781.
- Hugo J., Ganguli M. (2014). Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin. Geriatr. Med.*, 30: 421–442.
- Hussin N.M., Shahar S., Teng N.I., Ngah W.Z.W., Das S.K. (2013). Efficacy of fasting and calorie restriction (FCR) on mood and depression among ageing men. *J. Nutr., Health & Aging*, 17(8): 674–680.
- Imayoshi I., Sakamoto M., Ohtsuka T., Takao K., Miyakawa T., Yamaguchi M. et al. (2008). Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nat. Neurosci.*, 11: 1153–1161.
- Jagust W.J., Landau SM. (2012). Apolipoprotein E, not fibrillar β -amyloid, reduces cerebral glucose metabolism in normal aging. *J. Neurosci.*, 32(50): 18227–18233.
- Japan Data (2025). <https://www.nippon.com/en/japan-data/h02539>
- Jarrett S.G., Milder J.B., Liang L.P., Pate M. (2008). The ketogenic diet increases mitochondrial glutathione levels. *J. Neurochem.*, 106: 1044–1051.
- Jaskieloff M., Muller F.L., Paik J.H., Thomas E., Jiang S., Adams A.C. et al. (2011). Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature*, 469(7328): 102–106.
- Jaworski J., Sheng M. (2006). The growing role of mTOR in neuronal development and plasticity. *Mol. Neurobiol.*, 34: 205–219.
- Jeong M.A., Plunet W., Streijger F., Lee J.H., Plemel J.R., Park S., Lam C.K., Liu J., Tetzlaff W. (2011). Intermittent fasting improves functional recovery after rat thoracic contusion spinal cord injury. *J. Neurotrauma*, 28: 479–492.
- Johnson R.W. (2015). Feeding the beast: Can microglia in the senescent brain be regulated by diet? *Brain Behav. Immunity*, 43: 1–8.
- Johnson S.C., Rabinovitch P.S., Kaeberlein M. (2013). mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*, 493: 338–345.
- Jordan S.D., Konner A.C., Bruning J.C. (2010). Sensing the fuels: glucose and lipid signaling in the CNS controlling energy homeostasis. *Cell Mol. Life Sci.*, 67: 3255–3273.
- Joseph J., Cole G., Head E., Ingram D. (2009). Nutrition, brain aging, and neurodegeneration. *J. Neurosci.*, 29(41): 12795–12801.
- Juan M.E., Maij  M., Planas J.M. (2010). Quantification of trans-resveratrol and its metabolites in rat plasma and tissues by HPLC. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 51: 391–398.
- Kaeberlein M., McVey M., Guarente L. (1999). The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes & Development*, 13(19): 2570–2580.
- Kanfi Y., Naiman S., Amir G., Peshti V., Zinman G., Nahum L. et al. (2012). The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature*, 483: 218–221.
- Karaca K.G., Brito D.V.C., Kupke J., Zeuch B., Oliveira A.M.M. (2021). Engram reactivation during memory retrieval predicts long-term memory performance in aged mice. *Neurobiol. Aging*, 101: 256–261.
- Kashiwaya Y., Bergman Ch., Lee J-H., Wan R., King M.T., Mughal M.R., Okun E., Clarke K., Mattson M.P., Veech V.L. (2013). A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 34: 1530–1539.

- Kawakita E., Hashimoto M., Shido O. (2006). Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience*, 1393: 991–997.
- Keller L., Genoud M. (1997). Extraordinary lifespans in ants: a test of evolutionary theories of ageing. *Nature*, 389: 958–960.
- Keller J.N., Hanni K.B., Markesbery W.R. (2000). Possible involvement of proteasome inhibition in aging: implications for oxidative stress. *Mech. Ageing Dev.*, 113: 61–70.
- Kennedy D., Wightman E., Reay J., Lietz G., Okello E., Wilde A., Haskell C. (2010). Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am. J. Clin. Nutr.*; 91: 1590–1597.
- Kenyon C., Chang J., Gensch E., Rudner A., Tabtiang R. (1993). A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*, 366(6454): 461–464.
- Kenyon C.J. (2010). The genetics of ageing. *Nature*, 464(7288): 504–512.
- Kerr A.L., Steuer E.L., Pochtarev V., Swain R.A. (2010). Angiogenesis but not neurogenesis is critical for normal learning and memory acquisition. *Neuroscience*, 171: 214–226.
- Kim S.E., Ko I.G., Kim B.K., Shin M.S., Cho S., Kim C.J. et al. (2010). Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. *Experim. Gerontology*, 45(5): 357–365.
- Kim W.S., Wong J., Weickert C.S., Webster M.J., Bahn S., Garner B. (2009). Apolipoprotein-D expression is increased during development and maturation of the human prefrontal cortex. *J. Neurochem.*, 109: 1053–1066.
- Kirkwood T.B. (1996). Human senescence. *Bioessays*, 18(12): 1009–1016; DOI: 10.1002/bies.950181211.
- Kirkwood T.B. (2005). Understanding the odd science of aging. *Cell*, 120: 437–447.
- Klass M.R. (1983). A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results. *Mech. Ageing Dev.*, 22: 279–286.
- Kobilo T., Yuan C., van Praag H. (2011). Endurance factors improve hippocampal neurogenesis and spatial memory in mice. *Learn Mem.*, 18: 103–107.
- Kohman R.A., DeYoung E.K., Bhattacharya T.K., Peterson L.N., Rhodes J.S. (2012). Wheel running attenuates microglia proliferation and increases expression of a proneurogenic phenotype in the hippocampus of aged mice. *Brain Behav. Immun.*, 26: 803–810.
- Kolosova N.G., Vitovtov A.O., Muraleva N.A., Akulov A.E., Stefanova N.A., Blagosklonny M.V. (2013). Rapamycin suppresses brain aging in senescence-accelerated OXYS rats. *Aging (Albany NY)*, 5(6): 474–484.
- Kossoff E.H., Zupec-Kania B.A., Rho J.M. (2009). Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J. Child Neurology*, 24(8): 979–988.
- Kraytsberg Y., Kudryavtseva E., McKee A.C., Geula C., Kowall N.W., Khrapko K. (2006). Mitochondrial DNA deletions are abundant and cause functional impairment in aged human substantia nigra neurons. *Nature Genetics*, 38(5): 518–520.
- Krohne T.U., Stratmann N.K., Kopitz J., Holz F.G. (2010). Effects of lipid peroxidation products on lipofuscinogenesis and autophagy in human retinal pigment epithelial cells. *Exp. Eye Res.*, 90(3): 465–471.
- Kuhla A., Lange S., Holzmann C., Maass F., Petersen J., Vollmar B., Wree A. (2013). Lifelong caloric restriction increases working memory in mice. *PLOS ONE*, 8(7): e68778.
- Kumar A., Naidu P.S., Seghal N., Padi S.S. (2007). Neuroprotective effects of resveratrol against intracerebroventricular colchicine-induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Pharmacology*, 79: 17–26.
- Kumar A., Bodhinathan K., Foster T.C. (2009). Susceptibility to Calcium Dysregulation during Brain Aging. *Front. Aging Neurosci.*, <https://doi.org/10.3389/neuro.24.002.2009>

- Kurhaluk N. (2024). Tricarboxylic Acid Cycle Intermediates and Individual Ageing. *Biomolecules*, 14(3): 260; DOI: 10.3390/biom14030260.
- Labrousse V.F., Nadjar A., Joffre C., Costes L., Aubert A., Grégoire S. et al. (2012). Short-term long chain omega3 diet protects from neuroinflammatory processes and memory impairment in aged mice. *PLoS ONE* 7(5): e36861.
- Lalo U., Pankratov Y. (2021). Astrocytes as Perspective Targets of Exercise- and Caloric Restriction-Mimetics. *Neurochem. Res.*, 46: 2746–2759; <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03277-2>
- Lanza I.R., Zabielski P., Klaus K.A., Morse D.M., Heppelmann C.J., Bergen H.B., Dasari S., Walrand S., Short K.R., Johnson M.L., Robinson M.M., Schimke J.M., Jakaitis D.R., Asmann Y.W., Sun Z., Nair K.S. (2012). Chronic Caloric Restriction Preserves Mitochondrial Function in Senescence without Increasing Mitochondrial Biogenesis. *Cell Metabolism*, 16(6): 777–788; <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.11.003>
- Lam T.K., Schwartz G.J., Rossetti L. (2005). Hypothalamic sensing of fatty acids. *Nat. Neurosci.*, 8(5): 579–584.
- Lamming D.W. (2016). Inhibition of the Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Rapamycin and Beyond. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 6(5):a025924, DOI: 10.1101/cshperspect.a025924.
- Lapointe J.I., Hekimi S. (2010). When a theory of aging ages badly. *Cellul. Mol. Life Sci.*, 67(1): 1–8.
- Larson E.B. (2001). Dementia in the elderly: the “silent epidemic” no more. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 112: 136–146.
- Lee J., Seroogy K.B., Mattson M.P. (2002). Dietary restriction enhances neurotrophin expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *J Neurochem.*, 80(3): 539–402.
- Lee L.K., Shahar S., Chin A-V., Yusoff N.A.M. (2013). Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12 month randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*, 225: 605–612.
- Lee M.K., Kang S.J., Poncz M., Song K.J., Park K.S. (2007). Resveratrol protects SH-SY5Y neuroblastoma cells from apoptosis induced by dopamine. *Exp. Mol. Med.*, 39: 376–384.
- Li Y., Luikart B.W., Birnbaum S., Chen J., Kwon C.H., Kernie S.G., Bassel-Duby R., Parada L.F. (2008). TrkB regulates hippocampal neurogenesis and governs sensitivity to antidepressive treatment. *Neuron*, 59: 399–412.
- Li Y., Wang W.J., Cao H., Lu J., Wu C., Hu F.Y. et al. (2009). Genetic association of FOXO1A and FOXO3A with longevity trait in Han Chinese populations. *Human Mol. Genetics*, 18(24): 4897–4904.
- Li X.H., Chen C., Tu Y., Sun H.T., Zhao M.L., Cheng S.X., Qu Y., Zhang S. (2013). Sirt1 promotes axonogenesis by deacetylation of Akt and inactivation of GSK3. *Mol. Neurobiol.*, 48: 490–499.
- Libiana N., Berman J.R., Kenyon C. (2003). Tissue-specific activities of the *C. elegans* DAF-16 protein in regulation of lifespan. *Cell* 115(4): 489–502; DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00889-4.
- Lin A.L., Zheng W., Halloran J.J., Burbank R.R., Hussong S.A., Hart M.J. et al. (2013). Chronic rapamycin restores brain vascular integrity and function through NO synthase activation and improves memory in symptomatic mice modeling Alzheimer’s disease. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, 33(9): 1412–1421.

- Lin A.L., Zhang W., Gao X., Watts L. (2015). Caloric Restriction Increases Ketone Bodies Metabolism and Preserves Blood Flow in Aging Brain. *Neurobiol. Aging*, 36(7): 2296–2303; DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.012.
- Liu G.S., Zhang Z.S., Yang B, He W. (2012). Resveratrol attenuates oxidative damage and ameliorates cognitive impairment in the brain of senescence-accelerated mice. *Life Sci.*, 91(17): 872–877.
- Loeb J., Northrop J.H. (1917). On the influence of food and temperature upon the duration of life. *J. Biol. Chem.*, 32: 103–121.
- Loerch P.M., Lu T., Dakin K.A., Vann J.M., Isaacs A., Geula C. et al. (2008). Evolution of the aging brain transcriptome and synaptic regulation. *PLoS ONE*, 3(10): e3329.
- Lorens-Martin M., Torres-Alemán I., Trejo J.L. (2010). Exercise modulates insulin-like growth factor 1-dependent and -independent effects on adult hippocampal neurogenesis and behavior. *Mol. Cell. Neurosci.*, 44(2): 109–117.
- Luebke J., Barbas H., Peters A. (2010). Effects of normal aging on prefrontal area 46 in the rhesus monkey. *Brain Res Rev.* 62(2): 212–232; DOI: 10.1016/j.brainresrev.
- Luthi-Carter R., Taylor D.M., Pallos J., Lambert E., Amore A., Parker A. et al. (2010). SIRT2 inhibition achieves neuroprotection by decreasing sterol biosynthesis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 107: 7927–7932.
- Maalouf M., Sullivan P.G., Davis L., Kim D.Y., Rho J.M. (2007). Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation. *Neuroscience*, 145(1): 256–264.
- Majumder S., Caccamo A., Medina D. X., Benavides A. D., Javors M.A., Kraig E., Oddo S. (2012). Lifelong rapamycin administration ameliorates age-dependent cognitive deficits by reducing IL-1 β and enhancing NMDA signaling. *Aging Cell.*, 11(2): 326–335.
- Marchal J., Pifferi F., Aujard F. (2013). Resveratrol in mammals: effects on aging biomarkers, age-related diseases, and life span. *Ann. NY Acad. Sci. USA*, 1290(1): 67–73.
- Marosi K., Mattson M.P. (2014). BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol. Metab.*, 25: 89–98.
- Martin D.S., Spencer P, Horrobin D.F., Lynch M.A. (2002). Long-term potentiation in aged rats is restored when the age-related decrease in polyunsaturated fatty acid concentration is reversed. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 67(3): 121–130.
- Martins A. (2011). Change and Aging Senescence as an Adaptation. Ed. Daniel J. Rankin. *PLoS ONE*, 6,9: e24328.
- Martinson B., O'Connor P., Pronk N. (2001). Physical inactivity and short-term all-cause mortality in adults with chronic disease. *Arch. Intern. Med.*, 161: 1173–1180.
- Masino S.A., Rho J.M. (2012). Mechanisms of ketogenic diet action. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*, 4th ed.
- Maslov A.Y., Barone T.A., Plunkett R.J., Pruitt S.C. (2004). Neural stem cell detection, characterization, and age-related changes in the subventricular zone of mice. *J. Neurosci.*, 24: 1726–1733.
- Masoro E.J. (2006). Role of hormesis in life extension by caloric restriction. *Dose Response*, 19,5(2): 163–173; DOI: 10.2203/dose-response.06-005.
- Mattson M.P., Magnus T. (2006). Ageing and neuronal vulnerability. *Nature Rev. Neurosci.*, 7(4): 278–294.
- Mattson M.P., Chan S.L., Duan W. (2002). Modification of Brain Aging and Neurodegenerative Disorders by Genes, Diet, and Behavior. *Physiol. Rev.*, 82 (3): 637–672.
- Maxwell M.M., Tomkinson E.M., Nobles J., Wizeman J.W., Amore A.M., Quinti L. et al. (2011). The Sirtuin 2 microtubule deacetylase is an abundant neuronal protein that

- accumulates in the aging CNS. *Human Mol. Genet.*, 20(20): 3986-3996; DOI: 10.1093/hmg/ddr326.
- Mazereeuw G., Lanctôt K., Chau S.A., Swardfager W., Hermann N. (2012). Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol. Aging* 33(7): 1482.e17–29; DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.014.
- McCay C.M., Crowell M.F., Maynard L.A. (1935). The effect of retarded growth upon the length of lifespan and upon the ultimate body size. *J. Nutr.*, 10: 63–79.
- McDaniel S.S., Rensing N.R., Thio L.L., Yamada K.A. Wong M. (2011). The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia*, 52 (3): e7–11.
- McNeal M.G., Zarepari S., Camicioli R., Dame A., Howieson D., Quinn J. et al. (2001). Predictors of healthy brain aging. *J. Gerontol. Biol. Sci.*, 56: 294–301.
- Medawar P.B. (1952). *An Unsolved Problem of Biology*. 1952. H.K. Lewis & Co (Eds), London, ss. 1–24.
- Mergenthaler P., Lindauer U., Dienel G.A., Meisel A. (2013). Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci.*, 36(10): 587–597; DOI: 10.1016/j.tins.2013.07.001.
- Melzer T.M., Manosso L.M., Yau S.Y., Gil-Mohapel J., Brocardo P.S. (2021). In Pursuit of Healthy Aging: Effects of Nutrition on Brain Function. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(9): 5026; DOI: 10.3390/ijms22095026.
- Mendelsohn A.R., Larrick J.W. (2011). Rapamycin as an antiaging therapeutic?: targeting mammalian target of rapamycin to treat Hutchinson-Gilford progeria and neurodegenerative diseases. *Rejuvenation Res.*, 14: 437–441.
- Merksamer P.I., Liu Y., He W., Hirschey M.D., Chen D., Verdin E. (2013). The sirtuins, oxidative stress and aging: an emerging link. *Aging (Albany NY)*, 5(3): 144–150.
- Metchnikoff E. (1901). Etude biologique sur la vieillesse. Sur le blanchiment des cheveux et des poils. *Annales de l'Institut Pasteur*, 15: 865–879.
- Michan S., Li Y., Chou M.M.H., Parrella E., Ge H., Long J.M. et al. (2010). SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. *J. Neurosci.*, 30(29): 9695–9707.
- Michishita E., McCord R.A., Berber E., Kioi M., Padilla-Nash H., Damian M. (2008). SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature*, 452(7186): 492–496.
- Middleton L.E., Barnes D.E., Lui L.Y., Yaffe K. (2010). Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 58: 1322–1326.
- Miller R.A., Harrison D.E., Astle C.M., Baur J.A., Boyd A.R., de Cabo R. et al. (2010). Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *J. Gerontol. Series A: Biol. Sci. Med. Sci.*, 66A(2): 191–201; <https://doi.org/10.1093/gerona/gdq178>
- Min S.W., Cho S.H., Zhou Y. et al. (2010). Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy. *Neuron*, 67: 953–966.
- Min S.W., Sohn P.D., Cho S.H., Swanson R.A., Gan L. (2013). Sirtuins in neurodegenerative diseases: an update on potential mechanisms. *Front. Aging Neurosci.*, 5: 53; DOI: 10.3389/fnagi.2013.00053.
- Mladenovic Djordjevic A., Perovic M., Tesic V., Tanic N., Rakic L., Ruzdijic S., Kanazir S. (2010). Long-term dietary restriction modulates the level of presynaptic proteins in the cortex and hippocampus of the aging rat. *Neurochem. Int.*, 56(2): 250–255.
- Mosieniak G., Głuchowska A., Targońska A. (2023). Starzenie komórkowe – 60 lat od odkrycia Hayflicka. *Kosmos*, 72(4): 409–424.

- Mora F. (2013). Successful brain ageing: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 15: 45–52.
- Morley J.E. (2014). Mmuskieild cognitive impairment – a treatable condition. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 15: 1–5.
- Morris J.C., Roe C.M., Xiong C., Fagan A.M., Goate A.M., Holtzman D.M., Mintun M.A. (2010). APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann. Neurol.*, 67: 122–131.
- Mostoslavsky R., Chua K.F., Lombard D.B., Pang W.W., Fischer M.R., Gellon L. et al. (2006). Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell*, 124: 315–329.
- Muffat J., Walker D.W., Benzer S. (2008). Human ApoD, an apolipoprotein up-regulated in neurodegenerative diseases, extends lifespan and increases stress resistance in *Drosophila*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 105: 7088–7093.
- Murabito J.M., Beiser A.S., Decarli C., Seshadri S., Wolf P.A., Au R. (2014). Parental longevity is associated with cognition and brain ageing in middle-aged offspring. *Age Ageing*, 43: 358–363.
- Muskiet F.A., Fokkema M.R., Schaafsma A., Boersma E.R., Crawford M.A. (2004). Is docosahexaenoic acid (DHA) essential? Lessons from DHA status regulation, our ancient diet, epidemiology and randomized controlled trials. *J. Nutr.*, 134(1): 183–186.
- Mustroph M.L., Chen S., Desai S.C., Cay E.B., DeYoung E.K., Rhodes J.S. (2012). Aerobic exercise is the critical variable in an enriched environment that increases hippocampal neurogenesis and water maze learning in male C57BL/6J mice. *Neuroscience*, 219: 62–71.
- Müller W.E., Stoll L., Schubert T., Gelbmann C.M. (1991). Central cholinergic functioning and aging. *Acta Psychiat. Scand.*, 83(S366): 34–39.
- Nakagawa T., Guarente L. (2011). Sirtuins at a glance. *J. Cell Sci.*, 124: 833–838.
- Nakahata Y., Kaluzova M., Grimaldi B., Sahar S., Hirayama J., Chen D. et al. (2008). The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell*, 134(2): 329–340.
- Nehlig A. (2004). Brain uptake and metabolism of ketone bodies in animal models. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 70,3: 265–275.
- Newman J.C., Verdin E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol. Metabol.*, 25(1): 42–52.
- Niemiec T., Sikorska J., Harrison A., Szmidt M., Sawosz E., Wirth-Dzieciolowska E., Wilczak J., Pierzynowski S. (2011). Alpha-ketoglutarate stabilizes redox homeostasis and improves arterial elasticity in aged mice. *J. Physiol. Pharmacol.*, 62 (1): 37–43.
- Nissl F. (1899). Über einige beziehungen zwischen nervenzellenkrankungen und gliösen erscheinungen bei verschiedenen psychosen. *Archiv für Psychiatrie*, 32: 656–676.
- Noh H.S., Kim Y.S., Lee H.P., Chung K.M., Kim D.W., Kang S.S., Cho G.J., Choi W.S. (2003). The protective effect of a ketogenic diet on kainic acid-induced hippocampal cell death in the male ICR mice. *Epilepsy Res.*, 53(1-2): 119–128.
- Noh H.S., Kang S.S., Kim D.W., Kim Y.H., Park C.H., Han J.Y., Cho G.J., Choi W.S. (2005). Ketogenic diet increases calbindin-D28k in the hippocampi of male ICR mice with kainic acid seizures. *Epilepsy Res.*, 65(3): 153–159.
- Nwachukwu J.C., Srinivasan S., Bruno N.E., Parent A.A., Hughes T.S., Pollock J.A. et al. (2014). Resveratrol modulates the inflammatory response via an estrogen receptor-signal integration network. *eLife*, 3: e02057.
- Obradovic D. (2025). Five-factor theory of aging and death due to aging. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 129, 2: 105665.

- O'Brien J.S., Sampson E.L. (1965). Lipid composition of the normal human brain: gray matter, white matter and myelin. *J. Lipid Res.*, 6: 537–544.
- Omodei D., Fontana L. (2011). Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease. *FEBS Lett.*, 585(11): 1537–1542.
- Orlowski D., Michalis A., Glud A.N., Korshøj A.R., Fitting L.M., Mikkelsen T.W. et al. (2017). Brain tissue reaction to deep brain stimulation – longitudinal study of DBS in the Goettingen minipig. *Neuromodulation*, 20: 417–423; DOI:10.1111/ner.12576.
- Osborne T.B., Mendel L.B., Ferry E.L. (1917). The effect of retardation of growth upon the breeding period and duration of life of rats. *Science*, 45: 294–295.
- Paek S.B., Min H.K., Kim I., Knight E.J., Baek J.J., Bieber A.J. et al. (2015). Frequency-dependent functional neuromodulatory effects on the motor network by ventral lateral thalamic deep brain stimulation in swine. *Neuroimage*, 105: 181–188, DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.09.064
- Pai V., Singh B.N., Singh A.K. (2025). Transformative advances in modeling brain aging and longevity: Success, challenges and future directions. *Ageing Res. Rev.*, 108 (6): 102753.
- Paik J.H., Ding Z., Narurkar R., Ramkissoon S., Muller F., Kamoun W.S. et al. (2009). FoxOs cooperatively regulate diverse pathways governing neural stem cell homeostasis. *Cell Stem Cell*, 5(5): 540–553.
- Pani G. (2011). From growing to secreting: new roles for mTOR in aging cells. *Cell Cycle*, 10(15): 2450–2453.
- Park D.C., Reuter-Lorenz P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu. Rev. Psychol.*, 60: 173–196.
- Park J.H., Glass Z., Sayed K., Michurina T., Lazutkin A., Mineyeva O. et al. (2013). Calorie Restriction Alleviates Age-Related Decrease in Neural Progenitor Cell Division in the Aging Brain. *Eur. J. Neurosci.*, 37(12): 1987–1993.
- Passtoors W.M., Beekman M., Deelen J., van der Breggen R., Maier A.B., Guigas B. et al. (2013). Gene expression analysis of mTOR pathway: association with human longevity. *Aging Cell*, 12(1): 24–31.
- Pearce J.M. (2009). Marie-Jean-Pierre Flourens (1794-1867) and cortical localization. *Eur. Neurol.*, 61: 311–314.
- Pew Research Center (2024). https://www.pewresearch.org/short-reads/2024/01/09/us-centenarian-population-is-projected-to-quadruple-over-the-next-30-years/sr_24-01-09_centenarians_4-png.
- Pieszka M., Szczurek P., Ropka-Molik K., Oczkowicz M., Pieszka M. (2016). Rola resweratrolu w regulacji metabolizmu komórkowego. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 70: 1117–1123.
- Peek C.B., Affinati A.H., Ramsey K.M., Kuo H.Y., Yu W., Sena L.A. et al. (2013). Circadian clock NAD⁺ cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice. *Science*, 342: 1243417.
- Perez V.I., Van Remmen H., Bokov A., Epstein C.J., Vijg J., Richardson A. (2009). The overexpression of major antioxidant enzymes does not extend the lifespan of mice. *Aging Cell*, 8: 73–75.
- Perdicoyianni-Paleologou H. (2024). Xavier Bichat and the renovation of the pathological anatomy. *J. Med. Biogr.*, 32(1): 89–96; DOI: 10.1177/09677720221097795.
- Peral-Sanchez I., Hojeij B., Ojeda D.A., Steegers-Theunissen R.P.M., Willaime-Morawek S. (2021). Epigenetics in the Uterine Environment: How Maternal Diet and ART May Influence the Epigenome in the Offspring with Long-Term Health Consequences. *Genes (Basel)*, 13(1): 31; DOI: 10.3390/genes13010031.

- Pervaiz S., Holme A.L. (2009). Resveratrol: its biologic targets and functional activity. *Antioxid. Redox Signal.*, 11(11): 2851–2897.
- Petersen R.C. (2011). Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.*, 364: 2227–2234.
- Phillips J.P., Parkes T.L., Hilliker A.J. (2000). Targeted neuronal gene expression and longevity in *Drosophila*. *Exp. Gerontol.*, 35: 1157–1164.
- Piriz J., Muller A., Trejo J.L., Torres-Aleman I. (2011). IGF-I and the aging mammalian brain. *Experim. Gerontology*, 46(2): 96–99.
- Pugnat C.A. (1898). De la destruction des cellules nerveuses par les leucocytes chez les animaux ages. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 5: 242.
- Qin W., Zhao W., Ho L., Wang J., Walsh K., Gandy S., Pasinetti G.M. (2008). Regulation of Forkhead Transcription Factor FoxO3a Contributes to Calorie Restriction-induced Prevention of Alzheimer's Disease-type Amyloid Neuropathology and Spatial Memory Deterioration. *Ann. NY Acad. Sci. USA*, 1147(1): 335–347.
- Quintas A., de Solis A.J., Diez-Guerra F.J., Carrasco J.M., Bogonez E. (2012). Age-associated decrease of SIRT1 expression in rat hippocampus: prevention by late onset caloric restriction. *Exp. Gerontol.*, 47: 198–201.
- Racette S.B., Weiss E.P., Villareal D.T., Arif H., Steger-May K., Schechtman K.B. et al. (2006). One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 61: 943–950.
- Radzki R.P., Bienko M., Pierzynowski S.G. (2009). Effect of dietary alpha-ketoglutarate on blood lipid profile during hypercholesterolaemia in rats. *Scand. J. Clin. Laborat. Invest.*, 69 (2): 175–180.
- Rafalski V.A., Ho P.P., Brett J.O., Ucar D., Dugas J.C., Pollina E.A. i in. (2013). Expansion of oligodendrocyte progenitor cells following SIRT1 inactivation in the adult brain. *Nat. Cell Biol.*, 15: 614–624.
- Rangan P., Choi I., Wei M., Navarrete G., Guen E., Brandhorst S. (2019). Fasting-mimicking diet modulates microbiota and promotes intestinal regeneration to reduce inflammatory bowel disease pathology. *Cell Rep.*, 26: 2704–2719; DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.019.
- Rapp P., Gallagher M. (1996). Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93 (18): 9926–9930.
- Ravikumar B., Vacher C., Berger Z., Davies J.E., Luo S., Oroz L.G. et al. (2004). Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nature Genetics*, 36(6): 585–595.
- Raz N., Ghisletta P., Rodrigue K. M., Kennedy K. M., Lindenberger U. (2010). Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: regional and individual differences. *Neuroimage*, 51(2): 501–511.
- Reger M.A., Henderson S.T., Hale C., Cholerton B., Baker L.D., Watson G.S., Hyde K., Chapman D., Craft S. (2004). Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol. Aging*, 25(3): 311–314.
- Renault V.M., Rafalski V.A., Morgan A.A., Salih D.A., Brett J.O., Webb A.E. et al. (2009). FoxO3 regulates neural stem cell homeostasis. *Cell Stem Cell.*, 5(5): 527–539.
- Ribbert H. (1908). *Der Tod aus Altersschwäche*. Cohen, Bonn.
- Rich N.J., Van Landingham J.W., Figueiroa S., Seth R., Corniola R.S., Levenson C.W. (2010). Chronic caloric restriction reduces tissue damage and improves spatial memory in a rat model of traumatic brain injury. *J. Neurosci. Res.*, 88(13): 2933–2939.

- Roberts 2nd L.J., Montine T.J., Markesbery W.R., Tapper A.R., Hardy P., Chemtob S. et al. (1998). Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) in vivo from docosahexaenoic acid. *J. Biol. Chem.*, 273: 13605–13612.
- Robertson A. (1900). *A text-book of pathology in relation to mental diseases*. Clay, Edinburgh.
- Romine J.L., Gao X., Xu X.M., So K.F., Chen J. (2015). The proliferation of amplifying neural progenitor cells is impaired in the aging brain and restored by mTOR pathway activation. *Neurobiol. Aging*, 36 (4): 1716–1726; DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.01.003.
- Rzeski W., Walczak K., Juszczak M., Langner E., Pożarowski P., Kandefer-Szerszeń M., Pierzynowski S.G. (2012). Alpha-ketoglutarate (AKG) inhibits proliferation of colon adenocarcinoma cells in normoxic conditions. *Scandinavian J. Gastroent.*, 47 (5): 565–571.
- Sahin E., DePinho R.A. (2010). Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature*, 464(7288): 520–528; DOI: 10.1038/nature08982.
- Sahin E., Colla S., Liesa M., Moslehi J., Müller F.L., Guo M. et al. (2011). Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*, 470(7334): 359–365.
- Saito Y., Kawashima A., Ruberu N.N., Fujiwara H., Koyama S., Sawabe M. et al. (2003). Accumulation of Phosphorylated α -Synuclein in Aging Human Brain. *J. Neuropathol. Experim. Neurol.*, 62(6): 644–654.
- Salminen A., Kaarniranta K., Hiltunen M., Kauppinen A. (2014). Krebs cycle dysfunction shapes epigenetic landscape of chromatin: Novel insights into mitochondrial regulation of aging process. *Cellular Signalling*, 26(7): 1598–1603.
- Sanz A., Fernández-Ayala D.J., Stefanatos R.K., Jacobs H.T. (2010). Mitochondrial ROS production correlates with, but does not directly regulate lifespan in drosophila. *Aging (Albany NY)*, 2: 200–223; <https://doi.org/10.18632/aging.100137>
- Satpute R., Lomash V., Kaushal M., Bhattacharya R. (2013). Neuroprotective effects of alpha-ketoglutarate and ethyl pyruvate against motor dysfunction and oxidative changes caused by repeated 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6 tetrahydropyridine exposure in mice. *Human Exp. Toxicol.*, 32(7): 747–758.
- Shabbir I., Liu K., Riaz B., Rahim M.F., Zhong S., Aweya J.J., Cheong K.L. (2025). Investigating the Therapeutic Potential of the Ketogenic Diet in Modulating Neurodegenerative Pathophysiology: An Interdisciplinary Approach. *Nutrients*, 17(7):1268; DOI: 10.3390/nu17071268.
- Schafer M.J., Alldred M.J., Lee S.H., Calhoun M.E., Petkova E., Mathews P.M., Ginsberg S.D. (2014). Reduction of β -amyloid and γ -secretase by calorie restriction in female Tg2576 mice. *Neurobiol. Aging*, 3(3): 1293–1302; DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.043.
- Schulz M., Mayer C., Schlemm E., Frey B.M., Malherbe C., Petersen M., Gallinat J., Kühn S., Fiehler J., Hanning U., Twerenbold R., Gerloff C., Cheng B., Thomalla G. (2022). Association of Age and Structural Brain Changes With Functional Connectivity and Executive Function in a Middle-Aged to Older Population-Based Cohort. *Front. Aging Neurosci.*, 14: 782738; DOI: 10.3389/fnagi.2022.782738.
- Shah Y., Tangelos E.G., Petersen R.C. (2000). Mild cognitive impairment. When is it a precursor to Alzheimer's disease? *Geriatrics*, 55: 65–68.
- Shahi S.K., Freedman S.N., Mangalam A.K. (2017). Gut microbiome in multiple sclerosis: the players involved and the roles they play. *Gut Microbes*, 8: 607–615.
- Shimazu T. et al. (2013). Suppression of oxidative stress by beta-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*, 339: 211–214.

- Segovia G., Del Arco A., Mora F. (1999). Effects of G. aging on the interaction between glutamate, dopamine and GABA in striatum and nucleus accumbens of the awake rat. *J. Neurochem.*, 73: 2063–2072.
- Selman C., Tullet J.M., Wieser D., Irvine E., Lingard S.J., Choudhury A.I. et al. (2009). Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span. *Science*, 326(5949): 140–144.
- Semba R.D., Nicklett E.J., Ferrucci L. (2010). Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? *J. Gerontology S.A: Biol. Sci. Med. Sci.*, 65(9): 963–975.
- Simchowicz T. (1911). Histologische studien über die senile demenz. Histologische studien über die senile demenz. Histologische und histopathologische arbeiten über die Grosshirnrinde mit besonderer Berücksichtigung der Pathologischen Anatomie der Geisteskrankheiten, 4: 267–444.
- Simchowicz T. (1913). Badania nad anatomią patologiczną otępienia starczego. Kowalewski, Warszawa.
- Siemerling E. (1909). Geistes und nervenkrankheiten. W: Lehrbuch der Greisenkrankheiten, Schwalbe J. (red.). Enke, Stuttgart.
- Shankar S.K. (2010). Biology of aging brain. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 53: 595–604.
- Sharp Z.D. (2011). Aging and TOR: interwoven in the fabric of life. *Cell Mol. Life Sci.*, 68: 587–597.
- Shimazu T., Hirschey M.D., Newman J., He W., Shirakawa K., Le Moan N. et al. (2013). Suppression of oxidative stress by-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*, 339(6116): 211–214.
- Sibille E. (2013). Molecular aging of the brain, neuroplasticity, and vulnerability to depression and other brain-related disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 15(1): 53–65.
- Sierra A., Encinas J.M., Deudero J.J., Chancey J.H., Enikolopov G., Overstreet-Wadiche L.S. et al. (2010). Microglia shape adult hippocampal neurogenesis through apoptosis-coupled phagocytosis. *Cell Stem Cell.*, 7: 483–495.
- Simonsen A., Cumming R.C., Brech A., Isakson P., Schubert D.R., Finley K.D. (2008). Promoting basal levels of autophagy in the nervous system enhances longevity and oxidant resistance in adult *Drosophila*. *Autophagy*, 4(2): 176–184.
- Singh P., Paramanik V. (2025). DNA methylation, histone acetylation in the regulation of memory and its modulation during aging. *Front. Aging* 5: 1480932; DOI: 10.3389/fragi.2024.1480932.
- Singh R., Lakhanpal D., Kumar S., Sharma S., Kataria H., Kaur M., Kaur G. (2012). Late-onset intermittent fasting dietary restriction as a potential intervention to retard age-associated brain function impairments in male rats. *Age*, 34(4): 917–933.
- Skulachev V.P. (1997). Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann's hypothesis. *Biochemistry. Biokhimiia*, 62(11): 1191–1195.
- Smith C.D., Carney J.M., Starke-Reed P.E., Oliver C.N., Stadtman E.R., Floyd R.A., Markesbery W.R. (1991). Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88(23): 10540–10543.
- Smith P.J., Blumenthal J.A., Hoffman B.M., Cooper H., Strauman T.A., Welsh-Bohmer K. et al. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med.*, 72 (3): 239–252.
- Soares J.M., Marques P., Magalhães R., Santos N.C., Sousa N. (2014). Brain structure across the lifespan: the influence of stress and mood. *Front. Aging Neurosci.*, 6; <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00330>

- Soerensen M., Dato S., Tan Q., Thinggaard M., Kleindorp R., Beekman M. et al. (2012). Evidence from case-control and longitudinal studies supports associations of genetic variation in APOE, CETP, and IL6 with human longevity. *Age*, 35(2): 487–500.
- Sonntag W.E., Ramsey M., Carter C.S. (2005). Growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and their influence on cognitive aging. *Ageing Res. Rev.*, 4: 195–212.
- Spilman P., Podlitskaya N., Hart M.J., Debnath J., Gorostiza O., Bredesen D. (2010). Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid-beta levels in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 5: e9979.
- Spencer K.A., Boogers A., Sumarac S., Crompton D.B.J., Steiner L.A., Zivkovic L., Buren Y., Boutet A., Lozano A.M., Kalia SK., Hutchison W.D, Fasano A., Milosevic L. (2025) Modulating inhibitory synaptic plasticity to restore basal ganglia dynamics in Parkinson's disease. *Brain*, 148(7): 2299–2305; DOI: 10.1093/brain/awaf103.
- Srikanth V., Maczurek A., Phan T., Steele M., Westcott B., Juskiw D., Münch G. (2011). Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 32(5): 763–777.
- Sullivan P.G., Dragicevic N.B., Deng J.H., Bai Y., Dimayuga E., Ding Q., Chen Q., Bruce-Keller A.J., Keller J.N. (2004a). Proteasome inhibition alters neural mitochondrial homeostasis and mitochondria turnover . *J. Biol. Chem.*, 279: 20699–20707.
- Sullivan P.G., Rippy N.A., Dorenbos K., Concepcion R.C., Agarwal A.K., Rho J.M. (2004b). The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Ann. Neurol.*, 55(4): 576–580.
- Sun Q., Townsend M.K., Okercke O.I., Franco O.H., Hu F.B., Grodstein F. (2010). Physical activity at midlife in relation to successful survival in women at age 70 years or older. *Arch. Intern. Med.*, 170: 194–201.
- Stangl D., Thuret S. (2009). Impact of diet on adult hippocampal neurogenesis. *Genes Nutr.*, 4(4): 271–282.
- Stranahan A.M., Mattson M.P. (2011). Bidirectional metabolic regulation of neurocognitive function. *Neurobiol. Learn. Memory*, 96(4): 507–516.
- Stranahan A.M., Lee K., Becker K.G., Zhang Y., Maudsley S., Martin B. et al. (2010). Hippocampal gene expression patterns underlying the enhancement of memory by running in aged mice. *Neurobiol. Aging*, 31: 1937–1949.
- Stranahan M., Lee K., Martin B., Maudsley S., Golden E., Cutler R.G., Mattson M.P. (2009). Voluntary exercise and caloric restriction enhance hippocampal dendritic spine density and BDNF levels in diabetic mice. *Hippocampus*, 19: 951–961.
- Suh Y., Atzmon G., Cho M.O., Hwang D., Liu B., Leahy D.J. et al. (2008). Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 105(9): 3438–3442.
- Szczurek-Janicka P., Ropka-Molik K., Oczkowicz M., Orczewska-Dudek S., Pietras M., Pieszka M. (2021). Expression Profile of Brain Aging and Metabolic Function are Altered by Resveratrol or α -Ketoglutarate Supplementation in Rats Fed a High-Fat Diet. *Pol. J. Food Nutr. Sci.*, 71(3): 255–268; DOI: 10.31883/pjfn/139081.
- Śliwa E., Dobrowolski P., Tatara M. R., Piersiak T., Siwicki A., Rokita E., Pierzynowski S.G. (2009). Alpha-ketoglutarate protects the liver of piglets exposed during prenatal life to chronic excess of dexamethasone from metabolic and structural changes. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 93(2): 192–202.
- Śliwińska S., Jezorek M. (2021). The role of nutrition in Alzheimer Disease. *Rocz. Państw. Zakł. Hig.*, 72(1): 29–39.
- Taguchi A., Wartschow L.M., White M.F. (2007). Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis. *Science*, 317(5836): 369–372.

- Tamnes C.K., Walhovd K.B., Dale A.M., Ostby Y., Grydeland H., Richardson G. et al. (2013). Brain development and aging: overlapping and unique patterns of change. *Neuroimage*, 68: 63–74.
- Tamada A., Muguruma K. (2024). Recapitulation and investigation of human brain development with neural organoids. *IBRO Neurosci. Rep.*, 16: 106–117.
- Tan Z.S., Harris W.S., Beiser A.S., Au R., Himali J.J., Debette A. et al. (2012). Red blood cell omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology*, 78: 658–664.
- Tang S.J., Reis G., Kang H., Gingras A.C., Sonenberg N., Schuman E.M. (2002). A rapamycin-sensitive signaling pathway contributes to long-term synaptic plasticity in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99: 467–472.
- Tatara M.R., Krupski W., Tymczyna B., Studzinski T. (2012). Effects of combined maternal administration with alpha-ketoglutarate (AKG) and betahydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on prenatal programming of skeletal properties in the offspring. *Nutr. Metab. (Lond)*, 9(1): 39; DOI: 10.1186/1743-7075-9-39.
- Tavleeva M.M., Belykh E.S., Rybak A.V., Rasova E.E., Chernykh A.A., Ismailov, Z.B., Velezhzhaninov I.O (2022). Effects of Antioxidant Gene Overexpression on Stress Resistance and Malignization In Vitro and In Vivo: A Review. *Antioxidants*, 11: 2316.
- Terry R.D., Katzman R. (2001). Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiol. Aging*, 22: 347–348.
- Testa G., Biasi F., Poli G., Chiarpotto E. (2014). Calorie restriction and dietary restriction mimetics: a strategy for improving healthy aging and longevity. *Current Pharmac. Design* 20(18): 2950–2977.
- Thomas S.C., Alhasawi A., Appanna V.P., Auger C., Appanna V.D. (2014). Brain metabolism and Alzheimer's disease: The prospect of a metabolite-based therapy. *J. Nutr. Health Aging*, 19(1): 58–63.
- Thorwald M.A., Godoy-Lugo J.A., Kerstiens E., Garcia G, Kim M., Shemtov S.J., Silva J., Durra S., O'Day P.A., Mack W.J., Hiniker A., Vermulst M., Benayoun B.A., Higuchi-Sanabria R., Forman H.J., Head E., Finch C.E. (2025). Down syndrome with Alzheimer's disease brains have increased iron and associated lipid peroxidation consistent with ferroptosis. *Alzheimers Dement.*, 21(6):e70322; DOI: 10.1002/alz.70322.
- Toescu E.C., Verkhratsky A. (2004). Ca²⁺ and mitochondria as substrates for deficits in synaptic plasticity in normal brain ageing. *J. Cell Mol. Med.*, 8: 181–190.
- Tomasi D., Volkow N. (2012). Aging and Functional Brain Networks. *Mol. Psychiatry* 17(5): 549–558.
- Torres-Aleman I. (2008). Mouse models of Alzheimer's dementia: current concepts and new trends. *Endocrinology*, 149: 5952–5957.
- Tran H., Brunet A., Grenier J.M., Datta S.R., Fornace A.J., DiStefano P.S. et al. (2002). DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein. *Science*, 296(5567): 530–534.
- Tremblay M.E., Lowery R.L., Majewska A.K. (2010). Microglial interactions with synapses are modulated by visual experience. *PLoS Biol.*, 8: e1000527.
- Trojanowski J.Q., Lee V.M. (2002). The role of tau in Alzheimer's disease. *Med. Clin. North Am.*, 86: 615–627.
- Um J.H., Park S.J., Kang H., Yang S., Foretz M., McBurney M.W. et al. (2010). AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. *Diabetes*, 59: 554–563.

- Uryu K., Laurer H., McIntosh T., Pratico D., Martinez D., Leight S. et al. (2002). Repetitive mild brain trauma accelerates A_β deposition, lipid peroxidation, and cognitive impairment in a transgenic mouse model of Alzheimer amyloidosis. *Neurosci.*, 22: 446–454.
- Valenzano D.R., Terzibasi E., Genade T., Cattaneo A., Domenici L., Cellerino A. (2006). Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Current Biology*, 16(3): 296–300.
- van Praag H., Fleshner M., Schwartz M.W., Mattson M.P. (2014). Exercise, Energy Intake, Glucose Homeostasis, and the Brain. *J. Neurosci.*, 34(46): 15139–15149.
- VanItallie T.B., Nonas C., Di Rocco A., Boyar K., Hyams K., Heymsfield S.B. (2005). Treatment of Parkinson disease with diet induced hyperketonemia: a feasibility study. *Neurology*, 64: 728–730.
- Vaupel J.W. (2010). Biodemography of human ageing. *Nature*, 464(7288): 536–542.
- Veech R.L. (2004). The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 70(3): 309–319.
- Velvizhi S., Kadiyala B., Dakshayani K.B. (2002). Effects of α-ketoglutarate on antioxidants and lipid peroxidation products in rats treated with ammonium acetate. *Nutrition* 18: 747–750.
- Verbon E.H., Post J.A., Boonstra J. (2012). The influence of reactive oxygen species on cell cycle progression in mammalian cells. *Gene*, 511(1): 1–6.
- Veyrat-Durebex C., Quirion R., Ferland G., Dumont Y., Gaudreau P. (2013). Aging and long-term caloric restriction regulate neuropeptide Y receptor subtype densities in the rat brain. *Neuropeptides*, 47(3): 163–169.
- Vézina C., Kudelski A., Sehgal S.N. (1975). Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot. (Tokyo)*, 10: 721–726; DOI: 10.7164/antibiotics.28.721.
- Villeda S.A., Luo J., Mosher K.I., Zou B., Britschgi M., Bieri G. et al. (2011). The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*, 477(7362): 90–94.
- Vogel T., Brechat P-H., Leprêtre P-M., Kaltenbach G., Bertel M., Lonsdorfer J. (2009). Health benefits of physical activity in older patients: a review. *Int. J. Clin. Pract.*, 63 (2): 303–320.
- Voss M.W., Vivar C., Kramer A.F., van Praag H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn. Sci.*, 17: 525–544.
- Wang M., Miller R.A. (2012). Fibroblasts from long-lived mutant mice exhibit increased autophagy and lower TOR activity after nutrient deprivation or oxidative stress. *Aging Cell*, 11: 668–674.
- Wang R.H., Sengupta K., Li C., Kim H.S., Cao L., Xiao C. et al. (2008). Impaired DNA damage response, genome instability, and tumorigenesis in SIRT1 mutant mice. *Cancer Cell* 14(4): 312–323.
- Wang Q., Xu J., Rottinghaus G.E., Simonyi A., Lubahn D., Sun G.Y., Sun A.Y. (2002). Resveratrol protects against global cerebral ischemic injury in gerbils. *Brain Res.*, 958: 439–447.
- Weigert C. (1890). Zur pathologischen histologie des neurogliafasergerüsts. *Centralblatt für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*, 1: 729–737.
- Weismann A. (1889). *Essays upon heredity and kindred biological problems*, vol. 1 (Oxford: Clarendon Press).

- Wellen K. E., Hatzivassiliou G., Sachdeva U.M., Bui T.V., Cross J.R., Thompson C.B. (2009). ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation. *Science*, 324(5930): 1076–1080.
- West M.J., Coleman P.D., Flood D.G., Troncoso J.C. (1994). Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet*, 344(8925): 769–772.
- Westerheide S.D., Anckar J., Stevens S.M. Jr., Sistonen L., Morimoto R.I. (2009). Stress-inducible regulation of heat shock factor 1 by the deacetylase SIRT1. *Science*, 323: 1063–1066.
- Willcox B.J., Yano K., Chen R., Willcox D.C., Rodriguez B.L., Masaki K.H. i in. (2004). How much should we eat? The association between energy intake and mortality in a 36-year follow-up study of Japanese-American men. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 59(8): 789–795.
- Willcox B.J., Willcox D.C., Todoriki H., Fujiyoshi A., Yano K., He Q. et al. (2007). Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Ann. N.Y. Acad. Sci. USA*, 1114: 434–455.
- Willcox B.J., Donlon T.A., He Q., Chen R., Grove J.S., Yano K. et al. (2008). FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 105(37): 13987–13992.
- Willcox D.C., Willcox B.J., Todoriki H., Suzuki M. (2009). The Okinawan diet: health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant- rich dietary pattern low in glycaemic load. *J. Am. Coll. Nutr.*, 28 Suppl: 500–516.
- Williams G.C. (1957). Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*, 11: 398–411.
- Willis L.M., Shukitt-Hale B., Cheng V., Joseph J.A. (2009). Dose-dependent effects of walnuts on motor and cognitive function in aged rats. *Br. J. Nutr.*, 101: 1140–1144.
- Witte A.V., Fobker M., Gellner R., Knecht S., Flöel A. (2008). Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106,4: 1255–1260.
- Witte A.V., Kerti L., Margulies D.S., Flöel A. (2014). Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J. Neurosci.*, 34(23): 7862–7870.
- Wu H., Tao J., Sun Y.E. (2012). Regulation and function of mammalian DNA methylation patterns: a genomic perspective. *Brief Funct. Genomics*, 11(3): 240–250.
- Wu P., Shen Q., Dong S., Xu Z., Tsien J.Z., Hu Y. (2008). Calorie restriction ameliorates neurodegenerative phenotypes in forebrain-specific presenilin-1 and presenilin-2 double knockout mice. *Neurobiol. Aging*, 29(10): 1502–1511.
- Wu S.Y., Wang T.F., Yu L., Jen C.J., Chuang J.I., Wu F.S. et al. (2011). Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain, Behav. Immunity* 25(1): 135–146.
- Xiao M., Yang H., Xu W., Ma S., Lin H., Zhu H., Guan, K.L. (2012). Inhibition of α -KG-dependent histone and DNA demethylases by fumarate and succinate that are accumulated in mutations of FH and SDH tumor suppressors. *Genes & Development*, 26(12): 1326–1338.
- Xu K., Sun X., Eroku B.O., Tsipis C.P., Puchowicz M.A., LaManna J.C. (2010). Diet-induced ketosis improves cognitive performance in aged rats. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 662: 71–75.

- Yaffe K., Lindquist K., Schwartz A.V., Vitartas C., Vittinghoff E., Satterfield S. et al. (2011). Advanced glycation end product level, diabetes, and accelerated cognitive aging. *Neurology*, 77(14): 1351–1356.
- Yamamoto H.A., Mohanan P.V. (2003). Effect of alpha-ketoglutarate and oxaloacetate on brain mitochondrial DNA damage and seizures induced by kainic acid in mice. *Toxicol Lett.*, 143: 115–122.
- Yanckello L. M., Young L. E. A., Hoffman J. D., Mohny R. P., Keaton M. A., Abner E. (2019). Caloric restriction alters postprandial responses of essential brain metabolites in young adult mice. *Front. Nutr.*, 6: 90; DOI:10.3389/fnut.2019.00090.
- Yang Q., Guan K.L. (2007). Expanding mTOR signaling. *Cell Res.*, 17: 666–681.
- Yang J.L., Lin Y.T., Chuang P.C., Bohr V.A., Mattson MP. (2014a). BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1. *Neuromol. Med.*, 16: 161–174.
- Yang F., Chu X., Yin M., Liu X., Yuan H., Niu Y., Fu L. (2014b). mTOR and autophagy in normal brain aging and caloric restriction ameliorating age-related cognition deficits. *Beh. Brain Res.*, 264: 82–90.
- Yurko-Mauro K., McCarthy D., Rom D., Nelson E.B., Ryan A.S., Blackwell A. et al. (2010). Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *MIDAS Investigators Alzheimers Dementia*, 6(6): 456–464.
- Zhang Y., Ikeno Y., Qi W., Chaudhuri A., Li Y., Bokov A. et al. (2009). Mice deficient in both Mn superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 have increased oxidative damage and a greater incidence of pathology but no reduction in longevity. *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.*, 64(12): 1212–1220.
- Zhang F., Liu J., Shi J.S. (2010a). Anti-inflammatory activities of resveratrol in the brain: role of resveratrol in microglial activation. *European J. Pharmacol.*, 636(1): 1–7.
- Zhang W., Li P., Hu X., Zhang F., Chen J., Gao Y. (2010b). Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the brain: metabolism and neuroprotection. *Front. Biosci.*, (Landmark ed.), 16: 2653–2670.
- Zhang G., Li J., Purkayastha S., Tang Y., Zhang H., Yin Y. et al. (2013). Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- β , NF- κ B and GnRH. *Nature*, 497(7448): 211–216.
- Zhang Z., Epstein A., Schaefer Ch., Abdulraouf A., Jiang W., Zhou W., Cao J. (2025). Spatiotemporal profiling reveals the impact of caloric restriction on mammalian brain aging. *BioRxiv*, e:652093; <https://doi.org/10.1101/2025.05.04.652093>
- Zhao Z., Lange D., Voustianiouk A., MacGrogan D., Ho L., Suh J. et al. (2006). A ketogenic diet as a potential novel therapeutic intervention in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurosci.*, 7: 29; DOI: 10.1186/1471-2202-7-29.
- Zhao X., Rosenke R., Kronemann D., Brim B., Das S.R., Dunah A.W., Magnusson K.R. (2009). The effects of aging on N-methyl-D-aspartate receptor subunits in the synaptic membrane and relationships to long-term spatial memory. *Neuroscience*, 162(4): 933–945.
- Zhao Y.N., Li W.F., Li F., Zhang Z., Dai Y.D., Xu A.L. et al. (2013). Resveratrol improves learning and memory in normally aged mice through microRNA-CREB pathway. *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, 435(4): 597–602.
- Zhu H., Fu W., Mattson M.P. (2000). The Catalytic Subunit of Telomerase Protects Neurons Against Amyloid β -Peptide-Induced Apoptosis. *J. Neurochem.*, 75(1): 117–124.
- Zlokovic B.V. (2008). The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*, 57(2): 178–201.

THE USE OF ANIMAL MODELS IN RESEARCH ON BRAIN AGING IN HUMANS – VIEWS YESTERDAY AND TODAY

**Marek Pieszka, Paulina Szczurek, Monika Zamachowska,
Magdalena Pieszka, Mariusz Pietras**

SUMMARY

Animals have been with us since the beginning of mankind. They have been used so far in various aspects of our lives primarily to satisfy our nutritional needs. Over time, their role expands to include medical aspects. They're used to research drugs or therapies. Studies on the brain, its functions and the aging process are among the most difficult to do, which is why animals play a unique role in these studies. Animals have been with us since the dawn of mankind. They have been used so far in various aspects of our lives, primarily to satisfy our nutritional needs. Over time, their role expanded to include medical aspects. They serve us, among other things, in the study of drugs or therapy. Studies on the brain, its functions, and the aging process are among the most difficult to do, which is why animals play a unique role in them. Finding the recipe for eternal youth has been mankind's quest since time immemorial. Prevention of the unpleasant effects of aging is essential, especially now during a demographic boom of the oldest people. The nervous system and brain are also affected by aging, which leads to the disruption of their function, structure, and consequently our memory and reasoning. The enormity of aging biomarkers makes aging a very complex process and also one of the main risk factors for neurodegenerative diseases. Although the beneficial effects of some nutrients and eating habits on brain function have been known for years, it is still surprising that the most effective ways to extend the lifespan of animals and to avoid age-related diseases are caloric restriction and physical activity. Unfortunately, the habits of modern societies cause people to be unwilling to embrace this type of solution. Hopes have been raised by drugs that mimic their effects, but without dietary sacrifice. Thus, this paper will try to answer the question, "Is it possible to prevent brain aging"?