

<https://doi.org/10.47183/mes.2026-498>

УДК 612.111:612.12:613.693



ДИНАМИКА ГЕПСИДИНА, ЭРИТРОПОЭТИНА, С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И МАРКЕРОВ ЭРИТРОПОЭЗА У КОСМОНАВТОВ В РАННЕМ ПОСЛЕПОЛЕТНОМ ПЕРИОДЕ

А.В. Серова[✉], О.А. Журавлева, А.Л. Воронцов, А.А. Маркин

Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Введение. Длительные космические полеты сопровождаются существенными изменениями метаболизма железа, заключающимися в накоплении ферритина, снижении концентрации сывороточного Fe^{3+} и трансферрина, а также развитии признаков «космической анемии». Избыточное депонирование железа может нарушать костный и мышечный метаболизм, ослаблять иммунитет и повышать чувствительность к радиации. Уровень железа в сыворотке крови строго регулируется за счет модуляции его всасывания в кишечнике, рециркуляции в макрофагах, мобилизации запасов в тканях и эритропоэза, в том числе с помощью ключевых гормонов — гепсидина и эритропоэтина. Понимание регуляторных механизмов обмена железа и эритропоэза необходимо для разработки мер профилактики анемии в условиях будущих межпланетных миссий.

Цель. Оценка динамики содержания гепсидина, эритропоэтина, С-реактивного белка и маркеров эритропоэза в крови космонавтов в раннем периоде восстановления после полетов различной продолжительности на международной космической станции.

Материалы и методы. Обследовано 40 космонавтов мужского пола, разделенных на три группы по продолжительности полетов: группа А — 8–14 сут ($n = 9$), группа Б — 125–215 сут ($n = 27$), группа В — 340–371 сут ($n = 4$). Венозную кровь забирали за 45–30 сут до полета и на 1-е и 7-е сут периода восстановления. Концентрацию С-реактивного белка определяли методом иммунотурбидиметрии, гепсидина и эритропоэтина — методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку проводили с использованием критериев Шапиро – Уилка, Вилкоксона, Фридмана и корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На 1-е сут периода восстановления у всех космонавтов достоверно повышался уровень С-реактивного белка, а содержание гепсидина снижалось (статистически значимо — в группе А). На 7-е сут уровень эритропоэтина достоверно увеличивался у космонавтов группы Б. Корреляционный анализ выявил обратную зависимость между количеством эритроцитов и суммарной продолжительностью пребывания на околоземной орбите, а также прямые взаимосвязи длительности полета с шириной распределения эритроцитов по объему и средним объемом эритроцитов.

Выводы. Факторы космического полета и стресс-реакция при послеполетной реадaptации провоцируют неспецифическое воспаление с последующим перераспределением и депонированием железа в тканях. Активация стрессового эритропоэза является одним из основных факторов, обеспечивающих высвобождение железа для синтеза гемоглобина в раннем восстановительном периоде. Выраженность изменений в системе эритропоэза зависит от продолжительности орбитальных экспедиций.

Ключевые слова: космические полеты; С-реактивный белок; гепсидин; эритропоэтин; стрессовый эритропоэз; космическая анемия

Для цитирования: Серова А.В., Журавлева О.А., Воронцов А.Л., Маркин А.А. Динамика гепсидина, эритропоэтина, С-реактивного белка и маркеров эритропоэза у космонавтов в раннем послеполетном периоде. *Экстремальная биомедицина*. 2026. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-498>

Финансирование: работа выполнена в рамках темы государственного задания РАН FMFR-2024-0039.

Соответствие принципам этики: все исследования осуществлялись в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации. Исследования проводили на основании Программы биохимических, эндокринологических, иммунологических, гематологических, гемостатических и цитогенетических исследований для членов экспедиций на Международную космическую станцию, утвержденной совместно ФГБУ НИИ ЦПК им. Ю.А. Гагарина и ГИЦ РФ — ИМБП РАН 20.09.2004. Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящих исследований.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Серова Анна Владимировна aniuta.serova2010@yandex.ru

Статья поступила: 02.04.2026 **После доработки:** 30.04.2026 **Принята к публикации:** 14.05.2026 **Online first:** 22.07.2026

DYNAMICS OF HEPcidIN, ERYTHROPOIETIN, C-REACTIVE PROTEIN, AND ERYTHROPOIESIS MARKERS IN COSMONAUTS DURING THE EARLY POST FLIGHT PERIOD

Anna V. Serova[✉], Olga A. Zhuravleva, Alexandr L. Vorontsov, Andrei A. Markin

Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia

Introduction. Long-duration space flights are accompanied by significant changes in iron metabolism, characterized by accumulation of ferritin, decreased serum Fe^{3+} and transferrin concentrations, and the development of signs of “space anemia”. Excessive iron deposition can impair bone and muscle metabolism, weaken immunity, and increase sensitivity to radiation. Serum iron levels are tightly regulated through modulation of intestinal absorption, macrophage recycling, mobilization of tissue stores, and erythropoiesis, involving key hormones — hepcidin and erythropoietin. Understanding the regulatory mechanisms of iron metabolism and erythropoiesis is necessary to develop measures for anemia prevention in future interplanetary missions.

© А.В. Серова, О.А. Журавлева, А.Л. Воронцов, А.А. Маркин, 2026

Objective. Assessment of the dynamics of hepcidin, erythropoietin (EPO), C-reactive protein (CRP), and erythropoiesis markers in the blood of cosmonauts during the early recovery period (RP) after space missions of varying duration on the International Space Station.

Materials and methods. A total of 40 male cosmonauts were examined, divided into three groups according to mission duration: Group A — 8–14 days ($n = 9$), Group B — 125–215 days ($n = 27$), Group C — 340–371 days ($n = 4$). Venous blood was collected 45–30 days before the flight and on days 1 and 7 of the RP. CRP level was determined by immunoturbidimetry; hepcidin and EPO concentrations were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis was performed using the Shapiro–Wilk, Wilcoxon, Friedman, and Spearman correlation tests. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results. On RP day 1, CRP levels were significantly elevated in all cosmonauts, while hepcidin levels were decreased (statistically significantly in Group A). On day 7, EPO levels were significantly increased in cosmonauts of Group B. Correlation analysis revealed an inverse relationship between erythrocyte count and total time spent in low Earth orbit, as well as positive correlations between mission duration and red blood cell distribution width, and between mission duration and mean erythrocyte volume.

Conclusions. Spaceflight factors and the stress response during post-flight readaptation provoke non-specific inflammation, leading to redistribution and deposition of iron in tissues. Activation of stress erythropoiesis is one of the main factors facilitating the release of iron for hemoglobin synthesis in the early RP. The magnitude of changes in the erythropoiesis system depends on the duration of orbital missions.

Keywords: space flights; C-reactive protein; hepcidin; erythropoietin; stress erythropoiesis; space anemia

For citation: Serova A.V., Zhuravleva O.A., Vorontsov A.L., Markin A.A. Dynamics of hepcidin, erythropoietin, C-reactive protein, and erythropoiesis markers in cosmonauts during the early post flight period. *Extreme Medicine*. 2026. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-498>

Funding: the work was carried out within the framework of the state assignment topic of the Russian Academy of Sciences (FMFR-2024-0039).

Compliance with ethical principles: all studies were conducted in accordance with the principles of biomedical ethics outlined in the Declaration of Helsinki. The research was carried out under the Program of biochemical, endocrinological, immunological, hematological, hemostatic, and cytogenetic studies for members of expeditions to the International Space Station. This Program was jointly approved by the Gagarin Research & Test Cosmonaut Training Center (Zvyozdny Gorodok) and the Institute of Biomedical Problems of the RAS (Moscow) on September 20, 2004. Each study participant provided voluntary written informed consent after receiving detailed explanations about the potential risks and benefits, as well as the nature of the upcoming studies.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Anna V. Serova aniuta.serova2010@yandex.ru

Received: 2 Apr. 2026 **Revised:** 30 Apr. 2026 **Accepted:** 14 May 2026 **Online first:** 22 July 2026

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время длительные экспедиции на Международную космическую станцию (МКС) выполняются регулярно, и проведение миссий для освоения дальнего космоса, например полетов к Луне или Марсу, становится задачей обозримого будущего. Космические полеты и связанные с ними стрессовые факторы, такие как микрогравитация, повышенный уровень радиации, изоляция, нарушение циркадных ритмов, монотонность деятельности и гиподинамия, вызывают атрофию мышц, потерю костной ткани, гипер- и гипореакцию иммунной системы, сосудистые и метаболические изменения [1], в том числе нарушения в обмене железа.

Данный микроэлемент необходим для многих биологических процессов, включая метаболизм белков, липидов, углеводов и нуклеиновых кислот. При аномальном его накоплении в органах он способствует окислительному стрессу посредством инициирования реакции Фентона и может играть роль в развитии остеопороза и мышечной атрофии. Кроме того, при нарушении распределения в организме железо может также влиять на интенсивность эритропоэза и, следовательно, способствовать развитию анемии [2].

G. Trudel и соавт. при обследовании 14 астронавтов, участвовавших в экспедициях на МКС продолжительностью от 136 до 198 сут, выявили увеличение концентрации железа и трансферрина на протяжении всего времени полетов и уменьшение значений вышеуказанных показателей на 4-е сут периода восстановления до уровня ниже исходного. Уровень ферритина увеличивался во время орбитальных экспедиций

и уменьшался ниже фоновых величин в послеполетном периоде [3]. S.R. Zwart и соавт. продемонстрировали в своей работе, что во время как краткосрочных, так и долгосрочных космических полетов содержание сывороточного ферритина значительно увеличивалось на ранних этапах, наряду с этим концентрации трансферрина и растворимых трансферриновых рецепторов снижались на более поздних, указывая на то, что первоначальный рост уровня сывороточного ферритина был обусловлен транспортировкой железа в ткани для хранения [4].

Депонирование железа может способствовать нарушению метаболизма костной и мышечной ткани, ослаблять иммунную функцию, увеличивать сердечно-сосудистые риски, а также повышать чувствительность организма к действию радиации [5]. Гепсидин — пептид, синтезируемый печенью, является основным гормоном, регулирующим обмен железа. Он связывается с ферропортином и вызывает его расщепление, что приводит к снижению всасывания микроэлемента в кишечнике и его рециркуляции макрофагами [6].

Помимо физиологических изменений, которые способны привести к увеличению запасов железа в организме человека во время космического полета, дополнительным фактором могут являться несбалансированность рационов питания и прием биологических добавок. Следует отметить, что российские космонавты не получают специальные биодобавки, обогащенные железом. Потребляемые ими продукты питания являются сбалансированными по содержанию питательных веществ, витаминов, макро- и микроэлементов. Космическое меню отличается разнообразием, содержание основных компонентов

и энергетическая ценность специально разработанных рационов питания в полной мере позволяют покрывать энерготраты и поддерживать на оптимальном уровне работоспособность членов экипажей [7]. В то же время содержание железа в продуктах питания у астронавтов очень высокое: в стандартном 16-дневном рационе оно составляет около 20 мг/сут. В длительных миссиях некоторые члены экипажа могут потреблять более 47 мг железа в сут [8]. При этом норма потребления железа, поступающего с продуктами питания, составляет 8 мг/сут для мужчин и 18 мг/сут для женщин [9]. На наш взгляд, сравнивать результаты исследований, проведенных с участием российских космонавтов и иностранных астронавтов, представляется некорректным.

Цель работы — оценка динамики содержания гепсидина, эритропоэтина, С-реактивного белка и маркеров эритропоэза в крови космонавтов в раннем периоде восстановления после полетов различной продолжительности на международной космической станции (МКС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в рамках экспертной программы до- и послеполетного клинико-физиологического обследования членов экипажей экспедиций на МКС. В нем участвовали 40 космонавтов мужского пола, которых разделили на 3 группы в зависимости от продолжительности полетов. В первую (группа А) были включены 9 человек (средний возраст $46,1 \pm 3,0$ года), совершивших экспедиции продолжительностью 8–14 сут; во вторую (группа Б) — 27 человек (средний возраст $44,9 \pm 1,0$ года), участвовавших в полетах длительностью 125–215 сут; в третью (группа В) — 4 человека (средний возраст $46,8 \pm 3,2$ года), принимавших участие в миссиях продолжительностью 340–371 сут.

Взятие венозной крови осуществлялось из кубитальной вены натошак за 45–30 сут до начала полета (фоновое обследование), а также на 1-е сут периода восстановления (ПВ) для всех трех групп и на 7-е сут ПВ для групп космонавтов, совершивших полеты более 125 сут.

В сыворотке крови измеряли концентрацию С-реактивного белка (СРБ) методом иммунотурбидиметрии на автоматическом биохимическом анализаторе TARGA BT 3000 (Biotecnica Instruments, Италия) с использованием наборов компании DiaSys (Германия). Содержание гепсидина и эритропоэтина (ЭПО) определяли методом иммуноферментного анализа, используя диагностические наборы компании Cloud-Clone Corp. (США). Для измерений использовали планшетный иммуноферментный анализатор Stat-Fax-2100 (Awareness Technology, США).

Количество эритроцитов (RBC), средний объем эритроцита (MCV) и ширину распределения эритроцитов по объему (RDW-CV) определяли в рамках стандартного клинического анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе Celltac α+ MEK 6318K (Nihon Kochden, Япония).

Статистическую обработку данных проводили, используя методы из пакета прикладных программ

GraphPadPrism 8.0.2 (GraphPad Software, США). Нормальность распределения выборки проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. С учетом небольшого объема выборок и непараметрического характера распределения данных для парных сравнений фоновых значений и значений периода восстановления в пределах группы А использовали критерий Вилкоксона для связанных выборок. Анализ изменений в динамике трех временных точек (фон — 1-е сут ПВ — 7-е сут ПВ) выполняли с помощью критерия Фридмана с поправкой Данна на множественные сравнения. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Корреляционный анализ полученных данных с величинами, описанными в предыдущих работах [10, 11], проводили с помощью непараметрического критерия ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции считался достоверным при уровне значимости $p < 0,05$.

В рамках штатной экспертной программы клинико-физиологического обследования членов экипажей не предусматривалось определение интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов; в связи с этим роль воспалительного фактора оценивалась косвенно — по динамике СРБ как интегрального маркера неспецифической воспалительной реакции, что соответствует стандартной клинико-лабораторной практике. Прямую оценку центрального звена эритрона (биопсия костного мозга, подсчет эритроидных предшественников) у действующих космонавтов не выполняли по этическим соображениям; заключение об активации стрессового эритропоэза сделано на основе комплекса косвенных признаков. Размер группы В ($n = 4$) обусловлен ограниченным числом космонавтов, совершивших сверхдлительные орбитальные полеты, и является естественным ограничением любого исследования этого контингента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 1-е сут периода восстановления вне зависимости от продолжительности полетов у всех обследованных космонавтов статистически значимо повышался уровень С-реактивного белка по сравнению с фоновыми значениями ($p < 0,05$) (рис. 1). При этом на 7-е сут ПВ значения данного показателя у космонавтов из групп Б и В практически возвращались к предполетному уровню.

Содержание гепсидина в сыворотке крови на 1-е сут ПВ достоверно снижалось только у космонавтов из группы А; однако на основании анализа индивидуальных данных у большинства членов экипажей из групп Б и В также отмечалось уменьшение концентрации гепсидина на следующие сутки после приземления. Как и в случае с результатами по содержанию СРБ, уровень гепсидина приближался к исходному или превышал его на 7-е сут ПВ (рис. 2).

Концентрация эритропоэтина на 1-е сут периода восстановления статистически значимо не менялась у всех обследованных космонавтов (рис. 3). На 7-е сут периода реадaptации уровень ЭПО в сыворотке крови членов экипажей, совершивших полеты длительностью от 125 до 215 сут, достоверно повышался ($p = 0,05$) относительно исходных значений. Что касается

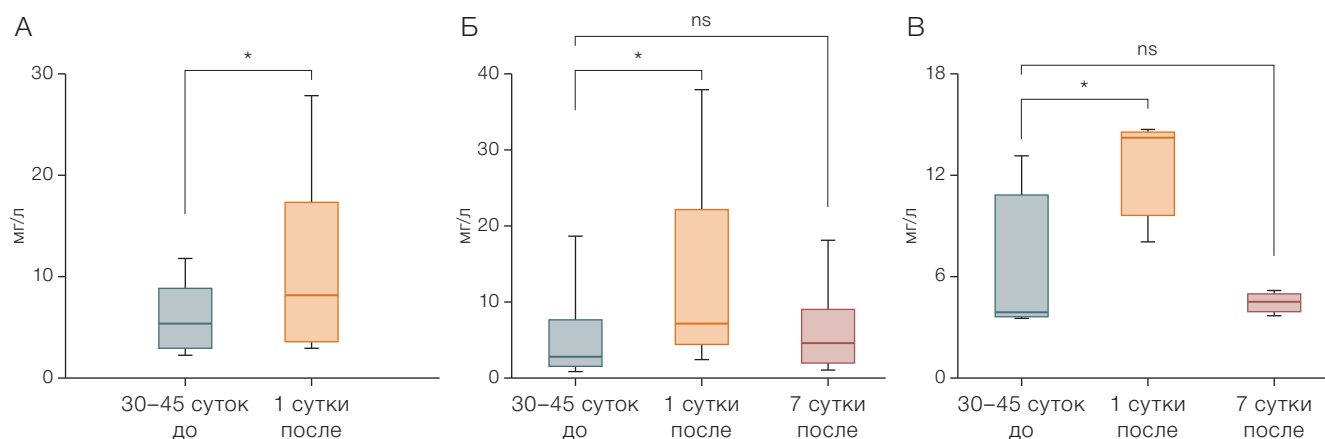


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Динамика концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови у космонавтов после орбитальных полетов. Продолжительность полетов (сут): А — 8–14, Б — 125–215, В — 340–371; * — достоверность различий с предполетными величинами по критерию Вилкоксона, $p < 0,05$ (для группы А) и критерию Фридмана, $p < 0,05$ (для групп Б и В); ns — достоверность различий не выявлена

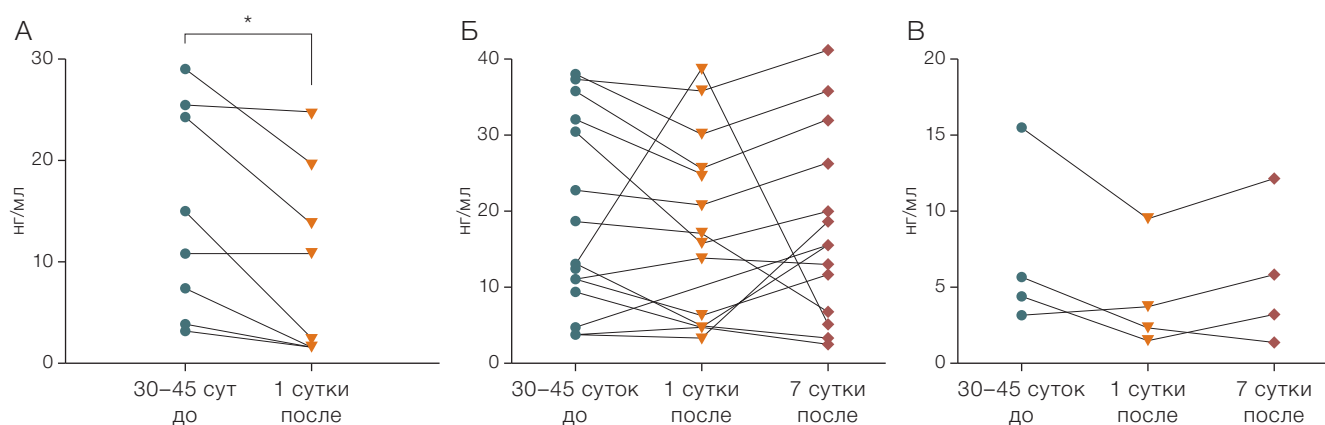


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 2. Динамика концентрации гепсидина в сыворотке крови у космонавтов после орбитальных полетов. Продолжительность полетов (сут): А — 8–14, Б — 125–215, В — 340–371; * — достоверность различий с предполетными величинами по критерию Вилкоксона, $p < 0,05$ (для группы А)

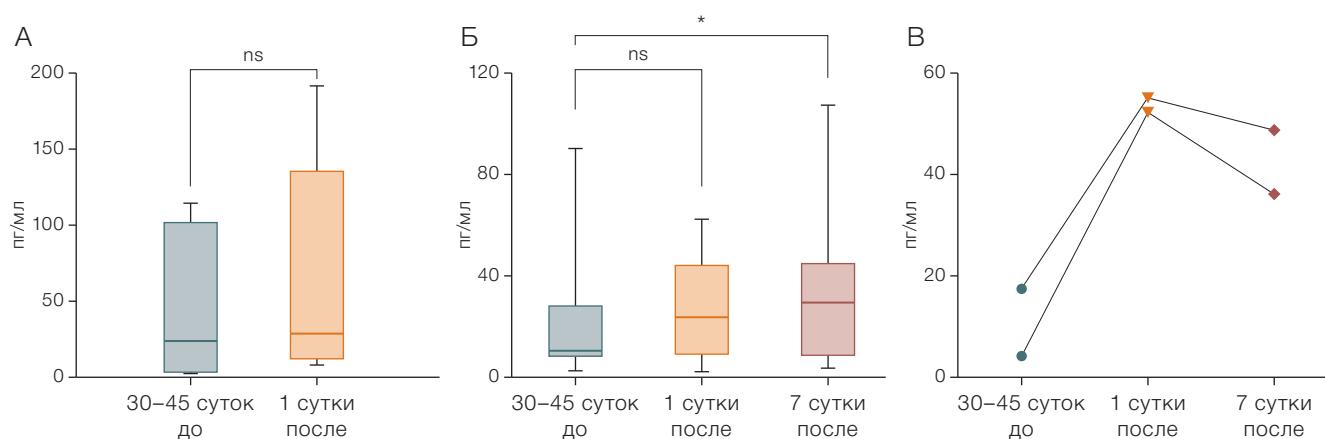


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 3. Динамика концентрации эритропоэтина в сыворотке крови у космонавтов после орбитальных полетов. Продолжительность полетов (сут): А — 8–14, Б — 125–215, В — 340–371; * — достоверность различий с предполетными величинами по критерию Вилкоксона, $p < 0,05$ (для группы А) и критерию Фридмана, $p < 0,05$ (для групп Б и В); ns — достоверность различий не выявлена

космонавтов, совершивших полеты длительностью 340–371 сут, то только у двух из них было проведено измерение концентрации эритропоэтина. На 1-е сут после приземления его содержание резко возрастало по сравнению с фоновыми данными, а на 7-е сут ПВ наметилась тенденция к снижению уровня.

Обращает на себя внимание то, что абсолютные значения гепсидина и эритропоэтина в фоновом обследовании отражают биологическую межиндивидуальную вариабельность указанных гормонов и не являются предметом межгруппового сопоставления: все основные выводы настоящей работы построены на внутрисубъектных парных сравнениях фона с точками исследования на 1-е и 7-е сут ПВ в пределах каждой группы.

Корреляционный анализ маркеров эритропоэза у космонавтов, пробывших на МКС разное количество времени (рис. 4–6), не показал достоверной взаимосвязи между количеством полетов, длительностью орбитальных экспедиций и показателями обмена железа на 1-е сут периода реадaptации. Однако на 7-е сут ПВ была выявлена обратная зависимость между

количеством эритроцитов и временем, проведенным на околоземной орбите ($r_s = -0,543$, $p = 0,002$; r_s — коэффициент корреляции Спирмена). На этом основании можно полагать, что у космонавтов по мере увеличения суммарной продолжительности пребывания в условиях невесомости уменьшается эритроцитарная масса, что в раннем послеполетном периоде может негативным образом сказаться на эффективности переноса кислорода к тканям. Обнаружены прямые корреляционные связи между продолжительностью космического полета и такими показателями, как RDW-CV ($r_s = 0,578$, $p = 0,001$) и MCV ($r_s = 0,447$, $p = 0,008$). Это означает, что чем дольше будет длиться полет, тем более гетерогенным спустя неделю после него будет эритроцитарный пул, а образующиеся в земных условиях красные кровяные клетки будут более крупными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение уровня СРБ на 1-е сут ПВ может объясняться развитием стресс-реакции на фоне испытываемых членами экипажей перегрузок при спуске

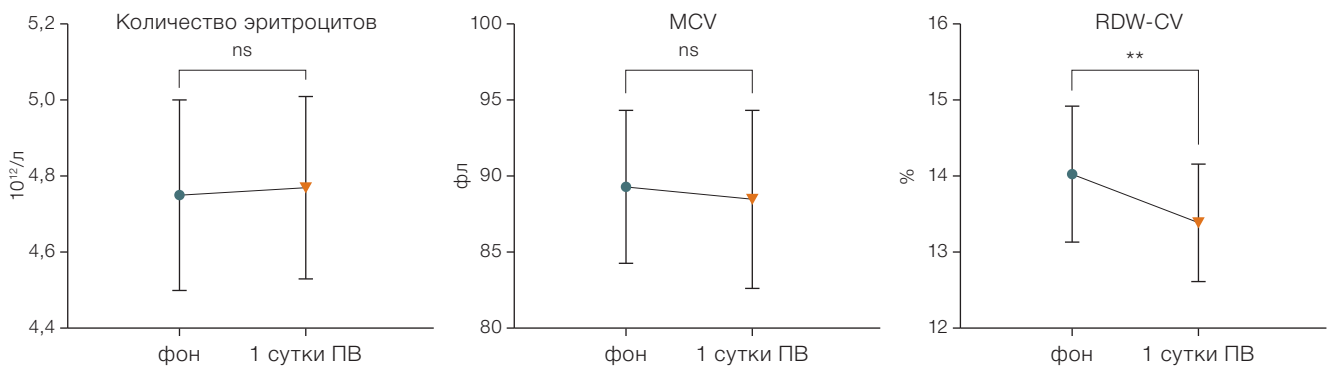


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 4. Динамика маркеров эритропоэза в цельной крови у космонавтов, участвовавших в орбитальных полетах продолжительностью 8–14 сут: MCV — средний объем эритроцита, RDW-CV — ширина распределения эритроцитов по объему. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха $M_e [Q_1; Q_3]$; ** — достоверность различий с предполетными величинами по критерию Вилкоксона, $p < 0,01$; ns — достоверность различий не выявлена

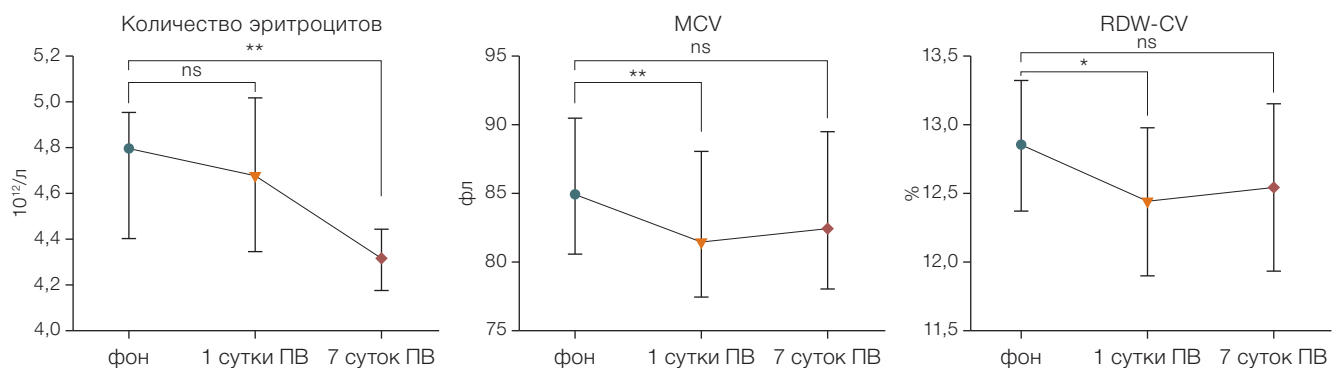


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 5. Динамика маркеров эритропоэза в цельной крови у космонавтов, участвовавших в орбитальных полетах продолжительностью 125–215 сут: MCV — средний объем эритроцита, RDW-CV — ширина распределения эритроцитов по объему. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха $M_e [Q_1; Q_3]$; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ — достоверность различий с предполетными величинами по критерию Фридмана; ns — достоверность различий не выявлена

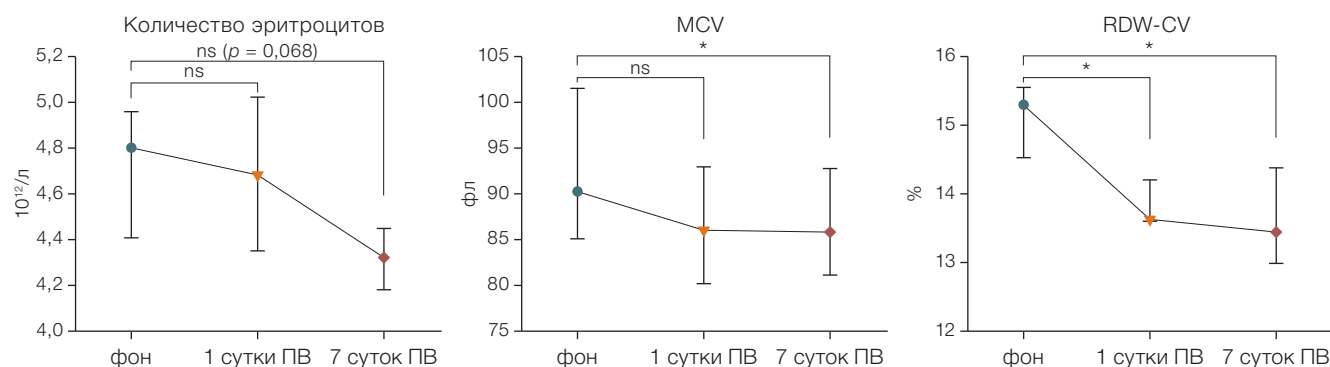


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 6. Динамика маркеров эритропоэза в цельной крови у космонавтов, участвовавших в орбитальных полетах продолжительностью 340–371 сут: MCV — средний объем эритроцита, RDW-CV — ширина распределения эритроцитов по объему. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха $M_q [Q_1; Q_3]$; * — достоверность различий с предполетными величинами по критерию Фридмана, $p < 0,05$; ns — достоверность различий не выявлена

космического корабля с орбиты и в процессе реадaptации к земным условиям. Исследование, проведенное J.I. Buchheim и соавт., показало значительное изменение уровней регуляторных/ингибирующих цитокинов, таких как TGF- β , IL-10 и IL-1ra, которые резко снижались после возвращения на Землю [12], что указывало на формирование системного провоспалительного статуса после приземления. Полученные нами данные по СРБ согласуются с этими результатами и дополняют их количественной характеристикой неспецифической воспалительной реакции.

ЭПО контролирует эритроцитарную массу, регулируя скорость деления предшественников красных кровяных клеток в костном мозге, кроме того, есть предположение о его участии в процессе неопцитоза, при котором недавно образовавшиеся эритроциты избирательно разрушаются при попадании в условия микрогравитации [13]. По данным Н. Kunz и соавт., уровень эритропоэтина снижается на ранней стадии полетов, но повышается в периоде восстановления после полетов короткой продолжительности, что указывает на то, что гомеостатические механизмы пытаются уменьшить массу эритроцитов при острой адаптации к невесомости и восстановить ее при возвращении к земным условиям [14]. Наши данные согласуются с этими наблюдениями: отсроченный рост ЭПО к 7-м сут ПВ у космонавтов группы Б отражает включение механизма компенсаторного эритропоэза в ответ на снижение количества эритроцитов и MCV.

Есть данные, что воздействие гипоксии подавляет выработку гепсидина [15]. В исследовании А.И. Григорьева и соавт. в день приземления после завершения длительных космических полетов было обнаружено увеличение на 34% эффективности удержания гемоглобином кислорода, что, по мнению авторов, на фоне снижения концентраций Hb и сывороточного Fe³⁺ может инициировать развитие тканевой гипоксии [16]. Синтез гепсидина в печени снижается за счет повышения выработки эритропоэтина в почках, эритроферрона в эритроблестах и других эритроидных регуляторов в процессе эритропоэза, что усиливает абсорбцию железа в желудочно-кишечном тракте и высвобождение микроэлемента из депо, обеспечивая поступление

большого количества железа для синтеза гемоглобина [17]. Кроме того, факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), особенно HIF2 α , взаимодействуют с энхансерной областью HIF-связывающего элемента гена ЭПО и повышают его экспрессию [16]. Обнаруженное нами снижение гепсидина на 1-е сут ПВ согласуется с указанными механизмами.

При стабильном эритропоэзе новые эритроциты образуются с постоянной скоростью, замещая стареющие клетки, которые удаляются макрофагами в печени и селезенке. Однако при инфекциях и повреждении тканей стабильный эритропоэз нарушается. В таких случаях запускается стрессовый эритропоэз, чтобы компенсировать потерю эритроцитов [18].

Сопоставление изменений содержания гепсидина и ЭПО, описанных в представленной работе, с ранее опубликованными данными по обмену железа [11] с участием тех же трех групп космонавтов позволяет сформировать целостную физиологическую картину. Снижение сывороточного железа и концентрации трансферрина при одновременном росте ферритина свидетельствует о перераспределении микроэлемента в депо. При этом снижение гепсидина на 1-е сут ПВ способствует активации ферропортина и обеспечивает высвобождение железа из депо в кровь, а отсроченное повышение ЭПО к 7-м сут ПВ обеспечивает запрос на вовлечение этого микроэлемента для синтеза гемоглобина новообразующимися эритроидными предшественниками. Таким образом, полученная регуляторная картина согласуется с собственными гематологическими данными [10] и не противоречит концепции стрессового эритропоэза.

Провоспалительные цитокины подавляют эритропоэз в стабильном состоянии, смещая гемопоэз в сторону миелопоэза и увеличивая выработку миелоидных эффекторных клеток в ущерб стабильному эритропоэзу [19]. Также интерлейкин-6, являясь провоспалительным цитокином, повышает уровень гепсидина, что приводит к секвестрации железа, делая его недоступным для синтеза гемоглобина. Помимо этого, воспалительные процессы ускоряют обновление эритроцитов, что еще больше усугубляет выраженность анемии [20]. Для компенсации нарушений выработки

эритроцитов воспаление активирует стрессовый эритропоэз, который способствует пролиферации незрелых клеток-предшественников, приводя к повышенной выработке эритроферрона, подавляющего экспрессию гепсидина для того, чтобы железо становилось доступным для биосинтеза гемоглобина на начальных стадиях дифференцировки клеток-предшественников. При стрессовом эритропоэзе образуется большое количество новых эритроцитов, которые поддерживают гомеостаз до тех пор, пока не будет устранена причина воспаления [21]. Кроме того, важно учитывать, что активация стресс-эритропоэза способствует образованию эритроцитов, имеющих сниженную деформационную способность, но обладающих аномально высокой резистентностью [22]. Именно этими особенностями стресс-эритропоэза во многом может быть обусловлено возрастание гетерогенности популяции эритроцитов у космонавтов в динамике периода восстановления.

Показано, что в раннем восстановительном периоде после длительных космических полетов происходит стимуляция эритропоэза, направленная на усиление образования нормоцитов для удовлетворения возросшего кислородного запроса тканей [23]. Таким образом, обнаруженное нами сочетание признаков: повышение СРБ, снижение гепсидина, отсроченный рост ЭПО, изменение RDW-CV — согласуется с концепцией активации стрессового эритропоэза у космонавтов в раннем послеполетном периоде.

Собственные данные авторского коллектива, полученные на том же контингенте космонавтов и опубликованные в [10, 11], свидетельствуют о том, что в раннем послеполетном периоде вне зависимости от продолжительности орбитальных миссий у космонавтов снижаются количество эритроцитов, концентрации гемоглобина и железа, уменьшается средний объем эритроцитов и величина гематокрита, увеличивается

содержание ферритина в сыворотке крови, а также происходит снижение величины общей железосвязывающей способности сыворотки и уменьшение концентрации трансферрина. По совокупности гематологических и биохимических критериев наблюдаемые изменения следует квалифицировать как микроцитарную гипохромную анемию с признаками перераспределения железа. В третьей группе выраженность этих изменений максимальна. Сопоставление указанных собственных данных по эритропоэзу и обмену железа [10, 11] с результатами настоящей работы (повышение СРБ, снижение гепсидина, отсроченный рост ЭПО) позволяет утверждать, что развивающаяся у космонавтов функциональная анемия не укладывается в классическую картину анемии хронического воспаления, при которой гепсидин повышен. Полученная картина скорее соответствует функциональной анемии смешанного генеза с преобладающим компонентом стрессового эритропоэза: эритроферрон-опосредованное подавление гепсидина превалирует над его стимуляцией воспалительными цитокинами, что мобилизует железо для активного включения в синтез гемоглобина у клеток-предшественников. Схематически предполагаемые изменения в обмене железа и эритропоэзе у космонавтов в раннем периоде восстановления представлены на рисунке 7.

При сравнении собственных данных с результатами, полученными при обследовании астронавтов, необходимо учитывать ряд принципиальных различий. У астронавтов, по данным G. Trudel и соавт. [3], на 4-е сут ПВ наблюдается уменьшение концентраций железа и трансферрина ниже исходного уровня. Кроме того, S.R. Zwart и соавт. [4] описали увеличение содержания сывороточного ферритина в крови членов экипажей на ранних этапах орбитальных полетов, интерпретируя его как признак перераспределения железа в ткани. H. Kunz и соавт. [14] обнаружили

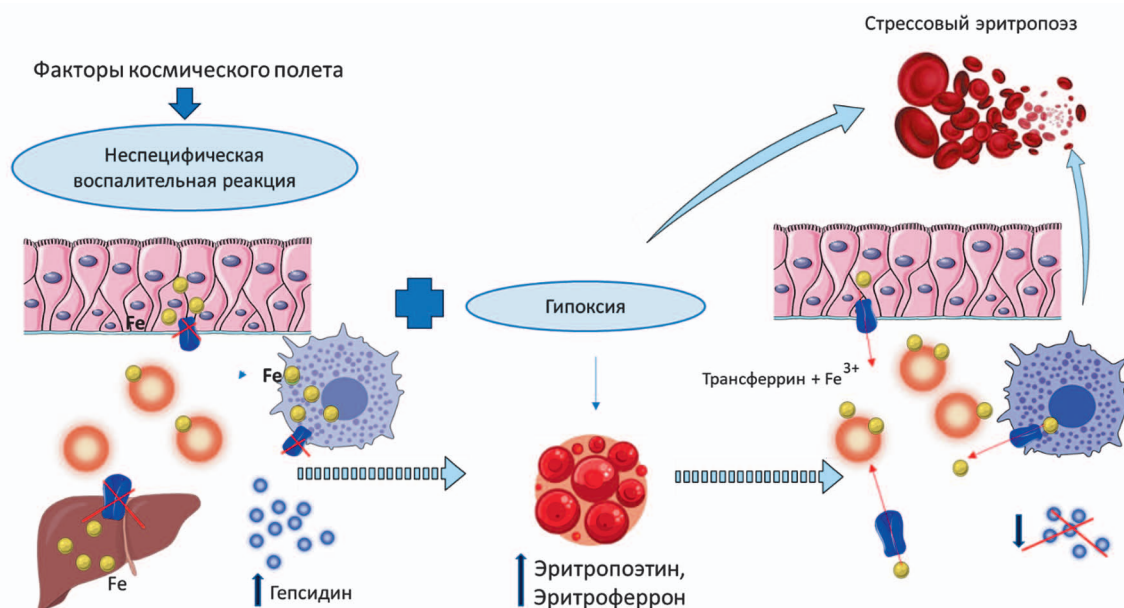


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 7. Изменения в обмене железа у космонавтов в раннем периоде восстановления после полетов различной продолжительности на Международную космическую станцию

снижение ЭПО в начале полета с последующим повышением его содержания в раннем послеполетном периоде у астронавтов после краткосрочных миссий на МКС. Собственные данные, полученные с участием российских космонавтов, в целом подтверждают направленность указанных изменений, однако имеют несколько особенностей: отсроченное, а не раннее повышение ЭПО, с пиком к 7-м сут ПВ преимущественно у космонавтов с полетами средней длительности, а также выраженное снижение гепсидина на 1-е сут ПВ. Указанные различия могут быть обусловлены принципиально разной структурой рационов питания и различиями в периодах взятия биоматериала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у космонавтов, совершивших орбитальные полеты разной продолжительности на Международную космическую станцию, наблюдаются изменения в обмене железа на фоне неспецифической воспалительной реакции организма, которая, вероятнее всего, запускает процессы перераспределения и депонирования эссенциального микроэлемента в тканях с последующим его высвобождением для синтеза гемоглобина вследствие активации стрессового эритропоэза в раннем периоде восстановления. Кроме того, изменения в системе эритрона находятся в прямой зависимости от продолжительности

космической экспедиции. Гетерогенность эритроцитарного пула значительно выражена у космонавтов, совершивших более длительные орбитальные полеты. Исследования изменений метаболизма железа и механизмов стрессового эритропоэза в условиях космического полета представляют собой одно из наиболее перспективных направлений в космической медицине. Их реализация позволит продвинуться в понимании биохимических и молекулярных основ данных физиологических реакций организма.

Практическое значение полученных результатов состоит в следующем. Выявленные корреляционные связи между суммарной продолжительностью пребывания в условиях невесомости и количеством эритроцитов, MCV и RDW-CV могут быть использованы для прогнозирования выраженности послеполетных изменений в системе эритрона и для выявления членов экипажей, нуждающихся в приоритетной медицинской поддержке в периоде реадaptации.

Полученные результаты формируют научную базу для разработки профилактических мероприятий, включая возможную нутритивную коррекцию рационов питания с учетом выявленной направленности перераспределения железа, что особенно актуально для планируемых межпланетных миссий, в ходе которых медицинская эвакуация на Землю невозможна, а необходимая тщательная послеполетная реабилитация будет технически затруднена.

Литература / References

1. Afshinnekoo E, Scott RT, MacKay MJ, Pariset E, Cekanaviciute E, Barker R, et al. Fundamental biological features of spaceflight: advancing the field to enable deep-space exploration. *Cell*. 2020;183(5):1162–84. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.11.008>
2. Nay K, Koehlin-Ramonatxo C, Rochdi S, Island ML, Orfila L, Treffel L, et al. Simulated microgravity disturbs iron metabolism and distribution in humans: Lessons from dry immersion, an innovative ground-based human model. *The FASEB Journal*. 2020;34(11):14920–9. <https://doi.org/10.1096/fj.202001199RR>
3. Trudel G, Shahin N, Ramsey T, Laneuville O, Louati H. Hemolysis contributes to anemia during long-duration space flight. *Nature Medicine*. 2022;28(1):59–67. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01637-7>
4. Zwart SR, Morgan JL, Smith SM. Iron status and its relations with oxidative damage and bone loss during long-duration space flight on the International Space Station. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;98(1):217–23. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.056465>
5. Chen X, Yang J, Dong D, Lv H, Zhao B, Xue Y, et al. Iron overload as a high risk factor for microgravity-induced bone loss. *Acta Astronautica*. 2019;164:407–14. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2019.07.034>
6. Varghese J, Varghese James J, Karthikeyan M, Rasalkar K, Raghavan R, Sukumaran A, et al. Iron homeostasis is dysregulated, but the iron-hepcidin axis is functional, in chronic liver disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020;58:126442. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.126442>
7. Агуреев НА, Белаковский МС. Вопросы питания в межпланетных космических полетах. *Воздушно-космическая сфера*. 2021;1:44–57.
8. Agureev AN, Belakovskiy MS. Nutrition issues in interplanetary space flights. *Aerospace Sphere Journal*. 2021;1:44–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.30981/2587-7992-2020-106-1-44-57>
9. Smith SM, Zwart SR, Kloeris V, Heer M. *Nutritional biochemistry of space flight*. New York: Nova Science Publishers; 2009. [https://doi.org/10.1016/s0065-2423\(08\)00403-4](https://doi.org/10.1016/s0065-2423(08)00403-4)
10. Charlebois E, Pantopoulos K. Nutritional aspects of iron in health and disease. *Nutrients*. 2023;15(11):2441. <https://doi.org/10.3390/nu15112441>
11. Серова АВ, Журавлева ОА, Рыкова МП, Антропова ЕН, Маркин АА. Морфофункциональное состояние эритроцитов у космонавтов после полетов различной продолжительности на Международной космической станции. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2024;58(4):25–31. Serova AV, Zhuravleva OA, Rykova MP, Antropova EN, Markin AA. Morphofunctional status of cosmonauts' erythrocytes after missions to the international space station of varying duration. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2024;58(4):25–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2024-58-4-25-31>
12. Серова АВ, Журавлева ОА, Лабетская ОИ, Вострикова ЛВ, Маркин АА. Обмен железа у космонавтов в ранний период восстановления после орбитальных полетов различной продолжительности. *Физиология человека*. 2025;51(5):89–100. Serova AV, Zhuravleva OA, Labetskaya OI, Vostrikova LV, Markin AA. Iron metabolism in cosmonauts in the early recovery period after orbital flights of various duration. *Human Physiology*. 2025;51(5):89–100 (In Russ.). EDN: [TPWNQG](https://doi.org/10.21687/0233-528X-2024-58-4-25-31)

12. Buchheim JI, Matzel S, Rykova M, Vassilieva G, Ponomarev S, Nichiporuk I, et al. Stress related shift toward inflammaging in cosmonauts after long-duration space flight. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:85. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00085>
13. Persson PB, Wenger RH, Lundby C, Gunga HC. Did you know? Neocytolysis, how to halt EPO? *Acta Physiologica*. 2016;218(1):5–6. <https://doi.org/10.1111/apha.12682>
14. Kunz H, Quiarte H, Simpson RJ, Ploutz-Snyder R, McMonigal K, Sams C, et al. Alterations in hematologic indices during long-duration spaceflight. *BMC Hematology*. 2017;17:12. <https://doi.org/10.1186/s12878-017-0083-y>
15. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *IUBMB Life*. 2017;69(6):399–413. <https://doi.org/10.1002/iub.1629>
16. Григорьев АИ, Иванова СМ, Моруков БВ, Максимов ГВ. О формировании клеточной гипоксии при действии факторов длительного космического полета. *Доклады академии наук*. 2008;422(6):823–6. Grigor'ev AI, Ivanova SM, Morukov BV, Maksimov GV. Development of cell hypoxia induced by factors of long-term spaceflight. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2008;422(1):308–11. EDN: [ITDWUZ](https://doi.org/10.1134/S1607672908050141) <https://doi.org/10.1134/S1607672908050141>
17. Сахин ВТ, Кремнева НВ, Гордиенко АВ, Рукавицын ОА. Эритроферрон: современные представления о значении в регуляции обмена железа. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(1):25–8. Sakhin VT, Kremneva NV, Gordienko AV, Kryukov EV, Rukavitsyn OA. Erythroferon: modern concepts of its role in iron metabolism regulation. *Clinical Oncohematology*. 2017;10(1):25–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2017-10-1-25-28>
18. Bennett LF, Liao C, Quickel MD, Yeoh BS, Vijay-Kumar M, Hankey-Giblin P, et al. Inflammation induces stress erythropoiesis through heme-dependent activation of SPI-C. *Science Signaling*. 2019;12(598):eaap7336. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aap7336>
19. Caiado F, Pietras EM, Manz MG. Inflammation as a regulator of hematopoietic stem cell function in disease, aging, and clonal selection. *Journal of Experimental Medicine*. 2021;218(7):e20201541. <https://doi.org/10.1084/jem.20201541>
20. Akilesh HM, Buechler MB, Duggan JM, Hahn WO, Matta B, Sun X, et al. Chronic TLR7 and TLR9 signaling drives anemia via differentiation of specialized hemophagocytes. *Science*. 2019;363:eaao5213. <https://doi.org/10.1126/science.aao5213>
21. Ruan B, Paulson RF. Metabolic regulation of stress erythropoiesis, outstanding questions, and possible paradigms. *Frontiers in Physiology*. 2023;13:1063294. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1063294>
22. Михайлис АА. Концептуальная модель стресс-индуцированной динамики кислотно-гемолитической стойкости эритроцитов. *Современные наукоемкие технологии*. 2010;10:19–23. Mikhaylis AA. A conceptual model of stress-induced dynamics of erythrocyte acid-hemolytic resistance. *Modern Science-Intensive Technologies*. 2010;10:19–23 (In Russ.). EDN: [MSXQUE](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1063294)
23. Иванова СМ, Моруков БВ, Лабетская ОИ, Ярлыкова ЮВ, Левина АА, Козинец ГИ. Морфобиохимические исследования системы красной крови у членов экипажей основных экспедиций на Международную космическую станцию. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2006;40(3):9–15. Ivanova SM, Morukov BV, Labetskaya OI, Yarlykova YuV, Levina AA, Kozinets GI. Morphobiochemical assay of the red blood system in members of the prime crews of the international space station. *Aerospace and Environmental Medicine*. 2006;40(3):9–15 (In Russ.). EDN: [HUZZIT](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1063294)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.В. Серова — дизайн исследования, статистическая обработка результатов анализов клинико-физиологического обследования, написание текста рукописи; О.А. Журавлева — дизайн исследования, сбор проб венозной крови и проведение анализов в рамках клинико-физиологического обследования; А.Л. Воронцов — проведение анализов в рамках клинико-физиологического обследования; А.А. Маркин — дизайн исследования.

Об авторах:

Серова Анна Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1801-6136>

Журавлева Ольга Александровна, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3049-4983>

Воронцов Александр Лирьевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8492-7400>

Маркин Андрей Аркадьевич, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2402-6622>