

УДК 577.24/.27:612.017:615.37

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12\(46\)-1674-1681](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-12(46)-1674-1681)

Карпінчик Ліка Сергіївна студент III курсу Медичного факультету Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, тел: (099) 558-02-28, <https://orcid.org/0009-0007-6413-340X>

Жерносєкова Ірина Володимирівна кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, викладач кафедри мікробіології, вірусології, імунології, епідеміології та медико-біологічної фізики й інформатики. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, тел: (066)642-65-63, <https://orcid.org/0000-0001-6516-715X>

Єгорова Світлана Юріївна кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри мікробіології, вірусології, імунології, епідеміології та медико-біологічної фізики й інформатики. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, тел: (068) 871-17-35, <https://orcid.org/0000-0002-2456-4324>

ЦИТОКІНИ ТА ЦИТОКІНОТЕРАПІЯ ЯК СПОСІБ СПОВІЛЬНЕННЯ СТАРІННЯ (огляд літератури)

Анотація. Цитокіни – це численна група білкових молекул різних за місцем утворення, структурою, біологічною активністю синтез яких індукується екзо- або ендогенними антигенами. Цитокіни регулюють утворення, розвиток, ріст і функціонування різних клітин організму, насамперед клітин імунної системи. Спрощено загальну групову класифікацію цитокінів щодо впливу на процеси запалення, які відіграють основну роль у механізмі старіння: ініціатори розвитку запалення – прозапальні, серед яких інтерлейкіни (ІЛ) 1, 2, 6, 7, 8, 12, 17, ССЛ2, фактор некрозу пухлин(ФНП) альфа; інгібітори розвитку запалення – протизапальні – інтерлейкіни 4, 10, трансформуючий фактор росту бета (ТФР-бета).

Розглянуто вікову зміну відношення між про- та протизапальними цитокінами, у бік зростання кількості перших, що значною мірою сприяє розвитку запального старіння, яке характеризується тривалим перебігом – хронізацією процесу. “Здорове” старіння характеризується збалансованими рівнями про- та протизапальних цитокінів, при якому процес інгібування запалення та/або відновлення імунного гомеостазу настає швидше і призводить до менш виражених ушкоджень. Проаналізовано зв’язок між підвищенням рівня певного інтерлейкіна відповідно до захворювання, наприклад: атеросклероз, остеоартрит та інші, а також зміни у концентраціях цитокінів людей-довгожителів. Визначено проблему як віковий дисбаланс, спричинений зниженням функціонування імунної системи.

З'ясовано, що можливим способом сповільнення старіння є інгібування розвитку запального старіння шляхом відновлення рівня нормального співвідношення між прозапальними та протизапальними цитокінами – у вигляді цитокінотерапії такими протизапальними цитокінами, як інтерлейкін-4 (ІЛ-4) інтерлейкін-10(ІЛ-10), інтерлейкін-37 (ІЛ-37), трансформуючий фактор росту (ТФР) бета. Зниження рівня медіаторів запалення, за рахунок антагоністів рецепторів прозапальних цитокінів (ІЛ-1RA), як профілактика пошкоджень та захворювань організму, що виникають під впливом запальних факторів з віком.

Ключові слова: цитокіни, цитокінотерапія, старіння, запальні реакції, інтерлейкіни, запалення.

Karpinchyk Lika Serhiivna student of the 3rd year of the Medicine Faculty of the Dnipro State Medical University, Dnipro, tel.: (099)558-02-28, <https://orcid.org/0009-0007-6413-340X>

Zhernosekova Irina Volodymyrivna PhD, Candidate of Science in Biology, Senior scientific fellow, Teacher of Department of Microbiology, Virology, Immunology, Epidemiology and Medical and Biological Physics and Computer science of the Dnipro State Medical University, Dnipro, tel.: (066)642-65-63, <https://orcid.org/0000-0001-6516-715X>

Yehorova Svitlana Yuriivna PhD, Candidate of Science in Biology, Associate professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology, Epidemiology and Medical and Biological Physics and Computer science of the Dnipro State Medical University, Dnipro, tel.: (068)871-17-35, <https://orcid.org/0000-0002-2456-4324>

CYTOKINES AND CYTOKINE THERAPY AS A WAY OF SLOWING AGING (literature review)

Abstract. Cytokines are a large group of protein molecules different in their place of formation, structure, and biological activity, the synthesis of which is induced by exo- or endogenous antigens and which regulate the formation, development, growth, and functioning of various body cells, primarily cells of the immune system. The general group classification of cytokines with regard to their influence on inflammatory processes, which play the main role in the aging mechanism, has been simplified: the initiators of the development of inflammation are pro-inflammatory, including interleukins 1, 2, 6, 8, 12, 17, CCL2, tumor necrosis factor alpha; inhibitors of the development of inflammation - anti-inflammatory - interleukin 4, 10, transforming growth factor beta.

The age-related change in the ratio between pro- and anti-inflammatory cytokines was considered, in the direction of an increase in the number of the former,

which significantly contributes to the development of inflammatory aging, which is characterized by a long duration - chronization of the process. "Healthy" aging is characterized by balanced levels of pro- and anti-inflammatory cytokines, in which the process of inhibiting inflammation and/or restoring immune homeostasis occurs faster and leads to less severe damage. The relationship between the increase in the level of a certain interleukin in accordance with the disease, for example: atherosclerosis, osteoarthritis and others, was analyzed; changes in cytokine concentrations in long-lived people. The problem is defined as an age-related imbalance caused by a decrease in the functioning of the immune system.

It was found that a possible method of slowing down aging is the inhibition of the development of inflammatory aging by restoring the level of the normal ratio between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines – in the form of cytokine therapy with anti-inflammatory cytokines (such as interleukin-4, interleukin-10, interleukin-37, transforming growth factor beta); reducing the level of inflammatory mediators, due to proinflammatory cytokine receptor antagonists (IL-1RA), as a prevention of damage and body diseases arising under the influence of inflammatory factors with age.

Keywords: cytokines, cytokine therapy, aging, inflammatory reactions, interleukins, inflammation.

Постановка проблеми. Старіння – процес зниження функціональних властивостей на клітинному, тканинному та органному рівнях. Запальне старіння відноситься до вікових змін імунної системи, які в подальшому вказують напрямок процесу старіння до здорового або нездорового старіння. Поняття про те, чи є старіння здоровим, чи ні визначається за рівнем та врівноваженістю протизапальної та прозапальної систем цитокінів. Дослідження показали, що для довгожителів характерним виявився низький рівень системного запалення у порівнянні з людьми старого віку, які не є довгожителами, у зв'язку з врівноваженістю між про- та протизапальними цитокінами. У ході дослідження з'ясовано, що можливим способом сповільнення старіння варто розглядати регуляцію збалансованого рівня цитокінів, що є характерною ознакою «здорового» старіння і виявляється у людей довгожителів. Запропонованим способом є цитокіноterapia такими речовинами: використання ІЛ-4 – має протизапальну активність шляхом пригнічення секреції ІЛ-1, пригнічення дій ІЛ-6 та ІЛ-8, ФНП-альфа ; ІЛ-10 – фактор інгібування секреції цитокінів, ТФР-бета – участь у відновленні тканин після пошкодження, ІЛ-1RA – антагоніст рецепторів ІЛ-1.

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

Було виявлено зв'язок між рівнем протизапальних і запальних цитокінів, що є регулятором подальшого розвитку старіння у напрямках нормального чи запального. Визначено метод регуляції і підтримання балансу між двома загальними групами цитокінів інгібіторами та ініціаторами запалення, у

вигляді імунокорекції шляхом цитокінотерапії. Для з'ясування цього методу необхідно визначити за рахунок яких властивостей цитокіни будуть підтримувати гомеостаз між запаленням та його пригніченням. У даній роботі представлена інформація щодо змін рівнів цитокінів з віком та можливого способу їх регуляції для сповільнення старіння, що ґрунтується на масштабному аналізі літератури. Враховуючи показники асоційованих з віком змін балансу цитокінів, а також властивості визначених протизапальних медіаторів, можна зазначити, що імунокорекція шляхом цитокінотерапії протизапальними медіаторами, а також інгібіторами рецепторів прозапальних цитокінів можлива.

Мета статті – за результатами аналізу науково-медичної літератури з'ясувати можливий спосіб продовження життя населення за рахунок сповільнення процесу старіння шляхом імунокорекції.

Матеріали та методи. У роботі було проведено аналіз міжнародних наукових публікацій з 2005 по 2024 роки.

Виклад основного матеріалу.

Одна з головних причин «нездорового» - запального старіння є дисбаланс про- та протизапальних цитокінів, що характеризується підвищенням рівня прозапальних молекул, таких як протеази та фактор некрозу пухлин альфа, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8. Люди-довгожителі, за даними досліджень, мають знижену експресію ІЛ-6, ІЛ-1 відносно літніх людей. Визначено, що небезпека запального старіння є фактором виникнення вікових хронічних захворювань, таких як хронічна хвороба нирок, цукровий діабет 1 та 2 типу, рак, анемія у літніх людей, атеросклеротичні зміни судин, розвиток нейродегенеративних процесів[1,2,3,4]. Оскільки віковий дисбаланс, спричинений зниженням функціонування імунної системи, було розглянуто спосіб регуляції імунокорекції протизапальними цитокінами, рівень яких з віком знижується.

ІЛ-1 є прозапальним цитокіном, який бере участь в ініціації запального процесу, відіграє основну роль у прогресуванні захворювань серцево-судинної системи і хвороби Альцгеймера. Окрім того, підвищений рівень ІЛ-1 сприяє запальним та аутоімунним захворюванням суглобів, легень, центральної нервової системи, шлунково-кишкового тракту. Стимулює синтез хемоатрактанта ІЛ-8, експресію циклооксигенази два (ЦОГ-2) та оксид азоту - NO, внаслідок чого має ефект вазодилатації та підвищення проникності судинної стінки, що є основними механізмами у розвитку процесу запалення[1,5,6].

На противагу ІЛ-1 можливим є використання антагоністу рецепторів – ІЛ-1RA. Клінічні дослідження виявили, що його використання у пацієнтів з ревматоїдним артритом продемонструвало позитивну динаміку у вигляді покращення клінічних показників та рентгенографічних ознак ураження суглобів[1,5,7].

ІЛ-6 бере участь у хронізації гострих запалень, а також загостренні хронічних процесів. Тому його підвищений рівень негативно позначається на

розвиток старіння у бік запального. Відомо, що інтерлейкін-6 є асоційованим з атеросклерозом, раком передміхурової залози, розсіяним склерозом, м'язовою атрофією, серцево-судинними захворюваннями. Доведено високі рівні ІЛ-6 у сироватці крові тісно пов'язані зі смертністю людей похилого віку, тоді як низькі рівні прогнозують виживання та меншу вірогідність розвитку захворювань[1,3,5,8,9].

ІЛ-8 прозапальний, інтерлейкін з проангіогенною, проліферативною та стимулюючою активністю. Є хемоатрактантом для нейтрофілів. Досліджено, що при повторних ін'єкціях кроликів ІЛ-8 підвищувалась кількість нейтрофілів у суглобах та легенях, що призводило до їхнього запалення. Виявлено, що ІЛ-8 також приймає участь у таких захворюваннях, як хронічне обструктивне захворювання легень, інфаркт міокарду, ревматоїдний артрит, гострий респіраторний дистрес-синдром. Підвищені рівні інтерлейкіну-8 в сироватці крові були виявлені у людей з гострим інфарктом міокарду, а антитіла проти інтерлейкіну-8 зменшили ішемію-реперфузію міокарда у кроликів[1,5,10].

ФНП-альфа – прозапальний цитокін, який підвищується з віком, посилює деградацію білка. Невідповідна або надмірна активація сигналізації TNF- α пов'язана з хронічним запаленням і може зрештою призвести до розвитку патологічних ускладнень, таких як аутоімунні захворювання – запальні захворювання кишківника, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, псоріаз та ін. Має сигнальний шлях через рецептор фактору некрозу пухлини 1 (TNFR1), у якому відбувається активація транскрипційного фактору (NF- κ B) і протеїнкіназ, які активуються мітогенами (MAPK), що призводить до запалення, дегенерації тканин; індукується апоптоз та некроптоз. Тому інгібування ФНП-альфа є одним з ключових моментів у боротьбі із запальним старінням[1,11].

Інтерлейкін-4 має антизапальну дію, шляхом інгібування секреції макрофагами прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-альфа і саме тому є можливим використання при алергіях, астмі а також інсулін-залежному цукровому діабеті. Окрім того експериментально доведена антипухлинна дія та позитивний ефект від терапії при інфаркті міокарду. ІЛ-4 сприяв посиленню серцевої функції та відновленню тканини за рахунок посилення утворення сполучної тканини, стимуляції мікроангіогенезу та ослаблення гіпертрофії кардіоміоцитів[1,5,12].

ІЛ-10 – інгібуючий фактор синтезу цитокінів. За рахунок супресії дії ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП-альфа має протизапальний ефект. Експериментально доведено захисний вплив при атеросклеротичному ураженні судинної стінки. Окрім, характерне ендотеліально-специфічне інгібування NF- κ B обмежує пошкодження судин при гіпертензії. Можливим спектром застосовування терапії інтерлейкіном-10 є профілактика ушкодження ендотелію судин. Дослідження також показали, що введення ІЛ-10 може бути ефективним засобом

лікування діабетичної нейропатії шляхом зменшення нейрогенного запалення нейронів дорсальних корінцевих гангліїв та шкіри[5,13,14,15].

ІЛ-37 пригнічує продукцію прозапальних цитокінів, зменшує продукцію цитокінів TNF- α та ІЛ-1 макрофагами людини. Має тісний зв'язок з аутоімунними захворюваннями. Дослідження виявили підвищення рівня ІЛ-37 у синовіальній рідині хворих на гострий ревматоїдний артрит, але на відміну від прозапальних цитокінів, які сприяють хронізації процесу, ІЛ-37 модулює механізм негативного зворотнього зв'язку, тим самим створює супресивний ефект на розвиток надмірного запалення, що і дає змогу запропонувати цей цитокін для імунокорекції[5].

ТФР-бета виявляє плейотропну дію. Впливає на ріст, розвиток і диференціювання клітин, а також відіграє важливу роль у загоєнні ран та імунних реакціях. На ранніх стадіях пухлинного генезу супресивно впливає на пухлини. Епітеліальні клітини, імунні клітини та тканинні фібробласти є центральними мішенями ТФР-бета. TGF- β є модулятором імунітету, діючи як загальний стимулятор імунної толерантності та супресор запалення, що попереджає хронізацію процесу[3].

Використовуючи саме ці протизапальні медіатори для профілактики та/або у відповідь на виділення основних цитокінів запалення можна скорегувати напрямок старіння у бік здорового.

Висновки. Виявлено, що зміни у балансі про- та протизапальних цитокінів визначають напрямок старіння. Показані модулюючі властивості протизапальних цитокінів (таких як ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-37, ТФР-бета та ІЛ-1RA), їх здатність пригнічувати продукцію запальних цитокінів, що призводить до супресії надмірного запалення, надають можливість використовувати їх як спосіб сповільнення процесу старіння та направлення його у бік здорового, що допоможе подовжити життя населення.

Перспективи подальших досліджень. Надалі перспективними є розробка методичних шляхів цитокінотерапії з метою імунокорекції для підвищення якості життя та сповільнення старіння.

Література:

1. Coperchini, F., Greco, A., Teliti, M., Croce, L., Chytiris, S., Magri, F., Gaetano, C., & Rotondi, M. (2024). Inflamm-ageing: how cytokines and nutrition shape the trajectory of ageing. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2024.08.004>
2. Dugan, B., Conway, J., & Duggal, N. A. (2023). Inflammaging as a target for healthy ageing. *Age And Ageing*, 52(2). <https://doi.org/10.1093/ageing/afac328>
3. Rea, I. M., Gibson, D. S., McGilligan, V., McNerlan, S. E., Alexander, H. D., & Ross, O. A. (2018b). Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586>
4. Нікітін, Є., Чабан, Т., & Сервецький, С. (2013). СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИСТЕМУ ЦИТОКІНІВ. *Інфекційні Хвороби*, 2. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2007.2.1038>
5. Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., Klunker, S., Meyer, N., O'Mahony, L., Palomares, O., Rhyner, C., Quaked, N., Schaffartzik, A., Van De Veen, W., Zeller, S., Zimmermann, M., & Akdis, C. A. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 701-721.e70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.050>

6. Gresnigt, M. S., & Van De Veerdonk, F. L. (2016b). Modulating inflammatory cytokines. In *Elsevier eBooks* (pp. 151–171). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803302-9.00008-7>
7. Arend, W. P., Malyak, M., Guthridge, C. J., & Gabay, C. (1998). INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST: Role in Biology. *Annual Review of Immunology*, 16(1), 27–55. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.27>
8. Squarizoni, S., Schena, E., Sabatelli, P., Mattioli, E., Capanni, C., Cenni, V., D'Apice, M. R., Andrenacci, D., Sarli, G., Pellegrino, V., Festa, A., Baruffaldi, F., Storci, G., Bonafè, M., Barboni, C., Sanapo, M., Zaghini, A., & Lattanzi, G. (2021). Interleukin-6 neutralization ameliorates symptoms in prematurely aged mice. *Aging Cell*, 20(1). <https://doi.org/10.1111/ acel.13285>
9. Storci, G., De Carolis, S., Papi, A., Bacalini, M. G., Gensous, N., Marasco, E., Tesei, A., Fabbri, F., Arienti, C., Zanoni, M., Sarnelli, A., Santi, S., Olivieri, F., Mensà, E., Latini, S., Ferracin, M., Salvioli, S., Garagnani, P., Franceschi, C., & Bonafè, M. (2019). Genomic stability, anti-inflammatory phenotype, and up-regulation of the RNaseH2 in cells from centenarians. *Cell Death and Differentiation*, 26(9), 1845–1858. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0255-8>
10. La, M., Tailor, A., D'Amico, M., Flower, R. J., & Perretti, M. (2001b). Analysis of the protection afforded by annexin 1 in ischaemia–reperfusion injury: focus on neutrophil recruitment. *European Journal of Pharmacology*, 429(1–3), 263–278. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\) 01325-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01) 01325-5)
11. Son, D., Ha, H., Park, H., Kim, H., & Lee, Y. (2022). New markers in metabolic syndrome. *Advances in Clinical Chemistry*, 37–71. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2022.06.002>
12. Shintani, Y., Ito, T., Fields, L., Shiraishi, M., Ichihara, Y., Sato, N., Podaru, M., Kainuma, S., Tanaka, H., & Suzuki, K. (2017). IL-4 as a Repurposed Biological Drug for Myocardial Infarction through Augmentation of Reparative Cardiac Macrophages: Proof-of-Concept Data in Mice. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07328-z>
13. Didion, S. P., Kinzenbaw, D. A., Schrader, L. I., Chu, Y., & Faraci, F. M. (2009). Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II–Induced vascular dysfunction. *Hypertension*, 54(3), 619–624. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.137158>
14. Fichtlscherer, S., Breuer, S., Heeschen, C., Dimmeler, S., & Zeiher, A. M. (2004). Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(1), 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.054>
15. Yanik, B. M., Dauch, J. R., & Cheng, H. T. (2020). Interleukin-10 reduces neurogenic inflammation and pain behavior in a mouse model of Type 2 diabetes. *Journal of Pain Research*, Volume 13, 3499–3512. <https://doi.org/10.2147/jpr.s264136>
16. Yoshimura, A., Wakabayashi, Y., & Mori, T. (2010). Cellular and molecular basis for the regulation of inflammation by TGF-. *The Journal of Biochemistry*, 147(6), 781–792. <https://doi.org/10.1093/jb/mvq043>
17. Massagué, J., & Sheppard, D. (2023). TGF- β signaling in health and disease. *Cell*, 186(19), 4007–4037. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.036>

References:

1. Coperchini, F., Greco, A., Teliti, M., Croce, L., Chytiris, S., Magri, F., Gaetano, C., & Rotondi, M. (2024). Inflamm-aging: how cytokines and nutrition shape the trajectory of ageing. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2024.08.004>
2. Dugan, B., Conway, J., & Duggal, N. A. (2023). Inflammaging as a target for healthy ageing. *Age And Ageing*, 52(2). <https://doi.org/10.1093/ageing/afac328>
3. Rea, I. M., Gibson, D. S., McGilligan, V., McNerlan, S. E., Alexander, H. D., & Ross, O. A. (2018b). Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586>
4. Нікітін, Є., Чабан, Т., & Сервецький, С. (2013). СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИСТЕМУ ЦИТОКІНІВ. *Інфекційні Хвороби*, 2. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2007.2.1038>

5. Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., Klunker, S., Meyer, N., O'Mahony, L., Palomares, O., Rhyner, C., Quaked, N., Schaffartzik, A., Van De Veen, W., Zeller, S., Zimmermann, M., & Akdis, C. A. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 701–721.e70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.050>
6. Gresnigt, M. S., & Van De Veerdonk, F. L. (2016b). Modulating inflammatory cytokines. In *Elsevier eBooks* (pp. 151–171). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803302-9.00008-7>
7. Arend, W. P., Malyak, M., Guthridge, C. J., & Gabay, C. (1998). INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST: Role in Biology. *Annual Review of Immunology*, 16(1), 27–55. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.16.1.27>
8. Squarzone, S., Schena, E., Sabatelli, P., Mattioli, E., Capanni, C., Cenni, V., D'Apice, M. R., Andrenacci, D., Sarli, G., Pellegrino, V., Festa, A., Baruffaldi, F., Storci, G., Bonafè, M., Barboni, C., Sanapo, M., Zaghini, A., & Lattanzi, G. (2021). Interleukin-6 neutralization ameliorates symptoms in prematurely aged mice. *Aging Cell*, 20(1). <https://doi.org/10.1111/acer.13285>
9. Storci, G., De Carolis, S., Papi, A., Bacalini, M. G., Gensous, N., Marasco, E., Tesei, A., Fabbri, F., Arienti, C., Zanoni, M., Sarnelli, A., Santi, S., Olivieri, F., Mensà, E., Latini, S., Ferracin, M., Salvioli, S., Garagnani, P., Franceschi, C., & Bonafè, M. (2019). Genomic stability, anti-inflammatory phenotype, and up-regulation of the RNaseH2 in cells from centenarians. *Cell Death and Differentiation*, 26(9), 1845–1858. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0255-8>
10. La, M., Taylor, A., D'Amico, M., Flower, R. J., & Perretti, M. (2001b). Analysis of the protection afforded by annexin 1 in ischaemia–reperfusion injury: focus on neutrophil recruitment. *European Journal of Pharmacology*, 429(1–3), 263–278. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)01325-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(01)01325-5)
11. Son, D., Ha, H., Park, H., Kim, H., & Lee, Y. (2022). New markers in metabolic syndrome. *Advances in Clinical Chemistry*, 37–71. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2022.06.002>
12. Shintani, Y., Ito, T., Fields, L., Shiraishi, M., Ichihara, Y., Sato, N., Podaru, M., Kainuma, S., Tanaka, H., & Suzuki, K. (2017). IL-4 as a Repurposed Biological Drug for Myocardial Infarction through Augmentation of Reparative Cardiac Macrophages: Proof-of-Concept Data in Mice. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07328-z>
13. Didion, S. P., Kinzenbaw, D. A., Schrader, L. I., Chu, Y., & Faraci, F. M. (2009). Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin II–Induced vascular dysfunction. *Hypertension*, 54(3), 619–624. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.137158>
14. Fichtlscherer, S., Breuer, S., Heeschen, C., Dimmeler, S., & Zeiher, A. M. (2004). Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(1), 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.054>
15. Yanik, B. M., Dauch, J. R., & Cheng, H. T. (2020). Interleukin-10 reduces neurogenic inflammation and pain behavior in a mouse model of Type 2 diabetes. *Journal of Pain Research*, Volume 13, 3499–3512. <https://doi.org/10.2147/jpr.s264136>
16. Yoshimura, A., Wakabayashi, Y., & Mori, T. (2010). Cellular and molecular basis for the regulation of inflammation by TGF- β . *The Journal of Biochemistry*, 147(6), 781–792. <https://doi.org/10.1093/jb/mvq043>
17. Massagué, J., & Sheppard, D. (2023). TGF- β signaling in health and disease. *Cell*, 186(19), 4007–4037. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.07.036>