



Обзор

УДК 613.693+614.876

DOI: 10.25514/CHS.2024.2.27001

Влияние факторов космического полета на макро- и микроэлементный баланс у человека

О. В. Протасова¹, Ю. Ф. Крупянский¹, И. А. Максимова¹, И. Б. Ушаков²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, Москва, Россия, e-mail: Protasova@photonics.ru

²Федеральное государственное бюджетное учреждение государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Поступила в редакцию: 27.06.2024 г.; после доработки: 29.10.2024 г.; принята в печать: 30.10.2024 г.

Аннотация – Обзорная статья посвящена изучению макро- и микроэлементного баланса в биологических субстратах с точки зрения химической и радиационной безопасности космических полетов.

Ключевые слова: макро- и микроэлементы, безопасность космических полетов

Review

UDC 613.693+614.876

DOI: 10.25514/CHS.2024.2.27001

The influence of space flight factors on macro- and microelement balance in humans

Olga V. Protasova¹, Yuri F. Krupyanski¹, Irina A. Maximova¹, and Igor B. Ushakov²

¹N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: Protasova@photonics.ru

²State research center Burnasyan Federal medical biophysical center of Federal medical biological agency, Moscow, Russia

Received: June 27, 2024; Revised: October 29, 2024; Accepted: October 30, 2024

Abstract – The review article is devoted to the study of macro- and microelement balance in biological substrates from the point chemical and radiation safety of space flights. The review article is devoted to the study of macro- and microelement balance in biological substrates of chemical and radiation safety of space flights.

Keywords: macro- and microelements, space flight safety.

ВВЕДЕНИЕ

Решение фундаментальных и прикладных проблем орбитальных и межпланетных полетов требует изучения механизмов адаптации организма человека к воздействию факторов космического полета; разработки методов и средств их медико-биологического обеспечения [1].

В данном обзоре рассмотрена проблема дисбаланса макро- и микроэлементов, как фактора многих физико-химических основ равновесия биологических систем.

В настоящее время изучение причин изменений макро- и микроэлементного баланса является неотъемлемой частью космической физиологии и медицины. Сведения об изменении баланса большинства неорганических ионов в условиях космического полета недостаточны и малодоступны для практической медицины. Мало изучены физиологические функции цинка, магния, фосфора, меди, железа по сравнению с кальцием, натрием, калием. Существуют ограниченные сведения о физиологической значимости лития, селена, стабильного стронция, марганца, кобальта. Не определены четкие референтные значения для биологических жидкостей и тканей таких микроэлементов как литий, селен, марганец, стронций.

Особенность применения методов рентгено-флуоресцентного анализа и атомно-эмиссионного спектрального анализа с индуктивно связанной аргонной плазмой, а также классификация макро- и микроэлементов по степени их изученности в физиологии и биохимии представлена в аналитической работе [2]. Автор считает, что применение метода атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной аргонной плазмой для исследования неорганических ионов в сыворотке крови более предпочтительно, в связи с точностью и воспроизводимостью результатов [2].

Совершенствование системы медико-биологического обеспечения модельных экспериментов для последующего ее применения в космических полетах предполагает детальное изучение обмена, циркуляции, депонирования неорганических ионов в организме.

Исследование роли неорганических ионов в биологических средах, включают в себя разделы, изучающие основные фундаментальные физико-химические процессы:

- окислительно-восстановительные реакции;
- каталитическую активность медьсодержащих оксидаз;
- исследование функций ферредоксина и других железосерусодержащих белков;
- исследование порфириновых соединений и их лигандов (гемоглобин, миоглобин, цитохром, каталаза, пероксидаза, корриноиды);
- взаимодействие ионов металлов с нуклеиновыми кислотами, аминокислотами и пептидами;
- реакции лигандов, обусловленные координацией с металлом;

Изучение макро- и микроэлементного баланса приобретает все более очевидное значение для одной из самых перспективных дисциплин современной биологической науки молекулярной медицины. К достижениям

молекулярной медицины относятся разработка концепции апоптоза, клеточные и генно-инженерные технологии, расшифровка генома человека, теория ангиогенеза. В биохимических механизмах апоптозоспецифической фрагментации ДНК участвуют кальций/магний зависимые эндонуклеазы. В последовательности сложного процесса ангиогенеза участвуют многие биологически активные молекулы, в том числе матриксные металлопротеиназы [3, 4].

Основной задачей множества проводимых ранее исследований в условиях измененной гравитации, было решение проблемы регуляции кальциевого гомеостаза в организме. Проблема нарушений метаболизма кальция в условиях невесомости была сформулирована одной из первых, получила подтверждение с началом медико-биологических исследований в космических полетах и в течение многих лет интенсивно разрабатывалась. В настоящее время существует значительный объем исследований кальциевого обмена у человека, как в условиях космического полета, так и в наземных модельных экспериментах [5–12].

Результаты, полученные, как в модельных исследованиях, так и в условиях космического полета свидетельствуют об одинаковой направленности и похожей интенсивности его изменений [5].

В условиях модельного эксперимента в рамках проекта «Марс-500», входящего в состав Федеральной космической программы под эгидой Роскосмоса и Российской академии наук, исследования, проведенные в Институте химической физики РАН, позволили получить новые данные о состоянии обмена неорганических ионов.

Методом атомно-эмиссионного спектрального анализа с индуктивно связанной аргоновой плазмой (AES-ICP) исследовано содержание Al, As, Ag, Li, B, Ba, Bi, Be, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, In, K, Mg, Mn, Na, Ni, Mo, P, Zn, Se, Tl, Pb, Sr, S, Si, Hg, V, Ti, Ge, Sc в сыворотке крови и суточной моче. Содержание макро- и микроэлементов измеряли на спектрохимическом анализаторе «Spectro-Ciros^{CCD}» (Германия). Для калибровочных растворов использовали стандартные растворы ионов металлов для AES-ICP фирмы «Merck». Для исследования содержания ионизированных форм ионов в сыворотке крови, выделялась ее ультрафильтруемая фракция с отсечением по молекулярной массе 10 кДа. Получена с применением концентраторов «Centricon -10» фирмы «Amicon» (USA). Обзор опубликованных результатов представлен в разделах ниже. Данные по исследованию Mg, P, Sr, Li, Cu, Fe, предоставленные в обзоре известны только для условий модельного эксперимента.

Макроэлементы

Кальций

Показано, что в условиях продолжительных космических полетов (от 30 до 438 суток в период с 1978 по 1998 г.) у космонавтов увеличивалось содержание общего кальция в сыворотке крови в основном за счет его ионизированной фракции. Выявлено снижение кишечной абсорбции кальция и

его экскреции через желудочно-кишечный тракт, а также увеличение выведения почками. Как почечная, так и кишечная экскреции кальция не нормализовались через 3,5–4,5 месяца после завершения полета. Математическое моделирование на основе полученных результатов позволило сделать заключение об усилении резорбтивных процессов в костной ткани, что подтверждается результатами биохимических исследований, в том числе эндокринных маркеров [7].

Обстоятельный анализ изменений кальциевого гомеостаза и водно-солевого обмена у человека в условиях измененной гравитации представлен в монографии А.И. Григорьева с соавторами [5].

Наибольшая часть исследований макро- и микроэлементного обмена у космонавтов относится к исследованию изменений баланса кальция, как важнейшему маркеру состояния костной ткани. Показано, что в условиях космического полета и модельных наземных экспериментов количество кальция, находящегося в неионнообменной форме в костном депо, уменьшается. Снижается и способность буферных систем тканей и крови его удерживать [11].

В модельных экспериментах, по сравнению с реальными условиями космического полета, сдвиг кальциевого гомеостаза менее выражен. Уровень кальция при гипокинезии начинает увеличиваться только после 3-хмесячного воздействия [5].

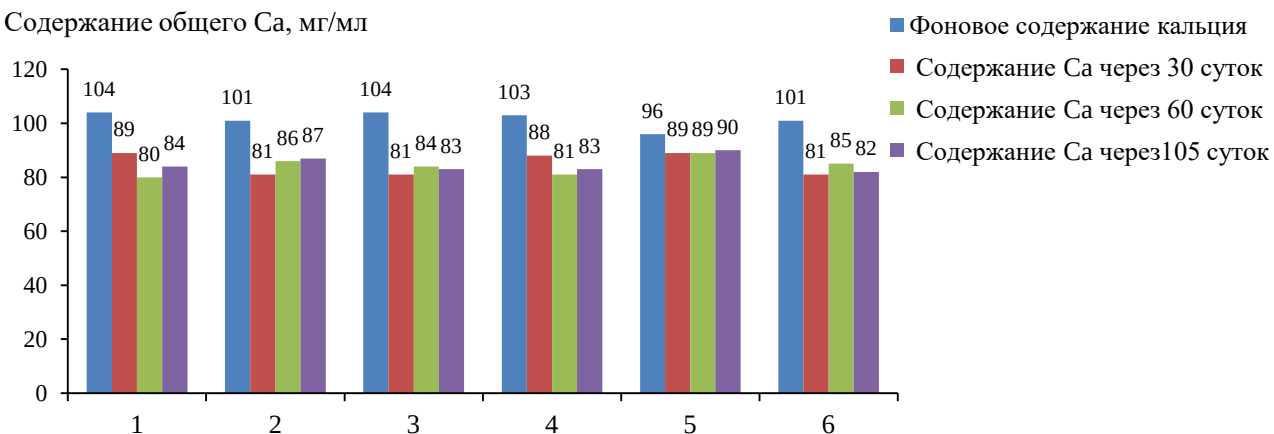
Отрицательный баланс кальция после космических полетов остается одной из самых актуальных проблем обеспечения безопасности космонавтов.

Несмотря на значительный объем исследований, проблема кальциевого гомеостаза в условиях измененной гравитации остается нерешенной. Существует необходимость использования комплекса методов изучения, включающих методы определения кальция в биологических жидкостях и тканях с одновременным определением биохимических показателей, влияющих на кальциевый обмен. Показана необходимость учитывать индивидуальные особенности метаболизма кальция и систем его регуляции. В модельных экспериментах, наряду с исследованием биохимических параметров проведена биопсия костной ткани с последующим исследованием полученных образцов гистоморфометрическими, гистологическими и физико-химическими методами [12, 13]. Внеклеточный пул кальция в течение суток обновляется более 30 раз, проходя через почки, кишечник и кости [14]. Изменение любого из этих потоков, даже незначительное, оказывает существенное влияние на содержание кальция во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови. Баланс кальция связан однонаправленными и антагонистическими отношениями с другими макро- и микроэлементами (Mg, P, Sr).

Показано, что дисбаланс в системе кальциево-фосфорного обмена в условиях модельного эксперимента «Марс-500» является срочной реакцией на условия эксперимента. В результате проведенных исследований выявлено два типа обмена кальция [15]. В одном случае происходит снижение содержания общего кальция в сыворотке крови по сравнению с фоновыми значениями за счет его физиологически активной ультрафильтруемой, т.е. ионизированной

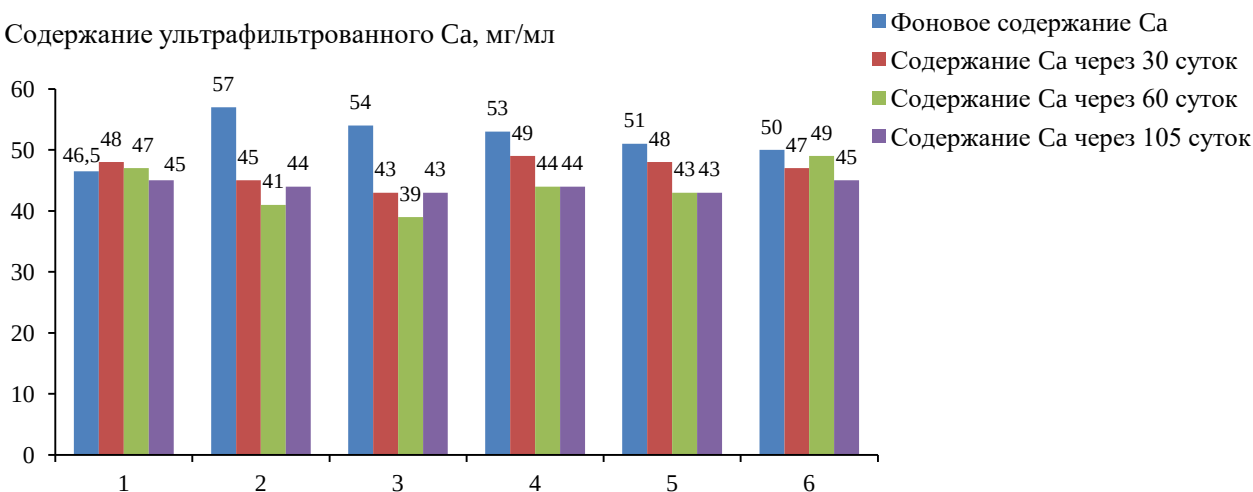
фракции через 30 суток исследования и остается на таком уровне или незначительно продолжает снижаться на всех последующих сроках исследования (рис.1 а, б). Выведение кальция с суточной мочой при таком типе обмена увеличивается через 30 суток исследования и снижается в последующие этапы по сравнению с фоновыми показателями. В другом случае особенности баланса кальция отмечены в образцах, когда при снижении содержания общего кальция в сыворотке крови уровень физиологически активного ультрафильтруемого кальция практически не изменяется, а выделение кальция с суточной мочой значительно сокращается по сравнению с фоновыми значениями на всех этапах исследования (рис. 2). Диаграммы построены по данным, приведенным в [15].

Содержание общего Са, мг/мл



(а)

Содержание ультрафильтрованного Са, мг/мл



(б)

Рис. 1. Изменение содержания общего кальция (а) и ультрафильтруемого кальция (б) в сыворотке крови мкг/мл во время модельного эксперимента «Марс-500» в зависимости от времени изоляции (30, 60 и 105 суток). 1–6 номера образцов сыворотки крови. [15].

Fig. 1. Change in blood serum total calcium (a) and ultrafiltered calcium (б) content depending on the isolation time (30, 60 and 105 days), $\mu\text{g/ml}$ [15].

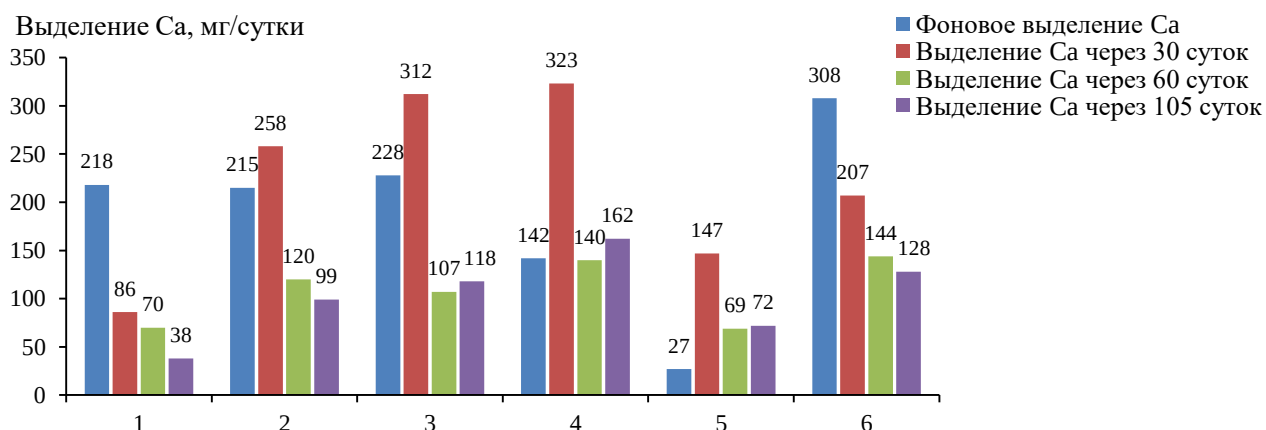


Рис. 2. Изменение выделения кальция с суточной мочой во время модельного эксперимента «Марс-500» в зависимости от времени изоляции (30, 60 и 105 суток), мг/сутки. 1–6 номера образцов суточной мочи. [15].

Fig. 2. Changes in calcium excretion with daily urine during the model experiment “Mars-500” depending on the isolation time (30, 60 and 105 days), mg/day [15].

Фосфор

Содержание неорганического фосфора в сыворотке крови через 30 суток модельного эксперимента увеличено во всех исследованных образцах по сравнению с фоновыми показателями (табл.1) [15].

Таблица 1. Содержание общего и неорганического фосфора в сыворотке крови в условиях модельного эксперимента «Марс-105» [15].

Table 1. Content of total and inorganic phosphorus in blood serum under the conditions of the model experiment “Mars-105” [15].

Номера образцов сыворотки крови	Содержание общего Р, мкг/мл				Содержание неорганического Р, мкг/мл			
	Сроки исследования				Сроки исследования			
	фон	30 суток	60 суток	105 суток	фон	30 суток	60 суток	105 суток
1	116,9	130,1	129,9	130,7	41,7	43,5	40,7	34,2
2	111,2	123,0	126,3	125,7	35,6	49,5	38,2	36,1
3	106,2	114,0	123,3	107,1	32,7	41,3	51,1	36,1
4	112,5	111,0	110,5	110,0	38,9	43,1	31,1	33,7
5	95,6	114,0	141,5	137,1	31,5	43,5	48,6	39,4
6	111,7	99,9	104,8	112,1	34,1	43,2	42,5	36,2

Содержание фосфора в моче было повышено через 30 суток в одном образце (1604 мг/сутки). В остальных образцах оставалось в пределах физиологической нормы (399,9–1302 мг/сутки) [15].

Магний

Для включения кальция в костную ткань требуется поддержание нормального уровня магния [16]. Показано увеличение абсорбции Ca^{2+} и уровня остеокальцина в крови в ответ на магниевую диету [17]. В эпидемиологических исследованиях была показана положительная связь между уровнем

магнезиемии и плотностью костей [18, 16]. Ионорегулирующая функция почек выполняет основную роль в поддержании гомеостаза магния, при дефиците поступления магния почки реабсорбируют и задерживают магний и выводят при его избыточном поступлении. Известно, что стрессовые реакции вызывают дисбаланс магния в организме [19, 20]. Показано, что реакцией на острый стресс является повышение экскреции магния с мочой [21, 22, 23]. Схема всасывания, распределения, реабсорбции, депонирования и экскреции магния представлена на рис. 3 [24].

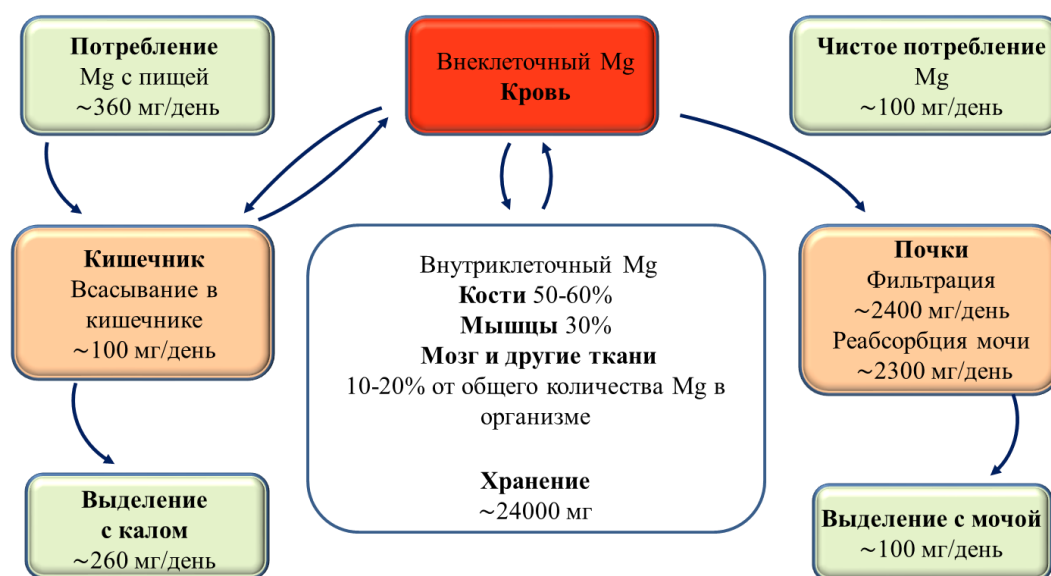


Рис. 3. Гомеостаз магния. Цифры взяты из [24].

Fig. 3. Magnesium homeostasis. Data taken from [24].

Стресс и недостаточность магния, зависимые процессы. При достаточном поступлении магния негативные процессы, вызванные действием катехоламинов, удастся снизить. При этом повышается устойчивость к стрессу [25]. Исследования, проведенные на добровольцах из числа военнослужащих, свидетельствуют о том, что длительное эмоциональное напряжение (на протяжении нескольких месяцев, лет) такие как боевые действия, дежурства и т.д. приводит к значительному снижению уровня ионизированного и общего магния в плазме и увеличению интенсивности свободно-радикальных процессов [26]. Регуляция магниевых гомеостаза на клеточном и организменном уровне осуществляется с помощью белков подсемейства TRP (transient receptor potential) – TRPM6 и TRPM7 [27, 28]. Белки TRPM 6/7 ответственны за возникновение дефицита магния, вызванного стрессом [29]. Острый стресс вызывает снижение активности TRPM6; это приводит к снижению реабсорбции магния в почках и гипермагнизурии, а также замедлению всасывания магния в ЖКТ [30, 31].

Исследования содержания магния в сыворотке крови, ее ультрафильтрате и суточной моче выявили дисбаланс элемента [32]. Показано, что снижение содержания магния в сыворотке крови происходит за счет его физиологически активной ионизированной фракции [32]. Регистрация повышенного выделения

магния с суточной мочой рассматривалась как феномен гипермагниевой мочи и показатель стресса [32].

Исследование сыворотки крови испыталеля с феноменом гипермагниевой мочи (проба 2) выявило присутствие морфопатогенных, цито- и генотоксических эффектов [33]. Оценку цито- и генотоксических факторов в пробах крови участников эксперимента проводили, используя несколько тестов: микроядерный тест на лимфоцитах периферической крови, культивируемых в условиях цитокинетического блока и метод геле-электрофореза изолированных лимфоцитов («DNA-comet assay») в щелочном и нейтральном вариантах [33]. Анализ развития доимплантационных эмбрионов, культивируемых в сыворотках крови испыталелей проведен с помощью тест-системы, разработанной и апробированной авторами [33] в научно-исследовательском институте гигиены, профпатологии и экологии человека, Федерального медико-биологического агентства России.

Выявляемые эффекты, обусловлены появлением в крови человека патогенных факторов (токсические концентрации химических веществ, продукты их биотрансформации, продукты деструкции клеток, свободные радикалы, аномальные уровни энзимов, гормонов и т. п.) [33]. Хронический стресс сопровождается дисбалансом магния [32] и появлением в крови человека таких факторов, как, аномальный уровень гормонов.

При культивировании в сыворотке крови (проба 2) ранних (до- и постимплантационных стадий развития) эмбрионов млекопитающих отмечен абсолютный летальный эффект, в культуре лимфоцитов периферической крови, выявлены генотоксические эффекты в виде индукции одно- и двунитевых разрывов ДНК [33] (рис. 4, 5, 6).

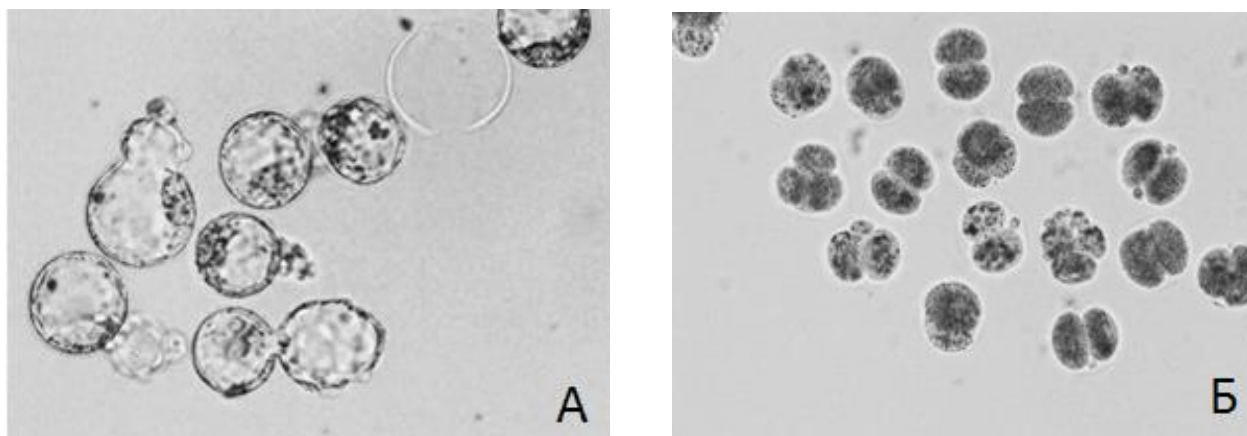


Рис. 4. Культивирование доимплантационных эмбрионов в течение 72 часов. А — донорская кровь (контроль) - часть сформированных бластоцист находится в процессе хетчинга; Б - проба крови №2 - 100% летальный эффект, остановка эмбрионов в развитии на стадии 2–3 бластомеров.

Fig. 4. Cultivation of preimplantation embryos for 72 hours. A - donor blood (control) - some of the formed blastocysts are in the process of hatching; B - blood sample No. 2 - 100% lethal effect, embryos stop developing at the stage of 2-3 blastomeres..

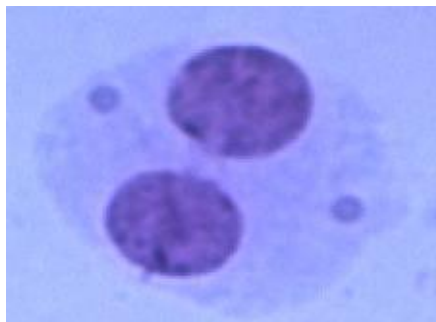


Рис. 5. Микроядра в двуядерном лимфоците через 72 ч культивирования. Окраска по Романовскому — Гимзе, увеличение $\times 100$.

Fig. 5. Micronuclei in a binuclear lymphocyte after 72 hours of cultivation. Blood sample No. 6. Romanovsky-Giemsa staining, magnification $\times 100$.

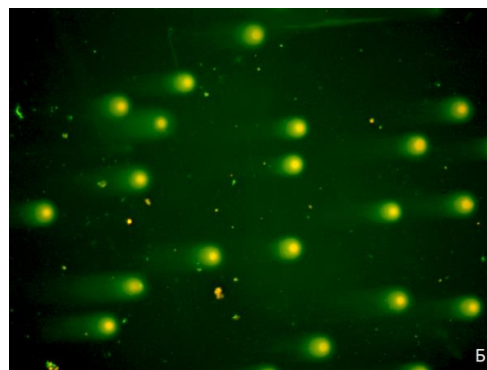
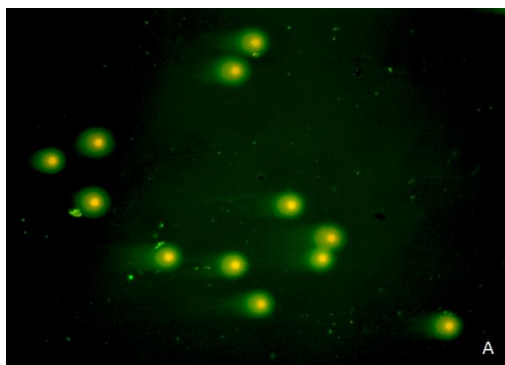


Рис. 6. Гель-электрофорез лимфоцитов крови в нейтральных условиях (двунитевые разрывы ДНК). А — лимфоциты крови доноров; Б — лимфоциты крови пробы № 2. [33].

Fig. 6. Gel electrophoresis of blood lymphocytes under neutral conditions (double-strand DNA breaks). A – lymphocytes from donor blood; B – lymphocytes from blood sample No. 2. [33].

В обеспечении безопасности космических полетов сбалансированный уровень магния в организме является необходимым условием, не только при решении проблемы регуляции кальциевого гомеостаза, но и для повышения стрессоустойчивости (32).

Таким образом, биологическую роль магния трудно переоценить, его участие в энергетическом метаболизме, транскрипции ДНК, стабильности РНК-белкового синтеза, активации ферментативных процессов, адгезии и миграции клеток вот далеко неполный спектр влияния магния на физиологию человека. В 1994 году Всемирная Организация Здравоохранения определила дефицит магния как нозологию, имеющую собственный код по международной классификации болезней (МКБ-10). Профилактический прием магния становится правилом при повышенной физической, эмоциональной и психической нагрузке, например, в категории топ менеджеров [34].

Микроэлементы

Стронций

Актуальность исследования баланса стабильного стронция в условиях космического полета основана, прежде всего, на сопряженности его

метаболизма с обменом кальция. Стронций по химическим свойствам очень сходен с кальцием, обладает большей химической активностью, способен замещать кальций в тканях, вытесняя последний из депо и даже блокировать кальциевые каналы [35]. Способность стронция нарушать нормальную кальцификацию кости приводит к остеодистрофиям даже при достаточной обеспеченности витамином D. Стронций оказывает влияние на процессы костеобразования, активность ферментов: каталазы, карбоангидразы и щелочной фосфатазы. Содержится в организме во всех тканях и жидкостях – в костной ткани, замещая кальций, значительно меньше – в почках, печени, головном мозге [36]. Имеются сведения, указывающие на одинаковый механизм накопления радиоактивного стронция и стабильного стронция в организме человека [37].

Установлено, что в условиях модельного эксперимента «Марс-105» и «Марс-500» в образцах сыворотки крови, моче и волосах космонавтов содержание стабильного стронция регистрировалось в пределах референтных значений на всех этапах эксперимента [38]. Поскольку, основная часть абсорбированного элемента выводится почками, предложено считать биологическим индикатором избыточного поступления стронция его уровень выведения с суточной мочой [38]. Установлена высокая точность определения стронция в биологических субстратах методом атомно-эмиссионного спектрального анализа с индуктивно связанной аргонной плазмой (рис.7) [38].

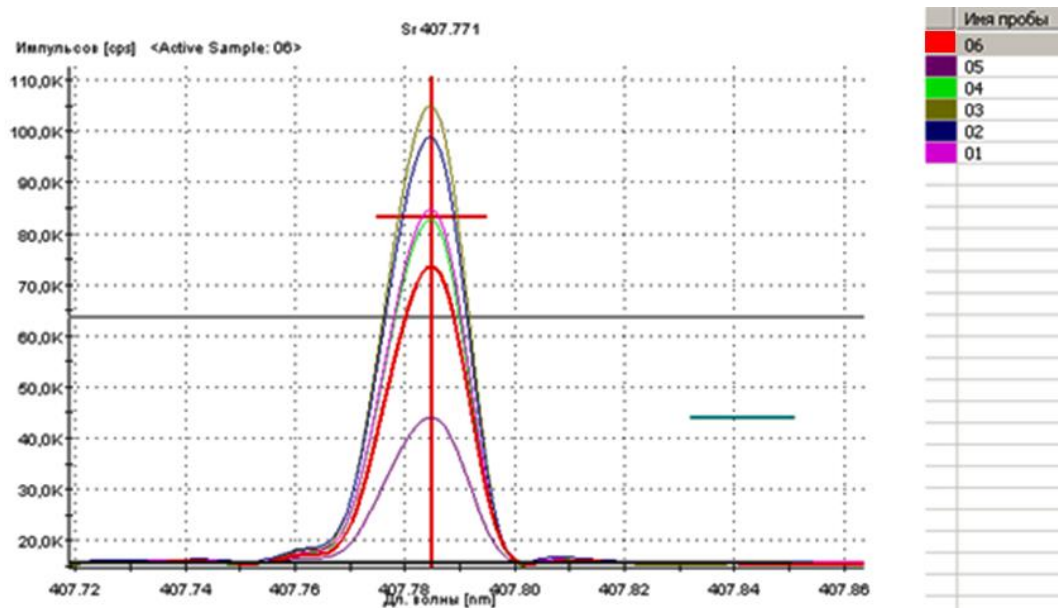


Рис.7 .Пики интенсивности излучения стронция в суточной моче испытуемых модельного эксперимента «Марс-500». Выбрана наиболее чувствительная линия в атомном спектре с длиной волны 407,771 нм. [38].

Fig.7 . Peak intensity of strontium radiation in daily urine of test subjects of the model experiment “Mars-500”. The most sensitive line in the atomic spectrum with a wavelength of 407.771 nm was selected. [38].

Литий

Практически не исследовано действие лития на минеральную плотность костной ткани в условиях измененной гравитации. Известно, что костная ткань

является местом активного взаимодействия лития с ее другими минеральными компонентами - магнием, кальцием [39]. Костная ткань один из органов - мишеней лития, концентрация которого, при длительном воздействии оказывается более высокой, чем в других органах [40]. Практически весь поступивший литий полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Гематоэнцефалический барьер проницаем для лития. Литий обнаруживается в ликворе, цельной крови, сыворотке крови, лимфоузлах, легких, печени, мышцах, мозге, кишечнике, надпочечниках, костях и других тканях. Биологический механизм действия литий-ионов окончательно не выяснен. Предполагается, что он изменяет внутриклеточные взаимосвязи и действует на многие ферменты, в том числе на те, что участвуют в гликолизе [41].

Известно, что участие лития в активации белка CREB (cAMP response element-binding protein) в значительной степени повышает клеточную выживаемость [42, 43].

В условиях модельных экспериментов «Марс-105» и «Марс-500» выявлено, что содержание лития в сыворотке крови равнозначно содержанию ультрафильтруемого лития (порог отсечения по молекулярной массе 10 кДа) во всех исследованных образцах и на всех сроках исследования. Следовательно, модельные условия космического полета не влияют на форму лития в сыворотке крови, то есть на всех этапах исследования литий остается в ионизированном состоянии (рис. 8) [38]. Выделение лития с суточной мочой во всех исследованных образцах определялось в интервале референтных (до 100 мкг/сутки) значений [38].

В проведенном исследовании удалось определить, что регистрация лития в сыворотке крови и моче, методом атомно-эмиссионного спектрального анализа с индуктивно связанной аргоновой плазмой позволяет проводить точный мониторинг элемента [38].

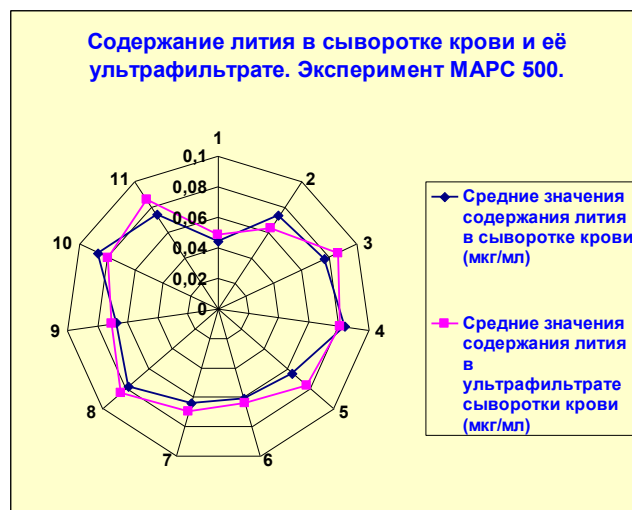


Рис.8 .Содержание лития в сыворотке крови и ее ультрафильтрате. Сроки исследования 1-фон; 2-30; 3-90; 4-150; 5-206; 6-300; 7-328; 8-390; 9-450; 10-510 суток эксперимента, 11-14 суток после эксперимента.

Fig.8 .Lithium content in blood serum and its ultrafiltrate. Study periods: 1-background; 2-30; 3-90; 4-150; 5-206; 6-300; 7-328; 8-390; 9-450; 10-510 days of the experiment, 11-14 days after the experiment.

Медь

Уровни сывороточной меди и церулоплазмينا (измеряется как белок или как активность оксидазы) это самые распространенные биомаркеры статуса меди. Медь включается в молекулу церулоплазмينا на стадии его биосинтеза в печени и остается прочно связанной с белком во всех его функциях. Церулоплазмин не обладает способностью обратимо диссоциировать ионы меди в сыворотке крови [44]. Уровень меди в сыворотке крови пропорционален величине церулоплазмينا. При определении содержания меди в сыворотке крови, необходимо учитывать возможность присутствия ее ультрафильтруемой фракции, то есть «лабильной» меди. Увеличение уровня такой формы меди возможно при истощении синтеза церулоплазмينا и последующем ее депонировании в мозге, печени и почках.

В модельном эксперименте «Марс-500» содержание меди исследовалось в сыворотке крови и её ультрафильтрате [45]. Использовались концентраторы с порогом отсека по молекулярной массе 10 кДа, чтобы исключить не только количество меди, связанной с церулоплазмином и альбумином, но выявить ионизированную форму меди. Количество меди не связанной с белками сыворотки крови было постоянным на всех этапах эксперимента и составляло 3–5% от общего количества сывороточной меди. При исследовании сыворотки крови испытуемых в условиях экспериментов «Марс-105» и «Марс-500» не выявлено дисбаланса содержания меди. Из полученных результатов следует, что показатели сывороточной меди, на всех сроках исследования входят в интервалы нормальных физиологических значений (табл. 2) [45]. Референтные величины для мужчин 0,693–1,39 мкг/мл.

Таблица 2. Содержание меди в сыворотке крови испытуемых модельных экспериментов «Марс-105» и «Марс-500» [45].

Table 2. Copper content in the blood serum of subjects of the model experiments “Mars-105” and “Mars-500” [45].

«Марс-105»		«Марс-500»	
Сроки исследования	Содержание Cu в сыворотке крови, мкг/мл, (M±m)	Сроки исследования	Содержание Cu в сыворотке крови, мкг/мл, (M±m)
фон	1,19±0,28	фон	1,12±0,24
30 суток	0,97±0,12	30 суток	1,07±0,12
60 суток	0,85±0,1	90 суток	0,88±0,12
105 суток	0,79±0,09	150 суток	1,18±0,2
-	-	206 суток	0,99±0,14
-	-	300 суток	1,09±0,089
-	-	328 суток	0,97±0,11
-	-	390 суток	1,04±0,11
-	-	450 суток	0,87±0,12
-	-	510 суток	1,24±0,33
-	-	14 суток адаптации	1,06±0,09

Колебания содержания меди в пределах референтных значений в сыворотке крови по сравнению с фоновыми показателями происходит через 60, 105 суток в условиях эксперимента «Марс-105» и на 90, 206, 328, 450 сутки в условиях эксперимента «Марс-500» [45]. Зарегистрированное снижение содержания меди в сыворотке крови через 60–105 суток эксперимента «Марс-105» на 13,7% по сравнению с фоновыми показателями, практически подтверждает результаты, полученные при исследовании церулоплазмينا в этих же образцах другими авторами [46]. Так, исследование состояния антиоксидантного статуса крови в условиях модельного эксперимента «Марс-105» выявило дисбаланс антиоксидантных защитных систем (общей супероксиддисмутазной и каталазной активностей гемолизата крови), в том числе обнаружено снижение содержания церулоплазмينا на 12,6% через 30–70 суток эксперимента [46]. Таким образом, исследования установили, что уровень сывороточной меди в условиях эксперимента пропорционален уровню церулоплазмينا и может служить критерием антиоксидантной функции сыворотки крови.

Условия модельных экспериментов «Марс-105» и «Марс-500» не влияли на выделение меди с суточной мочой. Содержание меди у испытуемых определялось в интервалах физиологической нормы – от 4 до 21 мкг/сутки на всех этапах исследования [45].

Необходимость исследования баланса меди в условиях модельного космического полета обусловлено радиочувствительностью белковых комплексов, содержащих медь. Одним из факторов космических полетов является радиация. В настоящее время не существует методов надежной физической и фармакологической радиационной защиты от воздействия основных источников радиационного воздействия на человека в космосе (галактические космические лучи, радиационные пояса Земли и солнечные космические лучи) [47]. Исследования по радиационной химии показали, что белки, содержащие двухвалентные металлы, значительно быстрее подвергаются разрушению от небольших доз облучения, чем трехвалентные металлосодержащие белки [48]. Действие разных типов излучений отличается, но, в общем, все ядерные излучения производят один и тот же ионизационный эффект, при котором происходит отрыв электронов от атомов, образование ионов, возникновение возбужденных атомов и появление радикалов. Действие радиации вызывает самые разнообразные реакции в различных компонентах клеток (полимеризацию и деполимеризацию в нуклеиновых кислотах и белках, денатурацию, окисление и восстановление). Радиохимические процессы в биологических субстратах вызывают ионизацию и в неорганических компонентах клеток и тканей [49].

При поиске биохимических маркеров метаболических изменений в сыворотке крови человека, позволяющих выявить биологические эффекты малых доз облучения в отдаленные сроки, удалось установить зависимость между истощением синтеза церулоплазмينا – основного оксидазного агента крови и количеством ультрафильтруемой меди [50, 51, 52].

Взаимосвязь между оксидазной активностью церулоплазмينا и концентрацией меди в сыворотке крови представляет особый интерес при радиационном поражении, так как равновесие между радиационно-индуцированными окислительными агентами и эндогенными антиоксидантами специфическая защита при облучении. Измерение содержания церулоплазмينا в сыворотке крови не позволяет полностью оценить биохимический ответ на воздействие факторов, вызывающих дестабилизацию его оксидазной активности. Необходимость определения содержания в сыворотке крови общей меди и свободной «лабильной» фракции, т.е. меди несвязанной с белком обусловлена не только возможностью получения данных о синтезе и функции церулоплазмينا, но и дальнейших химических превращений меди в случае ее дисбаланса [50].

Железо

Мониторинг уровня сывороточного железа в условиях модельного эксперимента показал сбалансированность его показателей [38]. Содержание железа в сыворотке крови варьировалось в пределах физиологической нормы (табл.3). Отмечено снижение содержания сывороточного железа после 14 суток адаптации, по сравнению с его показателями на этапах эксперимента, но не выходящее за пределы референтных значений (0,8–1,68 мкг/мл) [38].

Таблица 3. Средняя концентрация железа в сыворотке крови в условиях модельных экспериментов «Марс-105» и «Марс-500» [38].

Table 3. Average concentration of iron in blood serum under the conditions of the model experiments “Mars-105” and “Mars-500” [38].

«Марс-105»		«Марс-500»	
Сроки исследования	Содержание Fe в сыворотке крови, (М±м), Мкг/мл	Сроки исследования	Содержание Fe в сыворотке крови, (М±м), Мкг/мл
Фон	1,3±0,09	Фон	1,58±0,34
30 суток	1,3±0,3	30 суток	1,33±0,25
60 суток	1,5±0,321	90 суток	1,8±0,31
105 суток	1,2±0,25	150 суток	1,78±0,52
-	-	206 суток	1,44±0,41
-	-	300 суток	1,56±0,68
-	-	328 суток	1,37±0,49
-	-	390 суток	1,55±0,39
-	-	450 суток	1,21±0,22
-	-	510 суток	1,51±0,7
-	-	14 суток адаптации	1,0±0,4

Выведение железа с мочой на всех этапах эксперимента не превышало физиологически допустимых значений – до 0,25 мг/сутки [38].

В условиях реального космического полета исследование кинетики железа требует отдельного подхода. Прежде всего, следует учитывать, что содержание негеминового железа, т.е. железа трансферрина и ферритина в

результате радиационно-индуцированного лизиса эритроцитов не может быть индикатором обмена железа. Значительным фактором нарушения обмена сывороточного железа является радиочувствительность трансферрина, повышение его пула при общем гамма-облучении [51], появлением в токе крови железа в результате радиационно-индуцированного распада эритроцитов и экспрессией трансферриновых рецепторов [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщены результаты литературных данных по исследованию баланса неорганических ионов в условиях экспериментов, моделирующих космический полет. Отмечена вариабельность значений кальция, фосфора, магния, что отражает значительное влияние генетической детерминированности на индивидуальный «фенотип» их гомеостаза. Приведены данные о зависимости кальциевого гомеостаза от магния и стронция. При дисбалансе магния (феномен гипермагниевой мочи), выявлено присутствие морфопатогенных, цито- и генотоксических эффектов. Показано, что регистрация микроэлементов (лития, стронция) в сыворотке крови и моче, методом атомно-эмиссионного спектрального анализа с индуктивно связанной аргонной плазмой, позволяет проводить точный мониторинг элементов. Показана необходимость определения содержания в сыворотке крови свободной «лабильной» фракции меди, с целью получения данных о синтезе и функции церулоплазмينا и дальнейших химических превращений меди в случае ее дисбаланса.

В проведенных исследованиях сделано заключение о возможном участии неорганических ионов в формировании механизмов биологического действия космического радиационного поражения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS:

The authors declare no conflict of interests.

Список литературы

1. Григорьев А.И., Островский М.А, Потапов А.Н. (2020). Вклад ученых Российской Академии наук в становлении развитие космической физиологии. *Физиология человека*, 46(1), 5–12. <https://doi.org/10.1134/S0362119720010089>.
2. Федоров В.И.(2005). К проблеме определения микроэлементов в сыворотке крови человека. *Аналитика и контроль*. 9(4), 358–366.
3. Nagase H., Woessner J.F. (1999). Matrix metalloproteases. *Journal Biological Chemistry*, 274(30), 21491–21494. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.21491>.
4. Zitka O., Krizkova S., & Huska D. (2010). Matrix metalloproteinases. *Current medicinal chemistry*, 17(31), 3751–3768. <https://doi.org/10.2174/092986710793213724>.
5. Григорьев А.И., Воложин А.И, Ступаков Г.П. (1994). *Минеральный обмен у человека в условиях измененной гравитации*. М.: Наука. ISBN 5-02-004564-0.

6. Григорьев А.И., Ларина И.М., Носков В.Б. (2006). Влияние космических полетов на состояние и регуляцию водно-электролитного обмена. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*, 92(1), 5–17.
7. Ларина И.М. (2000). Обмен кальция и система его регуляции у человека при адаптации к микрогравитации. *Физиология человека*, 26(5), 92–105. <https://doi.org/10.1007/bf02760375>.
8. Ларина И.М., Вериге В.В. (2000). Обмен кальция и марсианская экспедиция: новые проблемы. *Физиология человека*, 26(4), 91–97. <https://doi.org/10.1007/bf02760276>.
9. Моруков Б.В., Григорьев А.И., Ларина И.М. (1998). Изменения обмена кальция и его регуляции у человека во время длительного космического полета. *Физиология человека*, 24(2), 102–107.
<http://www.fesmu.ru/elib/search.aspx?author=%22%C3%F0%E8%E3%EE%F0%FC%E5%E2%20%C0.%C8.%22>.
10. Моруков Б.В., Григорьев А.И., Ларина И.М. (1999). Особенности обмена кальция в невесомости. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*, 85(6), 835–846.
11. Моруков Б.В., Наточин Ю.В., Ларина И.М., Носков В.Б. (2003). Водно-солевой обмен и функция почек в космических полетах и наземных модельных экспериментах. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*, 89(3), 356–367.
12. Моруков Б.В., Новиков В.Е., Простяков И.В. (2010). Минеральная плотность и структурная организация костной ткани у участников 105-суточного эксперимента с изоляцией в условиях гермообъема. *Физиология человека*, 36(4), 119–124.
<https://doi.org/10.1134/S0362119710040146>.
13. Моруков Б.В. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва: ГНЦИМБП РАН (1999). Регуляция минерального обмена в условиях длительной гипокинезии и космического полета.
14. Маршалл В.Дж. (2011). *Клиническая биохимия*. М.: БИНОМ. ISBN 978-5-9518-0421-1
15. Пирузян Л.А., Протасова О.В., Максимова И.А., Моруков Б.В., Протасов С.В., Ушаков И.Б. (2012). Содержание кальция и фосфора в сыворотке крови, её ультрафильтрате, суточной моче и волосах человека в условиях модельного эксперимента «Марс-105» *Авиакосмическая и экологическая медицина*, 46(2), 43–47.
<https://doi.org/10.1134/S0362119714070226>.
16. Tucker K.L., Hannan M.T., Chen H., Cupples L.A., Wilson P.W., & Kiel D.P. (1999). Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69(4), 727–736. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.4.727>.
17. Tu Q., Pi M., & Quarles L.D. (2003). Calcyclin mediates serum response element (SRE) activation by an osteoblastic extracellular cation-sensing mechanism. *J Nutrition*, 133(11), 3625–3629. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.10.1825>.
18. Nieves J.W. Osteoporosis: the role of micronutrients. (2005). *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(5), 1232–1239. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.5.1232>.
19. Cernak I., Savic V., Kotur J., Prokic V., Kuljic B., Grbovic D., & Veljovic M. (2000). Alterations in magnesium and oxidative status during chronic emotional stress. *Magnesium research*, 13(1), 29–36.
20. Grases G., Perez-Castello J.A., Sanchis P., Casero A., Perello J., Isern B., Rigo E., & Grases F. (2006). Anxiety and stress among science students. Study of calcium and magnesium alterations. *Magnesium research*, 19(2), 102–106.
21. Murck H. (2002). Magnesium and affective disorders. *Nutritional Neuroscience*, 5(6), 375–389. <https://doi.org/10.1080/1028415021000039194>.
22. Mocci F., Canalis P., & Tomasi P.A. (2001). The effect of noise on serum and urinary magnesium and catecholamines in humans. *Occupational Medicine*, 51(1), 56–61.
<https://doi.org/10.1093/occmed/51.1.56>.
23. Poleszak E., Wlaź P., Kedzierska E., Nieoczym D., Wyska E., Szymura-Oleksiak J., Fidecka S., & Nowak G. (2006). Immobility stress induces depression-like behaviour in the forced swim test in mice: effect of magnesium and imipramine. *Pharmacological reports*, 58(5), 746–752.

24. Gisèle Pickering , André Mazur, Marion Trousselard, Przemyslaw Bienkowski, Natalia Yaltsewa, Mohamed Amessou, Lionel Noah, & Etienne Pouteau (2020). Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients* 12(12), 3672.
<https://doi.org/10.3390/nu12123672>.
25. Ашмарин И.П., Стукалов П.В. (1996). *Нейрохимия*. М.: ИБМХ. ISBN 5-900760-02-2
26. Cernak I., Savic V., Kotur J., Prokic V., Kuljic B., Grbovic D., & Veljovic M. (2000). Characterization of plasma magnesium concentration and oxidative stress following graded traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*, 17(1), 53–68.
<https://doi.org/10.1089/neu.2000.17.53>.
27. Groenesteghe W.M., Hoenderop J.G., van den Heuvel L., & Knoers N. (2006). The epithelial Mg²⁺ channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg²⁺ content and estrogens. *J Am Soc Nephrol.*, 17(4), 1035–1043.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2005070700>.
28. Loren W. Runnels. (2018). TRPM6 and TRPM7: A Multi-TRP-PLIK-Cation of Channel Functions. *Curr Pharm Biotechnol.*, 12(1), 4–53.
<https://doi.org/10.2174/138920111793937880>.
29. Schlingmann K.P., & Gudermann T. (2005). A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport. *J Physiol.*, 15(566), 301–308.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.080200>.
30. Pickering G, Mazur A, Trousselard M, Bienkowski P, Yaltsewa N, Amessou M, Noah L, & Pouteau E. (2020). Magnesium status and stress: The vicious circle concept revisited. *Nutrients*, 28(12), 3672–3677. <https://doi.org/10.3390/nu12123672>.
31. Voets T., Nilius B., & Hoefs S. (2004). TRPM6 Forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ Absorption. *J Biol Chem.*, 279(1), 19–25.
<https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.21491>.
32. Л.А. Пирузян, О.В. Протасова, И.А. Максимова, Б.В. Моруков, С.В. Протасов, И.Б. Ушаков. (2012). Содержание магния в сыворотке крови, ее ультрафильтрате, суточной моче и волосах человека в условиях модельного эксперимента «Марс-105». *Авиакосмическая и экологическая медицина*, 46(3), 28–31.
<https://doi.org/10.1134/S0362119715070178>.
33. Протасова Г.А., Попов В.Б., Шабашева Л.В., Протасов С.В., Максимова И.А., Крупянский Ю.Ф., Протасова О.В., Ушаков И.Б. (2017). Комплексный подход к оценке патогенных факторов в пробах крови испытуемых в условиях модельного эксперимента «Марс-105». *Молекулярная медицина*, 15(4), 58–63.
34. Kumeda Y., & Inaba M. (2005). Metabolic syndrome and magnesium. *Clin Calcium*, 15(11), 97–104.
35. Авцын А.П., Жаворонков А.А. (1991). *Микроэлементозы человека*. М.: Медицина. ISBN: 5-225-02128-X.
36. Ноздрюхина Л.Р., Гринкевич Н.И. (1980). *Нарушения микроэлементного обмена и пути его коррекции*. М.: Наука.
37. H. Spencer, J. Samachson, E.P. Nardin, & J. Rivera. (1972). Jostest of orally and intravenously administered stable strontium on ⁹⁰Sr metabolism in man. *Radiation. Research*, 51(1), 190–203.
38. Protasova O.V., Maksimova I.A., Morukov B.V, Protasov S.V, & Ushakov. I.B. (2016). Study of Iron, Zinc, Stable Strontium, and Lithium Contents in Biological Fluids and Tissues in an Experiment Simulating Space Flight Conditions. *Human Physiology*, 42(7), 788–792.
<https://doi.org/10.1134/S0362119716070148>.
39. Ali Zamaniab, Gholamhossein R. Omraniab, & Masoud Mousavi Nasabc. (2009). Lithium's effect on bone mineral density. *Bone*, 44(2), 331–334.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.10.001>.

40. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А.. (2008). *Биологическая роль макро-микроэлементов у человека и животных*. Санкт-Петербург:Наука. ISBN 978-5-02-025305-6.
41. Brich N.J. (1982). *Inorganic Drugs in Deficiency and Disease. Metal. Ions in Biological. Sistemst*. New York, Marcel Dekker. P. 257.
42. Dell'Osso L., Del Grande C., Gesi C., Carmassi C., & Musetti L. (2016). A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts. *Neuropsychiatr DisTreat.*, 12, 1687–1703. <https://doi.org/10.2147/NDT.S106479>.
43. Giulia Zanni, Shinobu Goto, Adamantia F. Fragopoulou, Giulia Gaudenzi, Vinogran Naidoo, Elena Di Martino, Gabriel Levy, Cecilia A. Dominguez, Olga Dethlefsen, Angel Cedazo-Minguez, Paula Merino-Serrais, Antonios Stamatakis, Ola Hermanson, & Klas Blomgren. (2021). Lithium treatment reverses irradiation-induced changes in rodent neural progenitors and rescues cognition. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 322–340. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0584-0>.
44. Эйхгорн Г. (1978). *Неорганическая биохимия*. М.: Мир.
45. Пирузян Л.А., Протасова О.В., Максимова И.А., Моруков Б.В., Протасов С.В., Ушаков И.Б. (2013). Исследование содержания меди в сыворотке крови и ее ультрафильтрате в условиях экспериментальной модели космического полета. *Авиакосмическая и экологическая медицина*, 47(5), 48–53. <https://doi.org/10.1134/S036211971507018X>.
46. Браже Н.А., Байжуманов А.А., Паршина Е.Ю., Юсипович А.И., Ахалая М.Я., Ярлыкова Ю.В., Лабеецкая О.И., Иванова С.М., Моруков Б.В., Максимов Г.В. (2011). Исследование состояния антиоксидантной системы крови и кислородтранспортных свойств эритроцитов человека в условиях 105-суточной изоляции. *Авиакосмическая и экологическая медицина*, 45(1), 40–45.
47. Григорьев А.И., Потапов А.Н. (2012). Проблемы и задачи медико-биологического обеспечения межпланетных экспедиций. Материалы Международного симпозиума по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс («Марс-105»). М. ИМБП РАН С.17.
48. Puzan N.D., & Cheshik I.A. (2023). Molecular mechanisms of effects of ionizing radiation action. Irradiation effect on protein (literary review). *Medical and Biological Problems of Life Activity*, 1(29), 14–26. (InRuss.). [https://doi.org/10.58708/2074-2088.2023-1\(29\)-14-26](https://doi.org/10.58708/2074-2088.2023-1(29)-14-26).
49. Yarmonenko S.P. (1988). *Radiobiology of humans and animals*. М.:Mir.
50. Протасова О.В., Максимова И.А., Чепрасов В.Ю., Никифоров А.М. (2001). Изменение макро – и микроэлементного баланса в сыворотке крови, ее ультрафильтрате и волосах в отдаленные сроки после воздействия малых доз ионизирующей радиации. *Известия АН. Серия биологическая*, (4), 412–418. <https://doi.org/10.1023/A:1016662805301>.
51. Балева Л.С., Пулатова М.К., Вартанян Л.С., Шарыгин В.Л., Сипягина А.Е., Шарф В.Г., Смотряева М.А., Наглер Л.Г., Гуревич С.М., Козаченко А.И. 1996. *Последствия Чернобыльской катастрофы: здоровье человека*. М.: Россельхозакадемия. ISBN 5-88587-019-5.
52. Протасова О.В., Максимова И.А., Алексанин С.С., Никифоров А.М., Зыбина Н.Н. (2008). *Патогенетическая роль нарушений макро- и микроэлементного баланса в биологических жидкостях и тканях у ликвидаторов*. В кн. *Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: патология отдаленного периода и особенности медицинского обеспечения (руководство для врачей)*. Издательство ЭЛБИ СПб. С. 142–147. ISBN 978-5-93979-201-1.

References:

1. Grigoriev, A.I., M.A. Ostrovsky, M.A. & A.N. Potapov, A.N. (2020). Contribution of Researchers of the Russian Academy of Sciences to the Origin and Development of Space Physiology. *Human physiology*, 46(1), 5–12. <https://doi.org/10.1134/S0362119720010089>.

2. Fedorov V.I. (2005). On the problem of determining trace elements in human blood serum. *Analytics and control*, 9(4), 358–366.
3. Nagase, H., & Woessner, J.F. (1999). Matrix metalloproteinases. *Journal Biological Chemistry*, 274(30), 21491–21494. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.21491>.
4. Zitka, O., Krizkova, S., & Huska, D. (2010). Matrix metalloproteinases. *Current medicinal chemistry*, 17(31), 3751–3768. <https://doi.org/10.2174/092986710793213724>.
5. Grigoriev, A.I., Volozhin, A.I., & Stupakov, G.P. (1994). *Mineral metabolism in humans under conditions of altered gravity*. M.: NAUKA ISBN 5-02-004564-0. (in Russ.).
6. Grigoriev, A.I., Larina, I.M. & Noskov, V.B. (2006). The influence of space flights on the state and regulation of water and electrolyte metabolism. (2006). *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Physiological Journal I.M. Sechenov*, 1, 5–17 (in Russ.).
7. Larina, I. M. (2000). Calcium Metabolism and Its Regulation in Man during Adaptation to Microgravitation. *Human physiology*, 26(5), 588–599. <https://doi.org/10.1007/bf02760375>.
8. Larina, I. M. & Verigo, V.V. (2000). Calcium Metabolism and a Mars Mission: New Problems. *Human physiology*, 26(4), 462–467. <https://doi.org/10.1007/bf02760276>.
9. Morukov, B. V., Larina, I. M. & Grigoriev, A. I. (1998). Calcium Metabolism and Its Regulation in Humans during a Long-Term Space Flight. *Human physiology*, 24(2), 221.
10. Morukov, B.V., Grigoriev, A.I. & Larina, I.M. (1999). Особенности обмена кальция в невесомости. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Physiological Journal I.M. Sechenova*, 6, 835–846 (in Russ.).
11. Morukov, B.V., Natochin, Yu.V., Larina, I.M. & Noskov, V.B. (2003). Water-salt metabolism and kidney function in space flights and ground-based model experiments. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Physiological Journal I.M. Sechenova*, 3, 356–367 (in Russ.).
12. Prostakov, I.V., Novikov, V.E. & Morukov, B.V. (2010). Bone Mineral Density and Microarchitecture in Participants of a 105-Day Experiment in Isolated Environment. *Human physiology*, 36(4), 473–477. <https://doi.org/10.1134/S0362119710040146>
13. Morukov, B.V. (1999). *Regulation of mineral metabolism under conditions of prolonged hypokinesia and space flight* (D.Med.Sc. dissertation). Moscow: Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (in Russ.).
14. Marshall, William J. (2008). *Clinical chemistry*. Edinburg [etc.]: Elsevier. ISBN 0723434557, 9780723434559.
15. Piruzian, L.A., Protasova, O.V., Maksimova, I.A., Morukov, B.V., Ushakov, I.B., & Protasov, S.V. (2014). Calcium and phosphorus contents of human body during 105-day isolation. *Human Physiology* 40(7), 822–826. <https://doi.org/10.1134/S0362119714070226>.
16. Tucker, K.L., Hannan, M.T., Chen, H., Cupples, L.A., Wilson, P.W. & Kiel D.P. (1999). Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69(4), 727–736. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.4.727>.
17. Tu, Q., Pi, M., & Quarles, L.D. (2003). Calcyclin mediates serum response element (SRE) activation by an osteoblastic extracellular cation-sensing mechanism. *J Nutrition*, 133(11), 3625–3629. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.10.1825>.
18. Nieves J.W. (2005). Osteoporosis: the role of micronutrients. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(5), 1232–1239. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.5.1232>.
19. Cernak, I., Savic, V., Kotur, J., Prokic, V., Kuljic, B., Grbovic, D. & Veljovic M. (2000). Alterations in magnesium and oxidative status during chronic emotional stress. *Magnesium research*, 13(1), 29–36.
20. Grases, G., Perez-Castello, J.A., Sanchis, P., Casero, A., Perello, J., Isern, B., Rigo, E. & Grases F. (2006). Anxiety and stress among science students. Study of calcium and magnesium alterations. *Magnesium research*, 19(2), 102–106.

21. Murck, H. (2002). Magnesium and affective disorders. *Nutritional Neuroscience*, 5(6), 375–389. <https://doi.org/10.1080/1028415021000039194>.
22. Mocci, F., Canalis, P. & Tomasi, P.A. (2001). The effect of noise on serum and urinary magnesium and catecholamines in humans. *Occupational Medicine*, 51(1), 56–61. <https://doi.org/10.1093/occmed/51.1.56>.
23. Poleszak, E., Wlaź, P., Kedzierska, E., Nieoczym, D., Wyska, E., Szymura-Oleksiak, J., Fidecka, S. & Nowak, G. (2006). Immobility stress induces depression-like behaviour in the forced swim test in mice: effect of magnesium and imipramine. *Pharmacological reports*, 58(5), 746–752.
24. Gisèle Pickering, André Mazur, Marion Trousselard, Przemyslaw Bienkowski, Natalia Yaltsewa, Mohamed Amessou, Lionel Noah, & Etienne Pouteau (2020). Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients* 12(12), 3672; <https://doi.org/10.3390/nu12123672>.
25. Ashmarin I.P. & Stukalov P.V. (1996). *Neurochemistry*. M.: IBMH. ISBN 5-900760-02-2 (in Russ.).
26. Cernak, I., Savic, V., Kotur, J., Prokic, V., Kuljic, B., Grbovic, D. & Veljovic, M. (2000). Characterization of plasma magnesium concentration and oxidative stress following graded traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*, 17(1), 53–68. <https://doi.org/10.1089/neu.2000.17.53>.
27. Groenesteghe, W.M., Hoenderop, J.G., van den Heuvel, L. & Knoers, N. (2006). The epithelial Mg^{2+} channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg^{2+} content and estrogens. *J Am Soc Nephrol.*, 17(4), 1035–1043. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005070700>.
28. Loren, W. Runnels. (2018). TRPM6 and TRPM7: A Multi-TRP-PLIK-Cation of Channel Functions. *Curr Pharm Biotechnol.*, 12(1), 4–53. <https://doi.org/10.2174/138920111793937880>.
29. Schlingmann, K.P. & Gudermann, T. (2005). A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport. *J Physiol.*, 15(566), 301–308. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.080200>.
30. Pickering, G., Mazur, A., Trousselard, M., Bienkowski, P., Yaltsewa, N., Amessou, M., Noah, L. & Pouteau, E. (2020). Magnesium status and stress: The vicious circle concept revisited. *Nutrients*, 12(12), 3672–3677. <https://doi.org/10.3390/nu12123672>.
31. Voets, T., Nilius, B. & Hoefs, S. (2004). TRPM6 Forms the Mg^{2+} influx channel involved in intestinal and renal Mg^{2+} Absorption. *J Biol Chem.*, 279(1), 19–25. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.21491>.
32. Piruzyan, L.A., Protasova, O.V., Maksimova, I.A., Morukov, B.V., Protasov, S.V. & Ushakov, I.B. (2014). Magnesium in the human body during a 105-day isolation. *Human Physiology*, 40(7), 822–826. <https://doi.org/10.1134/S0362119715070178>.
33. Protasova, G.A., Popov, V.B., Shabasheva, L.V., Protasov, S.V., Maksimova, I.A., Krupyansky, Yu.F., Protasova, O.V., & Ushakov, I.B. (2017). An integrated approach to the assessment of pathogenic factors in blood samples of testers under the conditions of the Mars-500 model experiment. *Molekulyarnaya medicina = Molecular Medicine*, 15(4), 58–63 (in Russ.).
34. Kumeda, Y. & Inaba, M. (2005). Metabolic syndrome and magnesium. *Clin Calcium*, 15(11), 97–104.
35. Avtsyn, A.P. & Zhavoronkov, A.A. (1991). *Human microelementoses*. M.: Mir ISBN 5-225-02128-X. (in Russ.).
36. Nozdryukhina, L.R. & Grinkevich, N.I. (1980). *Disturbances of microelement metabolism and ways of its correction*. M.: Nauka. (in Russ.).
37. Spencer, H., Samachson, J., Nardin, E.P. & Rivera, J. (1972). Jostest of orally and intravenously administered stable strontium on ^{90}Sr metabolism in man. *Radiation. Research.*, 51(1), 190–203.

38. Protasova, O.V., Maksimova, I.A., Morukov, B.V., Protasov, S.V. & Ushakov, I.B. (2016). Study of Iron, Zinc, Stable Strontium, and Lithium Contents in Biological Fluids and Tissues in an Experiment Simulating Space Flight Conditions. *Human Physiology*, 42(7), 788–792. <https://doi.org/10.1134/S0362119716070148>.
39. AliZamaniab, Gholamhossein, R., Omraniab, Masoud, MousaviNasabc. (2009). Lithium's effect on bone mineral density. *Bone*, 44(2), 331–334. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.10.001>.
40. Oberlis, D., Harland, B., & SkalnyA. (2008). *Biological role of macro-microelements in humans and animals*. St. Petersburg: Nauka ISBN 978-5-02-025305-6 (in Russ.).
41. Brich, N.J. (1982). *Inorganic Drugs in Deficiency and Disease. Metal. Ions in Biological. Sistemst*. New York, Marcel Dekker. P. 257.
42. Dell'Osso, L., Del Grande, C., Gesi, C., Carmassi, C. & Musetti, L. (2016). A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 12, 1687–1703. <https://doi.org/10.2147/NDT.S106479>.
43. Zanni, G., Goto, S., Fragopoulou, A.F., Gaudenzi, G., Naidoo, V., Di Martino, Levy, G., Dominguez, C.A., Dethlefsen, O., Cedazo-Minguez, A., E., Merino-Serrais, P., Stamatakis, A., Ola Hermanson, O., & Blomgren K. (2021). Lithium treatment reverses irradiation-induced changes in rodent neural progenitors and rescues cognition. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 322–340. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0584-0>.
44. Eichhorn, G. (1978). *Inorganic biochemistry*. N. Y.: Elsevier Scientific Publishing Company.
45. Piruzyan, L.A., O.V. Protasova, O.V., Maksimova, I.A., Morukov, B.V., Protasov, S.V. & Ushakov, I.B. (2015). Investigation of the cooper content in blood serum and its ultrafiltrate in the condition of experimental space flight simulation. *Human Physiology*, 42(7), 750–754. <https://doi.org/10.1134/S036211971507018X>.
46. Brazhe, N.A., Baizhumanov, A.A., Parshina, E.Yu., Yusipovich, A.I., Akhalaya, M.Ya., Yarlykova, Yu.V., Labetskaya, O.I., Ivanova, S.M., Morukov, B.V. & Maksimov G.V. (2011). Studies of the blood antioxidant systems and oxygen-transporting properties of human erythrocytes during 105-day isolation. *Aviakosmicheskay ekologicheskay medicina = Aerospace and ecological medicine*, 45(1), 40–45.
47. Grigoriev, A.L., Ivanova, S.M., Morukov, B.V. & Maksimov, G.V. (2008). Development of cell hypoxia induced by factor of long-term space flight. *Doklady biochemistry and biophysics*, 422(1), 308–311. <https://doi.org/10.1134/S1607672908050141>.
48. Puzan, N.D. & Cheshik, I.A. (2023). Molecular mechanisms of effects of ionizing radiation action. Irradiation effect on protein (literary review). *Medical and Biological Problems of Life Activity*, 1(29), 14–26 (In Russ.). [https://doi.org/10.58708/2074-2088.2023-1\(29\)-14-26](https://doi.org/10.58708/2074-2088.2023-1(29)-14-26).
49. Yarmonenko, S.P. (1988). *Radiobiology of humans and animals*. M.: Mir (in Russ.).
50. Protasova, O.V., Maksimova, I.A., Cheprasov, V.YU. & Nikiforov, A.M. (2001). Altered balance of macroelements and trace elements in blood serum, its Ultrafiltrates, and Hairs long after exposure to low doses of ionizing radiation. *Biology Bulletin*, 28(4), 344–349. <https://doi.org/10.1023/A:1016662805301>.
51. Baleva, L.S., Pulatova, M.K., Vartanyan, L.S., Sharygin, V.L., Sipyagina, A.E., Sharf, V.G., Smotryaeva, M.A., Nagler, L.G., Gurevich, S. M. & Kozachenko, A.I. (1996). *Consequences of the Chernobyl disaster: human health*. M.: Russian Agricultural Academy, P. 267–287. ISBN 5-88587-019-5 (in Russ.).
52. Protasova, O.V., Maksimova, I.A., Aleksanin, S.S., Nikiforov, A.M. & Zybina, N.N. (2008). Pathogenetic role of disturbances in macro- and microelement balance in biological fluids and tissues of liquidators. In the book. *Liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: pathology of the long-term period and features of medical support (a guide for doctors)*. ELBI St. Petersburg (pp. 142–147). ISBN 978-5-93979-201-1 (in Russ.).