

Е.А. Луговая, К.И. Агеенко

МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТНАЯ ГОМЕОДИНАМИКА БИОЭЛЕМЕНТОМА*

Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения РАН, 685000, Магадан,
пр. Карла Маркса, 24, e-mail: elena_plant@mail.ru

Данная статья представляет собой обзор литературы и собственные рассуждения на тему биоэлементно опосредованного старения организма человека. Исследование биоэлементологических основ старения в настоящее время одно из активно развивающихся направлений геронтологической науки. Состояние биоэлемента на протяжении постнатального онтогенеза не является стабильным. Уровни макро- и микроэлементов, являясь чрезвычайно зависимыми от обстоятельств эндо- и экзогенного характера, могут как сохраняться в рамках нормы, так и претерпевать существенные изменения, особенно в процессе возрастных изменений организма. Биоэлементные перестройки весьма значимы для большого количества известных на сегодняшний день молекулярных, субклеточных, клеточных и тканевых механизмов старения (окислительного стресса, дефектного протеостаза, избыточного укорочения теломер, изменения эпигенетического ландшафта, апоптоза, нарушения межклеточной коммуникации и многих других). Понимание метаболических путей эссенциальных биоэлементов (поступление в ЖКТ, абсорбция, в том числе благодаря взаимодействию с особыми белками-транспортёрами, транспорт по кровеносной системе, распределение в организме, включение в специализированные макромолекулы, участие в их составе в биохимических процессах, выведение из организма), их роли в механизмах возрастной инволюции тканей и органов и особенностей возрастной гомеодинамики могут существенно расширить имеющиеся представления о биологии старения.

Ключевые слова: механизмы старения, дисбаланс биоэлементов, эссенциальные элементы, метаболический путь элемента

1. Общие представления о биологии старения

Как известно, под старением чаще всего подразумевают постепенную структурную и функциональную деградацию организма, сопровождаемую увеличением смертности [9, 34, 37, 38].

Возрастное угасание — неизбежный и необратимый биологический процесс [59, 67, 72]. Количество нарушений систем жизнедеятельности с воз-

растом неминуемо увеличивается, достигая такого состояния, когда ее сохранение становится невозможным. N. Lomeli и соавт. подчеркивают, что адаптивный потенциал организма не безграничен и с возрастом уменьшается [65]. Данное обстоятельство позволяет соотнести старение с явлением «усталость металла», под которым понимают нарушение структуры металла со временем [101]. Вместе с тем, успехи современных сенолитических подходов мотивируют некоторых исследователей предпринимать попытки обратить старость вспять и инициировать омоложение [82].

Старение многовекторно. Оно затрагивает большинство уровней структурной организации (молекулярный, субклеточный, клеточный, тканевой, органный) [25]. P.F.L. Da Silva и соавт. отмечают: «Признаки старения взаимосвязаны: различные типы молекулярных повреждений влияют на органеллы, изменяя клеточную функцию и даже судьбу клеток, что, в свою очередь, повлияет на тканевый гомеостаз и будет иметь последствия для всего организма» [38]. Ряд направлений структурных и функциональных перестроек является ключевым. В первую очередь речь идет о накоплении внутриклеточных повреждений, которое называют «почти универсальным признаком старения» [5, 51].

Возрастное снижение функциональной активности в настоящее время связывают с такими перестройками, как нарушение процессов гомеостаза и эндокринной регуляции, воспаление, дисбиоз, сокращение пула стволовых клеток, увеличение численности дисфункциональных клеток, клеточное старение, нарушение макроаутофагии, нарушение межклеточной коммуникации, нарушение регулирования восприятия питательных веществ, укорочение теломер, повреждение генома, изменение эпигенетического ландшафта, нарушение протеостаза и его регуляции, митохондриальная дисфункция, модификация молекул [25, 38, 66, 82, 95].

* Статья печатается в авторской редакции.

Доступные на современном этапе развития геронтологии данные о структурных и функциональных перестройках в организме лиц старшего возраста позволили выдвинуть уже более 300 теорий старения [4]. Количество публикаций, посвященных проблемам старения, растет с геометрической прогрессией. Однако единой теории старения пока не существует [46]. В этой связи академик В.П. Скулачев и соавт. отметили, что «среди геронтологов до сих пор нет консенсуса даже по основному вопросу, касающемуся старения: случайное ли это накопление повреждений в организме или результат работы специальной программы» [21]. Высказанную точку зрения разделяют С. Schmeel и соавт., которые, кроме того, делают вывод, что имеющиеся подходы к старению недостаточны и следует ожидать появления новых, более перспективных концепций [82]. В этой связи нельзя не вспомнить высказанное ранее В.В. Фролькисом мнение о бесконечной сложности и многообразии процесса старения [22]. Полагаем, что со временем, когда будут получены все необходимые данные биологии возрастного снижения функциональной активности, станет возможным создание исчерпывающей синтетической теории старения. Пока же известные теории старения, среди которых свободнорадикальная теория Д. Хармана, теория репликативного старения Л. Хейфлика, теломерная теория А.М. Оловникова, элевационная теория В.М. Дильмана, теория расходуемой сомы Т. Кирквуда [4], а также синтетическая адаптивно-регуляторная теория В.В. Фролькиса [22], дают ответы на многие вопросы, но, к сожалению, не на все.

Цель обзора — рассмотреть роль возрастных изменений содержания некоторых эссенциальных макро- и микроэлементов в механизмах старения.

2. Гомеодинамика эссенциальных биоэлементов в организме человека при старении

В 2001 г. D. Lloyd и соавт. опубликовали статью, в которой высказали мнение о том, что биологические системы одновременно обладают и *гомеостатичностью*, когда речь идет об устойчивости к возмущениям их внутренней среды, и *гомеодинамичностью*, подчеркивая тем самым динамичный характер их самоорганизации в экстремальных ситуациях (точках бифуркации) [64].

Сопровождающие старение перестройки метаболизма, выражающиеся в колебаниях уровня макро- и микроэлементов, также могут быть охарактеризованы в качестве биохимических модуля-

ций гомеодинамики [76]. При этом, в случае выраженного дисбаланса, биоэлементные модуляции являются причиной или следствием патологических процессов в организме [13], а также предиктором сокращения его адаптивного потенциала [12, 19].

Вся совокупность действующих в живом организме макро- и микроэлементов, согласно А.В. Скальному и соавт., соотносится с термином «биоэлементом» [20]. Химические элементы, относимые к биоэлементу, разделяют на несколько групп, важнейшей из которых является группа эссенциальных (жизненно необходимых) элементов. Д. Оберлис и соавт. отнесли к данной группе следующие макро- и микроэлементы: *Ca, P, K, Cl, Na, Zn, Mn, Mo, I, Se, S, Mg, Fe, Cu, Co, F, Si, Ti, V, Cr, Ni, As, Br, Sr* и *Cd* [17].

Концентрации указанных элементов в биосредах и тканях организма человека с возрастом далеко не всегда колеблются в пределах нормативных значений и могут претерпевать разнонаправленные изменения как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения их содержания. Один и тот же элемент при разных экзо- и эндогенных обстоятельствах с возрастом ведет себя по-разному. Как показали исследования, чаще всего возрастной дисбаланс эссенциальных макро- и микроэлементов у лиц пожилого и старческого возраста проявляется в форме их дефицита [13]. К причинам подобной элементной динамики относят проблемы всасывания в ЖКТ, качественное и количественное изменение обмена веществ, нарушение экспрессии белков, в составе которых реализуют себя биоэлементы или которые являются их транспортерами, специфику молекулярного окружения клеточной, межклеточной и иной внеклеточной среды, дефицит элемента в окружающей среде и, соответственно, в рационе питания [6, 8, 36, 55]. Особый случай — возрастное накопление в клетках отдельных биоэлементов (например, *Fe* и *Cu*), приводящее к специфическим формам апоптоза [70, 72].

Одним из многочисленных подтверждений нестабильности и неоднозначности уровней эссенциальных элементов в ходе постнатального онтогенеза служат исследования J. Baudry и соавт., которые показали возрастные особенности динамики средних концентраций *Mg, Zn, Se, Fe, Cu* и *I*, а также их соотношений $[Se]/[Cu]$ и $[Cu]/[Zn]$ в сыворотке крови. Было отмечено, что у лиц старшего возраста со средним значением возраста 58,3 года содержание *Mg, Zn, Se* и $[Se]/[Cu]$ снижается, а уровни *Fe, Cu, I* и $[Cu]/[Zn]$, наоборот, возрастают [28]. А. Höhn и соавт. на основании изученных ими данных литературы констатиру-

ют повышение коэффициента соотношения $[Cu]/[Zn]$ в сыворотке крови у лиц пожилого возраста по сравнению со взрослыми лицами зрелого возраста, причем данное соотношение гораздо выше у пожилых лиц с возрастными заболеваниями относительно тех, кто их не имеет [46]. В.Е. Bulvik и соавт. называют внутриклеточное накопление Fe характерной особенностью старения [32].

3. Взаимосвязь ведущих молекулярных механизмов старения с содержанием отдельных эссенциальных элементов

Обобщенные данные об участии 12 эссенциальных элементов в механизмах старения представлены в *таблице*. Некоторые факты представлены только в таблице и не обсуждаются в тексте.

3.1. Окислительный стресс

Старение и возрастные нарушения сопровождаются повышением уровней АФК и продуктов окислительного стресса (ОС) [53]. Согласно Н. Sies, под ОС следует понимать «дисбаланс между окислителями и антиоксидантами в пользу окислите-

лей, приводящий к нарушению окислительно-восстановительной сигнализации и контроля и/или молекулярному повреждению» [84]. Установлено, что ОС является ведущим механизмом старения и различных, им обусловливаемых, патологических состояний (нейродегенеративных, кардиоваскулярных, воспалительных и других), а также ярким примером взаимосвязи дисбаланса биоэлемента и возрастного снижения функциональной активности [45, 52, 65, 76]. Данный механизм запускается как в случае недостатка, так и избытка ряда микроэлементов, которые выступают либо в роли кофакторов ферментов антиоксидантной системы (Cu , Zn , Mn и Fe для СОД, Se для глутатионпероксидазы, Cu и Zn для цитохромоксидазы, Fe для каталазы), либо в качестве активных редокс-металлов, участвующих в реакциях переноса электронов (Fe , Cu) [23, 46, 49]. Адекватные уровни указанных элементов позволяют антиоксидантной системе справляться с задачами в штатном режиме — ограничивать ПОЛ, содействовать восстановлению окисленных оснований нуклеиновых кислот, ремо-

Участие отдельных эссенциальных элементов в механизмах старения

Биоэлемент	Содержание элементов	Последствия в отклонении от оптимального содержания элементов	Библиографическая ссылка
<i>Окислительный стресс</i>			
Cu, Zn, Mn, Se, Fe, Cr	Дефицит	Снижение активности ферментов антиоксидантной системы	[23, 76]
Fe (лабильное), Se, Cu, Zn, Cd	Избыток	Возрастание продукции свободных радикалов, включая АФК	[76, 80, 102]
<i>Нарушение протеостаза</i>			
Mg	Дефицит	Нарушение сборки рибосом	[24]
Ca	Дефицит	Сбои в активации тропонина С (ТnC); возрастная саркопения	[93]
<i>Дисфункция митохондрий</i>			
Fe	Избыток	Избыточная выработка АФК митохондриями, ингибирование глутатионпероксидазы 4 (GPX4), ПОЛ мембран (в том числе митохондрий), накопление гидропероксидов липидов, гибель клетки	[26]
Fe, Cu, Zn, Se	Дефицит	Сбои в функционировании I, II, III и IV комплексов цепей переноса электронов, недостаточное образование АТФ, снижение активности митохондриальных протеаз	[30]
<i>Избыточное укорочение теломер</i>			
Zn	Избыток	Инициация обрезания теломер белком TZAP	[58]
<i>Нарушение энергетики клетки</i>			
P	Дефицит	Уровень АТФ (снижается)	[83]
<i>Дисбаланс минералов</i>			
Ca	Дефицит	Образование гидроксиапатита кальция $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	[40, 78]
<i>Апоптоз</i>			
Fe	Избыток	Ферроптоз, избыток АФК	[72, 87]
Cu	Избыток	Купроптоз	[36]
Cr	Избыток	Активация апоптоза по р53-зависимому пути, сопровождаемая ростом экспрессии проапоптозных белков	[18]

Биоэлемент	Содержание элементов	Последствия в отклонении от оптимального содержания элементов	Библиографическая ссылка
<i>Ni</i>	Избыток	Активация апоптоза по митохондриальному пути, сопровождаемая активацией каспаз; угнетение активности гликозилаз, участвующих в репарации ДНК	[18]
<i>Zn</i>	Избыток	Угнетение активности гликозилаз, участвующих в репарации ДНК	[18]
<i>Дегградация внеклеточного матрикса</i>			
<i>Zn</i>	Избыток	Повышенная экспрессия цинкзависимых матриксных металлопротеиназ	[73]
<i>Нейродегенеративные изменения</i>			
<i>Zn</i>	Дефицит	Нарушение регуляции пролиферации стволовых клеток мозга взрослого человека и нейрогенеза, нейротрансмиссии	[55]
<i>Ca</i>	Дефицит	Снижение скорости проведения нервных импульсов	[17]
<i>Mn</i>	Избыток	Ассоциация с нейротоксичностью; болезнь Альцгеймера, изменение уровня дофамина (болезнь Паркинсона)	[11, 49, 69]
<i>Mn</i>	Дефицит	Болезнь Хантингтона	[11]
<i>Изменение эндокринной регуляции</i>			
<i>I</i>	Дефицит	Влияние на уровень гормонов щитовидной железы T ₃ , T ₄	[92]
<i>Угнетение иммунитета, воспаление</i>			
<i>Zn</i>	Дефицит	Снижение активности <i>Zn</i> -зависимой нуклеозидфосфорилазы, влияние на синтез γ -интерферона (IFN γ)	[7]
<i>Дегградация сердечно-сосудистой системы</i>			
<i>Cu</i>	Избыток	Старение эндотелиальных и гладкомышечных клеток и, как результат, повреждение стенки сосудов; влияние на пролиферацию гемопоэтических и нервных стволовых клеток	[36, 57, 71]
<i>Fe</i>	Дефицит	Анемия, угнетение эритропоэза	[102]
<i>Ca, P</i>	Избыток	Кальцификация стенок сосудов	[77]
<i>Mg</i>	Дефицит	Кальцификация стенок сосудов*	[1]

* *Mg* — антагонист *Ca*.

дулировать функциональную активность модифицированных окислением белков [46].

Экспериментальные данные свидетельствуют, что недостаток *Cu*, *Zn*, *Mn*, *Se*, *Fe* и *Cr* приводит к низкой активности антиоксидантных ферментов и создает условия для повышенного образования АФК. Избыточные уровни *Cu*, *Zn*, *Fe* и *Cd* также имеют прооксидантное действие и коррелируют с более интенсивной продукцией свободных радикалов [76]. Таким образом, оба варианта биоэлементного дисбаланса приводят к развитию ОС. При этом обращает на себя внимание тот факт, что *Cu*, *Zn* и *Fe* значимы для развития ОС как в случае дефицита, так и при их избытке.

Микроэлемент *Se* имеет особое значение для окислительно-восстановительного гомеостаза. Дисбаланс *Se* в хондроцитах вызывает ОС и лежит в основе патогенеза остеоартрита. Получены данные, которые свидетельствуют, что в хрящевой ткани человека и мышей при остеоартрите снижается уровень экспрессии селенофосфатсинтетазы 1, вследствие

чего ухудшается способность хондроцитов синтезировать селенопротеины с оксидоредуктазными свойствами (в том числе глутатионпероксидазы). В результате в хондроцитах увеличивается концентрация АФК, что запускает окислительное повреждение хрящевой ткани и старение хондроцитов [50].

3.2. Дисфункция митохондрий

N. Sun и соавт. утверждают, что снижение функциональной активности митохондрий вносит существенный вклад в старение, «включая клеточное старение, хроническое воспаление и возрастное снижение активности стволовых клеток». На основании имеющихся данных литературы N. Sun и соавт. констатируют, что при старении наблюдается снижение активности митохондриальных ферментов, снижение дыхательной способности митохондрий (субстратно-зависимого потребления кислорода) и увеличение выработки АФК [88]. Согласно исследованию M. Zhao и соавт., митохондриальные АФК, образуемые в комплексах I и III цепи пере-

носа электронов (ЦПЭ), являются важным фактором, приводящим к нарушению функциональной активности митохондрий [103]. Спровоцированный увеличением содержания АФК окислительный стресс должен закономерно приводить как к повреждению самих митохондрий (например, молекул липидов и белков их мембран, мтДНК), так и к нарушениям в механизме окислительного фосфорилирования. Последнее обстоятельство позволяет нам сделать предположение, что дисгомеостаз всех эссенциальных элементов, имеющих отношение к ферментам антиоксидантной системы как в качестве их кофакторов (*Cu, Mn, Se, Fe*), так и их стабилизаторов (например, *Zn* в СОД1), тесно связан с митохондриальной дисфункцией.

Согласно M. Aschner и соавт., избыточное накопление *Fe* с последующим ферроптозом является одним из важных факторов дисфункции митохондрий. Нарушения в метаболизме *Fe* обуславливают железозависимый окислительный стресс, ингибирование функционирования глутатионпероксидазы 4 и сопровождаются выраженной токсичностью некоторых металлов (*As, Cd, Zn, Mn, Cu, Al*). Все это имеет непосредственное отношение к сбоям в работе митохондриального аппарата (например, перепроизводству АФК) [26].

Дефицит *Fe, Cu* и *Zn* вносит серьезные коррективы в работу митохондриального аппарата. При дефиците *Fe* наблюдают снижение выработки АТФ, поскольку возникают сбои в функционировании комплексов митохондриальной ЦПЭ, содержащих кластеры *Fe/S* (комплексы I–IV) и гем (комплексы II–IV). Также дефицит *Fe* ведет к активизации генерации АФК комплексами I и III ЦПЭ. Недостаток *Zn* в клетке приводит к усилению ПОЛ, к нарушениям в работе цитохромоксидазы (комплекс IV), а также I, II и III комплексов ЦПЭ. При дефиците *Zn* отмечают снижение активности митохондриальных протеаз. Наиболее изученная цинковая металлопротеаза YME1L1 участвует в контроле качества митохондриального белка, митохондриальном биогенезе, реакции митохондрий на стресс. Дефицит *Se* усиливает ОС и нарушает митохондриальное дыхание [30].

3.3. Дефектный протеостаз

N. Lomeli и соавт. полагают, что после окислительного стресса вторым по значимости механизмом, приводящим к старческой дегенерации клеток и тканей, необходимо признать дефектный протеостаз [65]. Данная проблема возникает вследствие нарушения регуляции протеома, разного рода повреждений ДНК, в том числе возрастзависимых,

и иных воздействий, из-за которых становятся невозможными полноценное систематическое обновление белкового пула и поддержание его в «адекватном» состоянии [46, 65]. Среди последствий накопления поврежденных белков — нарушение клеточного функционала и тканевого гомеостаза, а также многочисленные возрастные заболевания, включая нейродегенеративные патологии (болезни Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона) [96].

Показано, что для нормального уровня синтеза белков особо важны *Mg* и *Zn*, выполняющие функцию стабилизаторов ДНК и РНК [10, 17, 85]. G. Akapuma отмечает, что ионы Mg^{2+} необходимы для сборки рибосом, поэтому их дефицит приводит к нарушению данного механизма и закономерному угнетению синтеза белка [24]. Ионы *Zn* входят в структуру молекул многочисленной группы цинк-фингер протеинов [например, фактора транскрипции А (TFIIIA); фактора транскрипции ZNF426 (относится к KRAB-содержащим фингер-протеинам); белка ZNF804A (связывают с развитием психических расстройств); индуцируемого В-лимфоцитами белка созревания 1 (Blimp-1); транскрипционного регулятора Zbtb1 (ZBTB-ZF)], обеспечивая образование пальцевых структур, связывающихся с ДНК и РНК, чем обуславливают активность данной группы белков [17, 75, 86, 98]. Цинк-фингер протеины являются важным компонентом клеточного регулома. Без *Zn* фингер-протеины развернуты и неактивны [17].

Проблемы с синтезом белка при старении также возникают из-за сбоев в их упаковке, что связывают со снижением содержания и активности белков-шаперонов [35]. Среди белков-шаперонов выделяют особую группу АТФ-зависимых шаперонов, которые управляются АТФ и нуждаются в энергии, получаемой при гидролизе АТФ [100]. Недостаток АТФ означает снижение активности данных шаперонов. Это, в частности, может предполагать дефицит в содержании фосфора (в форме неорганического фосфата), который в составе молекул фосфорной кислоты включается в АТФ во время процесса тканевого дыхания [83].

Еще одним важным для протеостаза эссенциальным элементом является *Cu*. Как известно, существует несколько внутриклеточных механизмов поддержания протеостаза — клиренс аутофагии, работа шаперонов, деградация протеасом и др. [46]. Получены данные, которые свидетельствуют, что функционирование протеасом напрямую зависит от *Cu*, которая способна ингибировать протеасомную $\beta 5$ -субъединицу, что вызывает снижение протеасомной активности [99].

Помимо дисгомеостаза Cu , работа убиквитиновой протеасомной системы, утилизирующей дефектные белки, осложняется и марганец-индуцированной цитотоксичностью. Установлено, что высокая концентрация Mn в нейроноподобных клетках линии PC12 вызывает протеасомную дисфункцию [56].

3.4. Укорочение теломер

Исследования показали, что белок TZAP (*Telomeric Zinc-finger Associated Protein*) содержит в своей структуре 11 цинковых пальцев. TZAP связывается с теломерами хромосом и инициирует процесс их обрезки [39]. Полагают, что данный белок участвует в поддержании адекватного уровня клеточного деления, а также в защите организма от опухолей, поскольку слишком длинные теломеры способствуют онкотрансформации клетки. Нормальное функционирование TZAP обеспечивается балансом TRF2/TZAP. TRF2 — фактор связывания теломерных повторов, сбой в синтезе которого предоставляет TZAP возможность неограниченной обрезки теломер, что приводит к хромосомным aberrациям, сенесценции клеток и апоптозу [58]. Таким образом, одним из условий полноценной работы TZAP следует признать оптимальный гомеостаз Zn .

Q. Liu и соавт. в результате исследований на гепатоцитах человека (клеточная линия L-02) пришли к выводу, что высокие внутриклеточные концентрации Se могут увеличивать длину теломер, продлевая тем самым клеточное существование и препятствуя старческой дегенерации тканей [62].

3.5. Дегенерация тканей

Ферроптоз. Железозависимая форма некроза клеток, или ферроптоз, — явление, связанное с рядом ведущих антигомеостатических процессов в организме человека (старение, канцерогенез, поражение иммунитета) [87]. M. Gao и соавт. высказываются о ферроптозе как об основном механизме гибели клеток, связанном с ишемическими повреждениями органов (ИБС, повреждение головного мозга, почечная недостаточность) и нейродегенерацией [41]. Ферроптоз оказывает положительное влияние на подавляющую злокачественные опухоли функцию белка p53, для которого характерны индукция остановки роста и регуляция метаболизма, окислительного баланса, аутофагии и других внутриклеточных процессов [97].

По мнению M. Mazhar и соавт., дегенерацию и гибель клетки при ферроптозе следует связывать с дисрегуляцией клеточного Fe , сопровождаемой выработкой избыточного количества АФК

и вызывающей чрезмерное ПОЛ летального характера [72]. Таким образом, дисгомеостаз Fe при старении обуславливает развитие ОС и, как следствие, специфическую форму железозависимого апоптоза.

Купроптоз. Z. Chen и соавт. полагают, что между гомеостазом Cu и старением существует тесная взаимосвязь [36]. Старение эндотелиальных и гладкомышечных клеток является основной причиной старения сосудов, существенная роль в котором признается за купроптозом (спровоцированной медью клеточной гибелью). Интоксикация клеток медью обуславливает негативные изменения их метаболизма, включая окислительный стресс [70]. Накопление Cu в стареющих клетках также приводит к снижению экспрессии белка Bmi-1, необходимого для нормального деления гемопоэтических стволовых и нервных стволовых клеток. В результате фиксируется старческая дегенерация клеток стенки сосудистого русла и клеточного пула нервной системы [57, 71]. Кроме того, немаловажным является качество экспрессии трансмембранных транспортеров Cu (CTR1, ATP7A, ATP7B) и ее внутриклеточных переносчиков (ATOX1, COX17, CCS) [36].

Дегенерация межклеточного матрикса. Цинк является важным фактором активности матриксных металлопротеиназ и, как следствие, дегенеративных процессов в межклеточном матриксе. Матриксные металлопротеиназы представляют собой «семейство цинкзависимых эндопептидаз, ремоделирующих внеклеточный матрикс», которые способны разрушить практически каждый его компонент [33]. Обнаружено, что матриксные металлопротеиназы, вырабатываемые сенесцентными клетками (клетками с остановленным клеточным циклом), в процессе старения сердца проявляют повышенную экспрессию [73]. В связи с этим, можем предположить, что концентрация Zn в межклеточном матриксе у представителей старших возрастных групп закономерно должна быть более высокой [90]. Выявляемое уменьшение содержания Zn в сыворотке крови при старении, вероятно, сопровождается его увеличением в других тканях, а также в межклеточном матриксе и носит адаптивный характер [3, 44, 60].

Однако D.D. Wonnema и соавт. констатируют, что содержание ряда металлопротеиназ (ММР-2, ММР-7, ТИМР-1, ТИМР-2 и ТИМР-4) в плазме крови у пожилых людей увеличивается [31].

Фиброз. Эксперименты на фибробластах, полученных из нормальных легких человека и легких при идиопатическом фиброзе легких, выявили повышенную экспрессию цинксодержащего белка

ZNF365 при фиброзе. Протеин ZNF365 участвует в контроле клеточного цикла, стабилизации теломера и выполняет защитную функцию, ограничивая фиброз. Отсутствие ZNF365 приводит к разрастанию соединительной ткани и старению легочной ткани [94].

Нейродегенеративные нарушения. Цинк, наряду с *Cu* и *Fe*, в больших концентрациях, сопоставимых с уровнем макроэлемента *Mg*, содержится в головном мозге. Во время нейротрансмиссии в синаптической щели фиксируют высокие концентрации Zn^{2+} . Установлено, что синаптический обмен *Zn* очень интенсивен, однако с возрастом, около 33 лет, его содержание значительно снижается. Особое значение в гомеостазе данного биоэлемента в головном мозге играет белок-транспортер *ZnT3*, осуществляющий перенос Zn^{2+} из цитоплазмы нейронов в органеллы и наружу из клеток. Уровень *ZnT3* с возрастом и у человека, и у лабораторных животных (мышь) снижается. Сделан вывод, что экспрессия *ZnT3* необходима для поддержания когнитивных способностей при старении. В этой связи вполне оправдано, что дисгомеостаз *Zn* и белка *ZnT3* некоторыми авторами оценивается как возможная причина когнитивных изменений, наблюдаемых при болезни Альцгеймера [55].

R. Sun и соавт., в свою очередь, отмечают снижение уровня *Zn* с возрастом в сыворотке крови, подчеркивая повышенную скорость такого рода перестройки при нейродегенеративных изменениях (болезнь Альцгеймера) [89].

Формирование болезни Паркинсона связывают с нарушением активности убиквитинового протеасомной системы. Экспериментально показано, что дисфункция данной системы возникает вследствие избыточного накопления в клетке *Mn* [46].

N. Sasaki и соавт. отмечают, что увеличение уровня *Se* в организме 60–80-летних сопровождается улучшением результатов выполнения ими когнитивных тестов [81]. При этом следует иметь в виду, что избыточная концентрация *Se* в организме является токсичной [80].

4. Возрастной дисбаланс *Fe*, *Mg* и *P* и его последствия

4.1. Дисбаланс *Fe*

Железо, как было сказано ранее, является активным редокс-металлом, участвующим в реакциях переноса электронов [49], и нуждается в жесткой регуляции клеточного уровня и точного

равновесия между его хранением и транспортировкой [61, 79].

И дефицит, и избыток данного биоэлемента, как и многих других, представляют серьезную проблему, в том числе для стареющего организма. Дефицит *Fe* вызывает угнетение эритропоэза и анемию, избыток лабильного *Fe* высокотоксичен, способствует образованию АФК и, как следствие, провоцирует нарушение редокс-гомеостаза и формирование оксидативного стресса, который сопровождается повреждением клеточных структур. У пожилых людей часто отмечают накопление *Fe* в клетках, что является причиной различных форм патологии, дегенерации тканей и анемии по причине замедленного всасывания. Формы запасаения *Fe* — лабильное железо, липофуллин, ферритин [102]. Дефицит железа в преклонном возрасте служит почвой для отклонения в нейрофизиологических и иммунных функциях, а также приводит к снижению физической работоспособности [29, 48, 74]. В. Liu и соавт. называют *Fe* ключевым биомаркером старения [63].

4.2. Дисбаланс *Mg*

Согласно K. Tangvoraphonkchai и соавт., *Mg* принципиально необходим для выработки клеточной энергии. Все АТФ-зависимые реакции нуждаются в *Mg* для гидролиза и переноса фосфатных групп. *Mg* играет ключевую роль в гликолизе, синтезе ДНК, транскрипции и синтезе белка, внутриклеточной передаче сигналов, регуляции ионных каналов [91].

По данным M. Barbagallo и соавт., содержание *Mg* с возрастом снижается, что обеспечивается уменьшением его потребления, нарушением всасывания *Mg* в кишечнике и почечной тратой данного эссенциального макроэлемента. Часто дефицит данного элемента сопряжен с распространением воспалительных процессов в организме пожилых людей [27].

J.A. Maier и соавт. полагают, что «низкий уровень магния, который часто недооценивается, усиливает реактивность на различные иммунные вызовы и участвует в патофизиологии многих распространенных хронических заболеваний» [68]. При низком уровне *Mg* происходит возрастание активности фагоцитов, интенсифицируются процессы окислительного взрыва в гранулоцитах, в эндотелиальных клетках микрососудов активируется фактор транскрипции NFκB, который индуцирует синтез медиаторов воспаления, повышается уровень цитокинов и АФК, что также способствует воспалительным процессам [27, 68].

Известно, что *Mg* является антагонистом *Ca*, поэтому на фоне дефицита *Mg* прогрессирует воз-

растная кальцификация кровеносных сосудов [1]. Гипермагниемия у пожилых встречается редко [43].

4.3. Дисбаланс Р

Физиологические отклонения, вызванные дисбалансом Р, являются особо чувствительными для лиц старшего возраста. Повышенное содержание неорганического фосфата в организме способствует ускоренному старению и увеличению смертности. Гиперфосфатемия сопряжена с кальцификацией коронарных артерий и ухудшением функции почек. Гипофосфатемия вызывает потерю костной массы и хрупкость костей, миопатию, сердечную и дыхательную недостаточность [47, 83].

Важную роль в поддержании гомеостаза Р играет трансмембранный белок Клото (Klotho), открытый командой М. Куго-О в 1997 г. Этот белок способен понижать уровень фосфата в сыворотке крови и подавлять клеточное старение. Его недостаток в совокупности с фосфотоксичностью является причиной аномального клеточного старения и дегенеративных процессов многих органов. Таким образом, аномальный фосфатный метаболизм может быть охарактеризован как важная причина клеточного старения и, следовательно, как фактор старения всего организма [47].

По мнению М. Куго-О, терапевтическое использование фосфатов и кальцийпротеиновых частиц, в состав которых входит твердофазный кальций-фосфат, предоставляет новые возможности для антивозрастной медицины [54].

Заключение

Сформулировано понятие о метаболическом пути элемента — перемещении, взаимодействии и реализации каждого элемента внутри организма человека. При этом имеет значение состояние генов, которые экспрессируют белки, взаимодействующие с биоэлементами, и важно понимание характера экспрессии данных белков. Для дифференциации клинической картины и биооснов процессов старения необходимо исследовать гомеостаз той части протеома, в молекулярной структуре которого рассматриваемые элементы себя реализуют, а также гомеостаз белков-транспортёров (мембранных и цитоплазматических), благодаря которым элементы достигают сайтов своего приложения. Параллельно необходимо обратить внимание на молекулярный ландшафт, в обстоятельствах которого действует биоэлемент.

При старении возможны два негативных сценария возрастной гомеодинамики биоэлементов — дефицит и избыток. В основе данных изменений лежат причины как экзогенного, так и эндогенного

характера, которые способствуют дисбалансу элемента и молекулярным «поломкам», находящим свое выражение на более высоких уровнях организации (субклеточном, клеточном, тканевом, органном, организменном):

- дефицит биоэлемента — наиболее частая форма нарушения его гомеостаза у лиц пожилого и старческого возраста;
- крайняя форма биоэлементного избытка — его накопление в клетках, приводящее в некоторых случаях к специфическим формам апоптоза (ферроптоз, купроптоз).

В пределах целого организма, как правило, не бывает однонаправленных возрастных изменений элементного гомеостаза. В основном комплексный дисбаланс у лиц старшего возраста представлен как дефицитом, так и избытком химических элементов, что показано в некоторых работах [2, 8, 17, 28, 32]. В этой связи нами предложен подход к оценке функциональных проблем организма и заболеваний, в том числе с построением формул элементного дисбаланса [16]. Анализ биоэлементных соотношений и корреляционных взаимодействий достаточно информативен и является вспомогательным звеном при диагностике и лечении различной возрастной патологии [14, 15, 42].

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О. и др. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магний-дефицитных состояний. Мнение экспертов // Кардиология. 2020. Т. 60, № 2. С. 155–164. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n972>.
2. Аверьянова И.В., Луговая Е.А. Возрастные изменения функциональных резервов организма мужчин-европейцев уроженцев Севера // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 6. С. 814–822. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.6.001>.
3. Андреев А.И., Менькова А.А. Особенности возрастных изменений содержания цинка у телок // Вестн. Ульяновской ГСХА. 2016. № 2 (34). С. 109–112.
4. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008. Т. 1.
5. Вайс В.Б., Вангели И.М., Эльдаров Ч.М. и др. Преобразования митохондриального аппарата скелетной мышцы человека с возрастом // В сб.: Тезисы XXIV съезда физиологического общества им. И.П. Павлова, 11–15 сентября 2023 г. СПб., 2023. С. 237–238.
6. Варганова Д.В., Виноградова И.А., Луговая Е.А. Элементный статус жителей старших возрастных групп Петрозаводска // Успехи геронтол. 2018. Т. 31, № 2. С. 178–183.
7. Гипаева Г.А., Гуриева З.С., Плиева Ж.Г., Чухрова М.Г. Сравнительный анализ содержания эссенциальных микроэлементов в сыворотке крови здоровых и заболевших коронавирусной инфекцией // Междунар. науч.-исслед. журн. 2022. № 10 (124). С. 1–7. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.124.3>.
8. Горбачев А.Л., Луговая Е.А., Степанова Е.М. Микроэлементный профиль людей старческого возраста Европейского и Азиатского Севера России // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 5. С. 432–439. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-5-432-439>.
9. Денисенко О. Эпигенетика генов рибосомных РНК // Успехи биол. химии. 2022. Т. 62. С. 225–242.

10. Зубрицкая Г.П., Венская Е.И., Скоробогатова А.С. и др. Изменение элементного статуса крови у детей с железодефицитными анемиями в процессе терапии // В сб.: Труды Международного симпозиума «Биогеохимические инновации в условиях коррекции техногенеза биосферы», Тирасполь, ПГУ, 5–7 ноября 2020 г. Тирасполь, 2020. С. 284–291.
11. Королева А.А. Влияние марганца на нервную систему: новый взгляд // Микроэлементы в мед. 2023. Т. 24, № 2. С. 48–52. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2023-24-2-48-52>.
12. Луговая Е.А., Горбачев А.Л., Ефимова А.В. Возрастные перестройки элементного статуса жителей Магадана // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 103–109.
13. Луговая Е.А., Агеенко К.И. Биоэлементный статус жителей старших возрастных групп Магадана // Успехи геронтол. 2023. Т. 36, № 4. С. 569–576. <https://doi.org/10.34922/AE.2023.36.4.015>.
14. Луговая Е.А., Агеенко К.И. Содержание химических элементов-антиоксидантов в тканях доброкачественных и злокачественных опухолей // Казанский мед. журн. 2023. Т. 104, № 2. С. 216–223. <https://doi.org/10.17816/KMJ112290>.
15. Луговая Е.А., Вдовенко С.И. Особенности внешнего дыхания и накопления химических элементов в тканях легких у жителей Магаданской области // В сб.: Материалы XII Международной научной конференции «Многопрофильная клиника XXI века. Инновации и передовой опыт», СПб., 20–21 апреля 2023 г. СПб.: ООО «СатисЪ», 2023. С. 129–131.
16. Луговая Е.А., Степанова Е.М., Горбачев А.Л. Подходы к оценке элементного статуса организма человека // Микроэлементы в мед. 2015. Вып. 16. № 2. С. 10–17.
17. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2008.
18. Полякова В.С., Николаева Т.В., Сетко Н.П., Воронина Л.Г. Роль апоптоза, индуцируемого тяжелыми металлами, в развитии аутоиммунных заболеваний // Современ. пробл. науки и образования (электронный журн). 2016. № 6. С. 272. https://elibrary.ru/download/elibrary_27695083_62508828.pdf.
19. Савко С.А., Гончаров А.П., Лобанов А.А. и др. Элементный статус взрослого мужского населения Сахалинской области и Республики Саха (Якутия) // Микроэлементы в мед. 2022. Т. 23, № 4. С. 37–45. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2022-23-4-37-45>.
20. Скальный А.В., Скальная М.Г., Киричук А.А., Тиньков А.А. Медицинская элементология. М.: РУДН, 2021.
21. Скулачев В.П., Хольце С., Высоких М.Ю. и др. Неотения, или продление молодости: от голых землекопов до «голых обезьян» (людей) // Биохимия. 2017. Т. 82. Вып. 10. С. 1389–1416.
22. Фроликс В.В. Старение и увеличение продолжительности жизни. Л.: Наука, 1988.
23. Хлусов И.А., Некрасова А.М., Слепченко Г.Б. и др. Баланс микроэлементов и показатели гомеостаза как прогностические критерии при прогрессировании рака пищеварительного тракта // Сибирский онкол. журн. 2007. Т. 24, № 4. С. 70–79.
24. Akanuma G. Diverse relationships between metal ions and the ribosome // Biosci. Biotech. Biochem. 2021. Vol. 85, № 7. P. 1582–1593. <https://doi.org/10.1093/bbb/zbab070>.
25. Anisimova A.S., Alexandrov A.I., Makarova N.E. et al. Protein synthesis and quality control in aging // Aging (Albany NY). 2018. Vol. 10, № 12. P. 4269–4288. <https://doi.org/10.18632/aging.101721>.
26. Aschner M., Skalny A.V., Martins A.C. et al. Ferroptosis as a mechanism of non-ferrous metal toxicity // Arch. Toxicol. 2022. Vol. 96, № 9. P. 2391–2417. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03317-y>.
27. Barbagallo M., Veronese N., Dominguez L.J. Magnesium in aging, health and diseases // Nutrients. 2021. Vol. 13. P. 463. <https://doi.org/10.3390/nu13020463>.
28. Baudry J., Kopp J.F., Boeving H. et al. Changes of trace element status during aging: results of the EPIC-Potsdam cohort study // Europ. J. Nutr. 2020. Vol. 59, № 7. P. 3045–3058. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02143-w>.
29. Beard J.L. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning // J. Nutr. 2001. Vol. 131, № 2S–2. P. 568S–579S. Discussion 580S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.2.568S>.
30. Bomer N., Pavez-Giani M.G., Grote Beverborg N. et al. Micronutrient deficiencies in heart failure: Mitochondrial dysfunction as a common pathophysiological mechanism? // J. intern. Med. 2022. Vol. 291, № 6. P. 713–731. <https://doi.org/10.1111/joim.13456>.
31. Bonnema D.D., Webb C.S., Pennington W.R. et al. Effects of age on plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) // J. Card. Fail. 2007. Vol. 13, № 7. P. 530–540. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.04.010>.
32. Bulvik B.E., Berenshtein E., Konijn A.M. et al. Aging is an organ-specific process: changes in homeostasis of iron and redox proteins in the rat // Age (Dordr). 2012. Vol. 34, № 3. P. 693–704. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9268-7>.
33. Cabral-Pacheco G.A., Garza-Veloz I., Castruita-De la Rosa C. et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases // Int. J. molec. Sci. 2020. Vol. 21. P. 9739. <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>.
34. Cai Y., Song W., Li J. et al. The landscape of aging // Sci. China Life Sci. 2022. Vol. 65, № 12. P. 2354–2454. <https://doi.org/10.1007/s11427-022-2161-3>.
35. Calderwood S.K., Murshid A., Prince T. The shock of aging: molecular chaperones and the heat shock response in longevity and aging - a mini-review // Gerontology. 2009. Vol. 55, № 5. P. 550–558. <https://doi.org/10.1159/000225957>.
36. Chen Z., Li Y.Y., Liu X. Copper homeostasis and copper-induced cell death: Novel targeting for intervention in the pathogenesis of vascular aging // Biomed. Pharmacother. 2023. Vol. 169. P. 115839. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115839>.
37. Da Costa J.P., Vitorino R., Silva G.M. et al. A synopsis on aging — theories, mechanisms and future prospects // Ageing Res. Rev. 2016. Vol. 29. P. 90–112. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.06.005>.
38. Da Silva P.F.L., Schumacher B. Principles of the molecular and cellular mechanisms of aging // J. Invest. Dermatol. 2021. Vol. 141, № 4S. P. 951–960. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.018>.
39. Donati B., Valenti L. Telomeric zinc-finger associated protein (TZAP): a new player in telomere diseases? // Ann. Transl. Med. 2017. Vol. 5, № 23. P. 472. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.09.37>.
40. Fukumoto S. Aging and homeostasis. Calcium metabolism and aging // Clin. Calcium. 2017. Vol. 27, № 7. P. 941–945. (Japanese).
41. Gao M., Yi J., Zhu J. et al. Role of mitochondria in ferroptosis // Molec. Cell. 2019. Vol. 73, № 2. P. 354–363.e3. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.042>.
42. Girdhar N., Garg K., Chopra V. et al. Correlation of serum selenium in asthma patients with severity of the disorder // Biol. Trace Element Res. 2022. Vol. 200, № 12. P. 4949–4954. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03096-8>.
43. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy // Nutrients. 2015. Vol. 7, № 9. P. 8199–8226. <https://doi.org/10.3390/nu7095388>.
44. Haase H., Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging // Immunol. Ageing. 2009. Vol. 6. Article number 9. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-6-9>.
45. Hajam Y.A., Rani R., Ganie S.Y. et al. Oxidative stress in human pathology and aging: molecular mechanisms and perspectives // Cells. 2022. Vol. 11, № 3. P. 552. <https://doi.org/10.3390/cells11030552>.
46. Höhn A., Weber D., Jung T. et al. Happily (n)ever after: aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence // Redox Biol. 2017. Vol. 11. P. 482–501. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.001>.
47. Hu M. C., Moe O. W. Phosphate and cellular senescence // Adv. exp. Med. Biol. 2022. Vol. 1362. P. 55–72. https://doi.org/10.1007/978-3-030-91623-7_7.
48. Jáuregui-Lobera I. Iron deficiency and cognitive functions // Neuropsychiat. Dis. Treat. 2014. № 10. P. 2087–2095. <https://doi.org/10.2147/NDT.S72491>.

49. Jomova K., Makova M., Alomar S.Y. et al. Essential metals in health and disease // *Chem. Biol. Interact.* 2022. Vol. 367. P. 110173. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110173>.
50. Kang D., Lee J., Jung J. et al. Selenophosphate synthetase 1 deficiency exacerbates osteoarthritis by dysregulating redox homeostasis // *Nat. Commun.* 2022. Vol. 13. Article number 779. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28385-7>.
51. Kaushik S., Cuervo A.M. Proteostasis and aging // *Nat. Med.* 2015. Vol. 21, № 12. P. 1406–1415. <https://doi.org/10.1038/nm.4001>.
52. Kim S.H., Kim H. Inhibitory Effect of astaxanthin on oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction-A mini-review // *Nutrients.* 2018. Vol. 10, № 9. P. 1137. <https://doi.org/10.3390/nu10091137>.
53. Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Dmitriev A.A. et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer // *Oncotarget.* 2016. № 7. P. 44879–44905. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9821>.
54. Kuru-O M. Mineral metabolism and aging // *Clin. Calcium.* 2019. Vol. 29, № 2. P. 165–170. <https://doi.org/10.20837/4201902165>. (Japanese).
55. Lei P., Ayton S., Bush A.I. The essential elements of Alzheimer's disease // *J. Biol. Chem.* 2021. Vol. 296. P. 100105. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.008207>.
56. Li H., Wu S., Shi N. et al. Nrf2/HO-1 pathway activation by manganese is associated with reactive oxygen species and ubiquitin-proteasome pathway, not MAPKs signaling // *J. Appl. Toxicol.* 2011. Vol. 31, № 7. P. 690–697. <https://doi.org/10.1002/jat.1654>.
57. Li Y., Hu J., Guan F. et al. Copper induces cellular senescence in human glioblastoma multiforme cells through downregulation of Bmi-1 // *Oncol. Rep.* 2013. Vol. 29, № 5. P. 1805–1810. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2333>.
58. Li J.S., Miralles F.J., Simavorian T. et al. TZAP: A telomere-associated protein involved in telomere length control // *Science.* 2017. Vol. 355, № 6325. P. 638–641. <https://doi.org/10.1126/science.aah6752>.
59. Li X., Wang J., Wang L. et al. Lipid metabolism dysfunction induced by age-dependent DNA methylation accelerates aging // *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2022. Vol. 7, № 1. P. 162. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00964-6>.
60. Lindeman R.D., Clark M.L., Colmore J.P. Influence of age and sex on plasma and red-cell zinc concentrations // *J. Geront.* 1971. Vol. 26. Iss. 3. P. 358–363. <https://doi.org/10.1093/geronj/26.3.358>.
61. Liu X., Hill P., Haile D.J. Role of the ferroportin iron-responsive element in iron and nitric oxide dependent gene regulation // *Blood Cells molec. Dis.* 2002. № 29. P. 315–326. <https://doi.org/10.1006/bcmd.2002.0572>.
62. Liu Q., Wang H., Hu D. et al. Effects of trace elements on the telomere lengths of hepatocytes L-02 and hepatoma cells SMMC-7721 // *Biol. Trace Elem. Res.* 2004. Vol. 100, № 3. P. 215–227. <https://doi.org/10.1385/BTER:100:3:215>.
63. Liu B., Sun Y., Xu G. et al. Association between body iron status and leukocyte telomere length, a biomarker of biological aging, in a nationally representative sample of US adults // *J. Acad. Nutr. Diet.* 2019. Vol. 119. P. 617–625. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.09.007>.
64. Lloyd D., Aon M.A., Cortassa S. Why homeodynamics, not homeostasis? // *Sci. Wld J.* 2001. Vol. 1. P. 133–145. <https://doi.org/10.1100/tsw.2001.20>.
65. Lomeli N., Bota D.A., Davies K.J.A. Diminished stress resistance and defective adaptive homeostasis in age-related diseases // *Clin. Sci. (Lond)*. 2017. Vol. 131, № 21. P. 2573–2599. <https://doi.org/10.1042/CS20160982>.
66. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. Hallmarks of aging: an expanding universe // *Cell.* 2023. Vol. 186, № 2. P. 243–278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>.
67. Lossow K., Kopp J.F., Schwarz M. et al. Aging affects sex- and organ-specific trace element profiles in mice // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12. Iss. 13. P. 13762–13790. <https://doi.org/10.18632/aging.103572>.
68. Maier J.A., Castiglioni S., Locatelli L. et al. Magnesium and inflammation: advances and perspectives // *Seminars Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 115. P. 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.11.002>.
69. Martins A.C. Jr., Gubert P., Villas Boas G.R. et al. Manganese-induced neurodegenerative diseases and possible therapeutic approaches // *Expert Rev. Neurother.* 2020. Vol. 20, № 11. P. 1109–1121. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020>.
70. Masaldan S., Clatworthy S.A.S., Gamell C. et al. Copper accumulation in senescent cells: interplay between copper transporters and impaired autophagy // *Redox Biol.* 2018. Vol. 16. P. 322–331. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.03.007>.
71. Matos L., Gouveia A., Almeida H. Copper ability to induce premature senescence in human fibroblasts // *Age (Dordr.)* 2012. Vol. 34, № 4. P. 783–794. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9276-7>.
72. Mazhar M., Din A.U., Ali H. et al. Implication of ferroptosis in aging // *Cell Death. Discov.* 2021. Vol. 7, № 1. P. 149. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00553-6>.
73. Meschieri C., Ero O.K., Pan H. et al. The impact of aging on cardiac extracellular matrix // *GeroScience.* 2017. Vol. 39. P. 7–18. <https://doi.org/10.1007/s11357-017-9959-9>.
74. Penninx B.W.J.H., Guralnik J.M., Onder G. et al. Anemia and decline in physical performance among older persons // *Amer. J. Med.* 2003. Vol. 115, № 2. P. 104–110. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00263-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00263-8).
75. Rakhra G., Rakhra G. Zinc fingerproteins: insights into the transcriptional and post transcriptional regulation of immune response // *Molec. Biol. Rep.* 2021. Vol. 48, № 7. P. 5735–5743. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06556-x>.
76. Rakic A., Milovanovich I.D., Trbovich A.M. et al. Trace elements in different tissues in aging rats // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020. Vol. 62. P. 126604. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126604>.
77. Rao Z., Zheng Y., Xu L. et al. Endoplasmic reticulum stress and pathogenesis of vascular calcification // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. Vol. 9. P. 918056. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.918056>.
78. Rizzoli R. Dairy products and bone health // *Aging clin. Exp. Res.* 2021. Vol. 34, № 1. P. 9–24. <https://doi.org/10.1007/s40520-021-01970-4>.
79. Rivella S., Crielgaard B.J. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and iron overload and anemia of chronic diseases // In: McManus L.M., Mitchell R.N. *Pathobiology of human disease.* Academic Press, San Diego, 2014. P. 1471–1487. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.07903-X>.
80. Rodriguez-Tomas E., Baiges-Gaya G., Castane H. et al. Trace elements under the spotlight: a powerful nutritional tool in cancer // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2021. Vol. 68. P. 126858. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126858>.
81. Sasaki N., Carpenter D.O. Associations between metal exposures and cognitive function in american older adults // *Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth.* 2022. Vol. 19, № 4. P. 2327. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042327>.
82. Schmeer C., Kretz A., Wengerodt D. et al. Dissecting aging and senescence-current concepts and open lessons // *Cells.* 2019. Vol. 8, № 11. P. 1446. <https://doi.org/10.3390/cells8111446>.
83. Serna J., Bergwitz C. Importance of dietary phosphorus for bone metabolism and healthy aging // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, № 10. P. 3001. <https://doi.org/10.3390/nu12103001>.
84. Sies H. Oxidative stress: concept and some practical aspects // *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, № 9. P. 852. <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>.
85. Singh J.K., van Attikum H. DNA double-strand break repair: putting zinc fingers on the sore spot // *Seminars Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 113. P. 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.09.003>.
86. Squassina A., Meloni A., Chillotti C., Pisanu C. Zinc finger proteins in psychiatric disorders and response to psychotropic medications // *Psychiat. Genet.* 2019. Vol. 29, № 5. P. 132–141. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000231>.
87. Stockwell B.R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications // *Cell.* 2022. Vol. 185, № 14. P. 2401–2421. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.003>.

88. Sun N., Youle R.J., Finkel T. The mitochondrial basis of aging // *Molec. Cell*. 2016. Vol. 61. P. 654–666. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.01.028>.
89. Sun R., Wang J., Feng J., Cao B. Zinc in cognitive impairment and aging // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12, № 7. P. 1000. <https://doi.org/10.3390/biom12071000>.
90. Takeda A. Brain function and pathophysiology focused on Zn²⁺ dynamics // *Yakugaku Zasshi*. 2022. Vol. 142, № 8. P. 855–866. <https://doi.org/10.1248/yakushi.22-00074>.
91. Tangvoraphonkchai K., Davenport A. Magnesium and cardiovascular disease // *Adv. Chronic. Kidney Dis*. 2018. Vol. 25, № 3. P. 251–260. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.02.010>.
92. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A. et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism // *Nat. Rev. Endocr.* 2018. Vol. 14. P. 301–316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>.
93. Terrell K., Choi S., Choi S. Calcium's role and signaling in aging muscle, cellular senescence and mineral interactions // *Int. J. molec. Sci*. 2023. Vol. 24, № 23. P. 17034. <https://doi.org/10.3390/ijms242317034>.
94. Urista J., Maldonado M., Toscano-Marquez F. et al. Lack of ZNF365 drives senescence and exacerbates experimental lung fibrosis // *Cells*. 2022. № 11. P. 2848. <https://doi.org/10.3390/cells11182848>.
95. Vijg J., Dong X. Pathogenic mechanisms of somatic mutation and genome mosaicism in aging // *Cell*. 2020. Vol. 182. P. 12–23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.024>.
96. Vilchez D., Saez I., Dillin A. The role of protein clearance mechanisms in organismal ageing and age-related diseases // *Nat. Commun.* 2014. № 5. P. 5659. <https://doi.org/10.1038/ncomms6659>.
97. Wang S.J., Li D., Ou Y. et al. Acetylation is crucial for p53-mediated ferroptosis and tumor suppression // *Cell Rep*. 2016. Vol. 17, № 2. P. 366–373. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.09.022>.
98. Wang J., Wang J., Tian C.Y. Evolution of KRAB-containing zinc finger proteins and their roles in species evolution. // *Yi Chuan*. 2016. Vol. 38, № 11. P. 971–978. <https://doi.org/10.16288/j.ycz.16-056>.
99. Xiao Y., Chen D.I., Zhang X. et al. Molecular study on copper-mediated tumor proteasome inhibition and cell death // *Int. J. Oncol*. 2010. Vol. 37, № 1. P. 81–87. https://doi.org/10.3892/ijo_00000655.
100. Xu H. Non-equilibrium protein folding and activation by ATP-driven chaperones // *Biomolecules*. 2022. Vol. 12, № 6. P. 832. <https://doi.org/10.3390/biom12060832>.
101. Zavoychinskaya E.B. On the theory of scale structural fatigue of metals at the proportional loading // *J. Phys. Conf. Ser.* 2020. Vol. 1431. P. 012024. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1431/1/012024>.
102. Zeidan R.S., Han S.M., Leeuwenburgh C., Xiao R. Iron homeostasis and organismal aging // *Ageing Res. Rev.* 2021. Vol. 72. P. 101510. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101510>.
103. Zhao M., Wang Y., Li L. et al. Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance // *Theranostics*. 2021. Vol. 11, № 4. P. 1845–1863. <https://doi.org/10.7150/thno.50905>.

Поступила в редакцию 11.03.2024
После доработки 15.04.2024
Принята к публикации 25.04.2024

Adv. geront. 2024. Vol. 37, № 3. P. 276–286

E.A. Lugovaya, K.I. Ageenko

MECHANISMS OF AGING AND AGE-RELATED HOMEODYNAMICS OF BIO-ELEMENTOME

Scientific Research Center «Arktika» Far Eastern Branch of RAS, 24 Karl Marx pr., Magadan 685000,
e-mail: elena_plant@mail.ru

This article presents a data science review and our own evaluation on bio-element mediated aging of the human body from the point of view of homeodynamics of bioelementome. The study of bio-element basis of aging is currently one of the actively developing fields in gerontology. During postnatal ontogenesis, the bio-elementome shows no signs of stability. Being extremely dependent on endogenous and exogenous circumstances, the levels of macro- and microelements can either remain within the normal range or undergo significant changes, especially with the body aging. These bio-element developments appear to be very important in terms of a large number of currently known molecular, subcellular, cellular, and tissue mechanisms of aging (oxidative stress, loss of proteostasis, excessive telomere attrition, epigenetic landscape alterations, apoptosis, altered intercellular communication, and many others). Better understanding of metabolic pathways of essential bio-elements (intake in the gastrointestinal tract; absorption, including due to interaction with specific transporting proteins; spread through the circulatory system and the entire body; inclusion in specialized macromolecules and participation in their composition in biochemical processes; excretion from the body), as well as realizing their role in the mechanisms of senile tissue and organ involution, and features of age-related homeodynamics can significantly improve existing knowledge on the biology of aging.

Key words: *mechanisms of aging, imbalance of bioelements, essential elements, metabolic pathway of element*