

УДК 616-092

# Физиологические особенности биологии клеток в условиях моделированной микрогравитации

Сергеева Е.А., Соколовская А.А., Кубатиев А.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

*Гравитация оказывает сильное влияние на физиологию человека, включая атрофию мышц, снижение плотности костей, дисбаланс иммунной и сердечно-сосудистой систем, эндокринные нарушения. Эти физиологические изменения представляют собой серьёзные препятствия для длительных космических путешествий. Механизмы нарушения физиологии человека в условиях микрогравитации остаются неизвестными, что порождает многочисленные открытые вопросы, касающиеся адаптивных изменений, которые происходят на клеточном и молекулярном уровне. Использование наземных средств моделирования микрогравитации позволяет получить данные о влиянии невесомости на биологию разных клеток. В этом обзоре рассматриваются последние данные о влиянии моделированной микрогравитации на клеточном уровне: на адгезию, морфологию, механочувствительность и апоптоз. Таким образом, исследования, проводимые в условиях микрогравитации, могут расширить наши знания, о биологических механизмах, лежащих в основе клеточной физиологии и патофизиологии человека.*

**Ключевые слова:** моделирование микрогравитации; физиология клетки; апоптоз.

**Для цитирования:** Сергеева Е.А., Соколовская А.А., Кубатиев А.А. Физиологические особенности биологии клеток в условиях моделированной микрогравитации. *Патогенез*. 2021; 19(4): 15-22.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2021.04.15-22

**Для корреспонденции:** Сергеева Екатерина Андреевна, e-mail: katya96korn@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 11.11.2021

## *Physiological properties of cells under microgravity conditions*

Sergeeva E.A., Sokolovskaya A.A., Kubatiev A.A.

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

*Gravity has a profound influence on human physiology, including muscle wasting, decreased bone density, immune and cardiovascular functions, and endocrine disruption. These physiological changes represent major obstacles to long-term space missions. The mechanisms by which human physiology is disrupted in microgravity remain unknown, rendering numerous open questions regarding the adaptive changes that occur at the cellular and molecular level in response to microgravity. The use of ground-based facilities to simulate microgravity provides a better understanding of the effect of weightlessness on cells. This review will give recent insights into the impact of simulated microgravity on cells and how this technology may improve our understanding of the effects of space on human physiology and pathophysiology.*

**Key words:** simulated microgravity; cell physiology; apoptosis.

**For citation:** Sergeeva E.A., Sokolovskaya A.A., Kubatiev A.A. [Physiological properties of cells under microgravity conditions]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(4): 15-22 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2021.04.15-22

**For correspondence:** Sergeeva Ekaterina Andreevna, e-mail: katya96korn@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 11.11.2021

## Введение

На протяжении всей истории Земли гравитация постоянно влияла как на физические, так и на биологические явления. Когда жизнь перемещалась из воды на сушу, гравитационное поле играло большую роль в эволюции организмов, даже если какое-то время считалось, что она влияет на естественный отбор только путём ограничения диапазона допустимых размеров тела, согласно принципу Галилея. Действительно, чтобы противодействовать гравитации, живым организмам необходимо было разработать системы, обеспечивающие жёсткость кле-

точной мембраны и регулирование потока физиологических жидкостей. Первые эмпирические эксперименты, проведенные в основном российскими учеными в 60-х годах XX века, не смогли выявить серьёзных изменений после воздействия микрогравитации, что породило ложное представление о том, что невесомость почти не оказывала заметного воздействия на живые организмы [1, 2].

Однако, когда начались фундаментальные исследования космоса, стало очевидным, что биологические свойства меняются по мере уменьшения силы тяжести, что подчеркивает взаимосвязь между физической силой и биологической функцией. Клетки, подвергшиеся воз-

действию микрогравитации, действительно могут быть затронуты физическими изменениями, происходящими в этой уникальной среде, включая потерю гравитационно-зависимой конвекции, незначительный гидродинамический сдвиг и отсутствие седиментации [3-5]. Космическое излучение также представляет большую опасность для здоровья космонавтов, поскольку оно имеет высокие значения линейной передачи энергии, вызывающие клеточные повреждения.

В настоящее время эксперименты по влиянию микрогравитации на клетки выполняются на различных модельных системах, как в космосе, так и на Земле [6, 7]. Показано, что гравитационный стресс оказывает влияние как на общую архитектуру ткани, так и на отдельные элементы клеточной адгезии [8-10]. Микрогравитация, будь то в космосе или моделируемая в лаборатории, представляет собой объект для изучения явлений клеточной механотрансдукции [11, 12]. В последние годы стало очевидно, что микрогравитация влияет на выживаемость и апоптоз различных типов клеток [8, 9, 13, 14].

Целью данного обзора является краткое описание исследований влияния микрогравитации на адгезию, морфологию, механочувствительность и апоптоз клеток.

### **Методы моделирования микрогравитации для исследования клеточных культур**

Воздействие, близкое к невесомости, приводит биологические системы к различным состояниям, позволяющим клеткам приобретать новые и неожиданные фенотипы. Согласно имеющимся данным, гравитация кажется «неизбежным» ограничением, которое вынуждает живые существа приобретать новые функции или свойства [15].

Предполагается, что сила тяжести играет решающую роль в регулировании гомеостаза клеток и тканей, вызывая механические нагрузки на клеточном уровне. Концепция механической разгрузки (уменьшение механического напряжения) связана с невесомостью пространства, и может быть воспроизведена путём моделирования условий микрогравитации, что позволяет исследовать механобиологические аспекты функционирования клеток. Механическая разгрузка клеток в условиях микрогравитации сдвигает баланс между физиологией и патофизиологией, ускоряя прогрессирование или развитие некоторых болезненных состояний организма [16].

Одной из ключевых проблем при использовании микрогравитации в качестве инструмента исследования является создание условий, имитирующих микрогравитацию, которые могут применяться на клеточном уровне на Земле [17]. Процесс проведения исследований в условиях космического полета является дорогостоящим и требует много времени, что ограничивает развитие исследований в области микрогравитации и широкое применение этого подхода.

Устройства для моделирования микрогравитации, специально предназначенные для клеточных исследо-

ваний, включают левитацию, индуцированную сильным магнитным полем (т.е. диамагнитное моделирование), а также двумерные и трехмерные клиноштаты, сосуды с вращающимися стенками (RWV), и машины случайного позиционирования (RPM) [18-20]. Каждый из методов моделирования продемонстрировал преимущества и недостатки, однако при правильном выборе для данного эксперимента полученные результаты аналогичны тем, которые наблюдались в исследованиях во время космических полетов [21, 22].

Для исследований клеточных культур широко используется RPM, поскольку система достигает микрогравитации, постоянно обеспечивая случайные изменения ориентации относительно вектора гравитации, и, таким образом, с течением времени происходит усреднение воздействия вектора гравитации до нуля [23]. Это усреднение достигается за счет независимого, но одновременного вращения двух осей: одна ось вращается в плоскости X, а вторая ось вращается в плоскости Y. Важно, чтобы образец для культивирования клеток располагался посередине оси X. Колбы для культур клеток, расположенные на расстоянии от центра оси X, будут подвергаться большему вращательному усилию, в результате чего клетки будут испытывать центробежное воздействие и повышенную гравитационную нагрузку [23].

### **Влияние микрогравитации на функции и структуру клеток**

Какие же изменения происходят в клетках в условиях микрогравитации? Каковы механизмы, с помощью которых микрогравитация может так сильно изменить функцию и структуру клеток? Общим результатом для почти всех типов клеток, подвергшихся воздействию микрогравитации, действительно является изменение элементов цитоскелета: актинов, микрофиламентов и микротрубочек [24, 25]. В последние годы также стало очевидно, что сила тяжести порождает эффекты, влияющие на адгезию клеток [6]. Было установлено, что сцепление клеток тканей человека и животных изменяется, когда они подвергаются воздействию микрогравитации [7].

Адгезия клеток — это динамический процесс, который находится под влиянием физиологических, онтогенетических и патологических факторов и оказывает ряд эффектов на жизнь клеток [26, 27]. Различные механизмы клеточной адгезии ответственны за определение общей архитектуры ткани. Центральными элементами систем клеточной адгезии являются трансмембранные белки, которые включают различные интегрины, кадгерины, иммуноглобулины, селектины и протеогликаны [27]. На внеклеточной поверхности они чаще всего гликозилированы и образуют рецепторы, распознающие окружающие клетки или белки внеклеточного матрикса [28]. На цитоплазматической поверхности трансмембранные белки связаны с рядом периферических

и цитоплазматических белков, которые устанавливают динамическую связь между рецепторами адгезии и цитоскелетом [29, 30, 33].

Трансмембранные белки охватывают различные аспекты изменений в поведении клеток в условиях микрогравитации и указывают на связанные с ними изменения их жизнеспособности, экспрессии генов или накопления белка. Трансмембранные белки были обнаружены в клетках после воздействия реальной гравитации [31] и после моделируемой микрогравитации в пробирке [32].

Изменения в адгезии стали особенно очевидными при исследовании образования органоидов без каркаса, которое включало отслоение клеток от поверхности культуральных колб с последующей трехмерной агрегацией. Изучая этот процесс, были идентифицированы отдельные белки и кодирующие их гены, которые способствуют либо прикреплению клетки к субстрату, либо контакту с соседними клетками [7]. Тип, сила и эффекты приверженности регулируются внешними и внутренними сигналами. Внешние сигналы вызваны особенностями поверхности, к которой прикрепляются клетки [22]. Внутренние сигналы генерируются действием силы тяжести на белковые комплексы [34].

Кавеолин-1 (CAV1) – каркасный белок, который закреплен в липидном бислое и имеет участки связывания для различных белков, играет важную роль в регуляции прикрепления клеток в условиях микрогравитации. Он реагирует на изменения силы тяжести и влияет на формирование сфероидов [35]. Наблюдения за клетками саркомы показали два фермента, активность которых зависит от связывания с кавеолином-1. Эти ферменты сиалилируют ST6GAL1 (Beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase 1) или десиалилируют NEU1 (нейтрофил) внеклеточные домены рецепторных белков, которые распознают соседние клетки или белки внеклеточного матрикса, и таким образом, создают состояние сиалирования, которое влияет на активность связывания белков рецепторов адгезии и регулирует миграцию клеток и метастазирование *in vivo* [35]. Различные типы меланоцитов демонстрировали разные взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом при моделировании микрогравитации, внутриклеточные сигналы циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) на данной модели также регулировались по-разному [32].

Адгезивное соединение клетки с субстратом, а также межклеточные соединения, сильно страдают под действием силы тяжести Земли, нарушая многоклеточные агрегаты и формирование тканей, хотя такие структуры могут легко поддерживаться в течение нескольких дней или месяцев в условиях микрогравитации [36]. Такие модификации, в конечном итоге, приводят к значительным изменениям механосенсорного аппарата клетки, который реагирует на широкий спектр различных биофизических стрессов [37].

Дезорганизация базовой клеточной архитектуры может также влиять на активность, начиная от передачи сигналов и миграции клеток до клеточного цикла и апоптоза. Белки ICAM (intercellular adhesion molecule-1) необходимы для межклеточной адгезии, а также для правильного функционирования цитоскелета. Имеющиеся данные свидетельствуют об участии системы цитоскелета в опосредовании некоторых эффектов, вызванных микрогравитацией. Так было показано, что поверхностная экспрессия белка ICAM-1 и экспрессия мРНК ICAM-1 в моноцитах и макрофагах изменялась в условиях микрогравитации [38].

Показано, что эндотелиальные клетки очень чувствительны к гравитационному стрессу, поскольку микрогравитация приводит к изменениям в продукции и экспрессии молекул адгезии, а также вазоактивных и воспалительных медиаторов, что может являться результатом изменений в ремоделировании цитоскелета и распределении кавеол [8].

Новая область исследований – механобиология – обеспечивает важную перспективу для понимания многих аспектов клеточной функции и дисфункции. Клетки могут преобразовывать механические входные данные в биохимические сигналы, чтобы инициировать последующие сигнальные каскады в процессе, известном как механотрансдукция [39].

Механизмы нарушения физиологии человека в условиях микрогравитации остаются неизвестными, что порождает многочисленные открытые вопросы, касающиеся адаптивных изменений, которые происходят на клеточном и молекулярном уровне в ответ на микрогравитацию. В нескольких исследованиях сообщается о нарушении регуляции или иммуносупрессии в результате моделирования или в условиях реальной микрогравитации [39]. Исследования анализов крови, полученных от астронавтов после краткосрочных космических полетов (13–16 дней), показали отсутствие изменений в количестве циркулирующих моноцитов, что указывает на то, что изменение иммуносупрессивного фенотипа не было связано с уменьшением количества клеток [40]. Однако было обнаружено значительное снижение экспрессии поверхностных маркеров CD26L и HLA-DR на моноцитах, известных как регуляторы адгезии лимфоцитов и эндотелиальных клеток [41].

Важные изменения цитоскелетных свойств лимфоцитов были продемонстрированы в экспериментах, проведенных во время космических полетов. Есть предположение, что иммуносупрессия, наблюдаемая в условиях микрогравитации, происходит из-за нарушения активации рецепторов Т-клеток, однако молекулярные механизмы остаются неизвестными [34].

Были проведены многочисленные исследования различных типов клеток, подчеркивающих морфологическую чувствительность к микрогравитации. Наиболее очевидные клеточные изменения, происходящие после воздействия микрогравитации, это изменения формы, размера, и объема клеток [22, 34]. Вследствие пониженной гравитационной нагрузки были изменены цито-



скелетные структуры клетки, а именно микротрубочки и актиновые филаменты (F-актин) [34, 42]. Изменение структуры микротрубочек было описано в клетках, как во время реальных, так и в условиях моделированной микрогравитации [43, 44]. Все эти данные подчеркивают важную регулируемую роль сети микротрубочек и его центра (МТОС) после воздействия гравитации.

Способность актинового цитоскелета генерировать силу имеет решающее значение для клеточной механической чувствительности, и любые изменения в этих процессах могут инициировать патофизиологические нарушения [45]. Воздействие микрогравитации уменьшает образование, количество и общую площадь фокальных адгезий на клетку, что влияет на клеточную адгезию, миграционную способность и жизнеспособность [46].

Было показано, что механическая разгрузка значительно снижает экспрессию генов ряда белков фокальной адгезии, включая FAK, DOCK1 и PTEN, в то время как экспрессия кавеолина и p130Cas повышалась [6]. Недавние исследования предполагают, что изменения в цитоскелете могут также влиять на передачу сигналов через механически активируемые ионные каналы и контакты в ответ как на генерируемые клетками, так и на внешние механические воздействия [47].

На сегодняшний день имеется мало информации о роли механически активируемых ионных каналов в условиях микрогравитации. Ускоренная потеря костной и мышечной массы в результате микрогравитации хорошо документирована в различных работах [48]. Остеоциты и остеобласты – известные механически чувствительные костные клетки, ответственные за поддержание баланса костной абсорбции и резорбции. Их активность координируется как актиновым цитоскелетом, так и сетью микротрубочек. Морфология костных клеток значительно изменяется после воздействия микрогравитации по сравнению с контрольными клетками. Актиновый цитоскелет остеобластов, подвергнутых 4-дневному воздействию микрогравитации, полностью разрушается [49], что влияет на ингибирование сигнальной оси костного морфогенного белка (BMP). Клетки суставных хрящей, воспринимают изменяющиеся механические нагрузки, реагируют на них и поддерживают сбалансированное производство молекул внеклеточного матрикса (ЕСМ), сохраняя, таким образом, способность ткани противостоять силам растяжения и сжатия [49].

Хорошо известным эффектом воздействия микрогравитации на клетки является индукция апоптоза [50-55]. Апоптоз играет важную роль в морфогенезе, развитии органов и заживлении ран. Апоптоз участвует в патогенезе многих заболеваний, таких как ишемия/инфаркт миокарда, церебральная ишемия, аутоиммунные нарушения, нейродегенеративные заболевания, инфекции, отторжение трансплантата или ответ опухоли на радио-/химиотерапию [6, 7, 9]. Апоптоз включает сложный механизм со специфически взаимодействующими про- и антиапоптотическими факторами.

Влияние моделированной микрогравитации на апоптоз клеток противоречиво и зависит от типа клеток и условий их культивирования. Так, например, в лимфоцитах человека, культивируемых в условиях моделированной микрогравитации, наблюдали ингибирование апоптоза [53]. Другая группа продемонстрировала сниженную экспрессию генов клеточного цикла и проапоптотических генов в лимфоцитах, подвергшихся воздействию в биореакторе с вращающимися стенками (RWV) [54]. Авторы предполагают, что продолжительное воздействие моделируемой микрогравитации может привести к снижению способности клеток подвергаться апоптозу. В своей экспериментальной работе мы обнаружили, что клетки Jurkat/A4, обладающие множественной лекарственной устойчивостью, более чувствительны к индукции апоптоза при моделировании RPM-модели микрогравитации, по сравнению с родительской линией Jurkat [46]. Сложный анализ экспрессии мРНК в лимфоцитах крови человека показал, что микрогравитация вызывает общее ингибирование пролиферации и увеличение скорости апоптоза [2].

Микрогравитация оказывает влияние на пролиферацию, выживаемость и апоптоз эндотелиальных клеток (ЭК) [56]. Обнаружено, что ЭК пупочной вены человека (HUVEC) и эндотелиальные клетки аорты крупного рогатого скота (BAEC) размножались быстрее, без повышенных признаков апоптоза, тогда как в микрососудистых эндотелиальных клетках (HMEC) было показано подавление роста и апоптоз [57].

В эндотелиальных клетках человека EA.hy926, культивируемых в условиях RPM, были обнаружены дополнительные признаки апоптоза, такие как активация каспазы-3 и повышенное расщепление PARP (Поли (АДФ-рибоза)-полимеразы) [58].

Моделированная микрогравитация снижает выживание клеток после воздействия тяжелого ионного излучения, и увеличивает апоптоз в В-лимфобластоидных клетках человека НМу2.CIR [55]. Таким образом, воздействие на лимфоциты космического полета, а также имитации измененных условий гравитации, создаваемых устройствами, имитирующими микрогравитацию, приводит к усиленному апоптозу иммунных клеток.

## Заключение

Таким образом, исследования, проводимые в условиях микрогравитации, могут расширить наши знания о биологических механизмах, лежащих в основе клеточной физиологии и патофизиологии человека. Накопленные знания окажут неоценимую поддержку в понимании заболеваний человека и разработке медицинских и экспериментальных устройств.

## Список литературы

1. Montgomery P.O. Jr., Cook J.E., Reynolds R.C., Paul J.S., Hayflick L., Stock D., Schulz W., Kimsey S., Thirolf R.G., Rogers T., Campbell D. The response of single human cells to zero gravity. *In Vitro*. 1978; 14(2): 165-173. DOI: 10.1007/BF02618218.

2. Tairbekov M.G., Parfyonov G.P., Shepelev E.Y. Experimental and theoretical analysis of the influence of gravity at the cellular level: a review. *Adv. Space Res.* 1983; 3(9): 153-158. DOI: 10.1016/0273-1177(83)90052-2
3. Буравкова Л.Б. Проблемы гравитационной физиологии клетки. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2008; 42(6): 10-18.
4. Van Loon J.J.W. *The gravity environment in Space experiments.* In: Biology in Space and Life on Earth: Effects of Spaceflight on Biological Systems / Ed.: Brinckmann E. Wiley-VCH, 2007: 17-32.
5. Hammond T.G., Hammond J.M. Optimized suspension culture: the rotating-wall vessel. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2001; 281(1): 12-25. DOI: 10.1152/ajprenal.2001.281.1.F12
6. Buravkova L., Romanov Y., Rykova M., Grigorieva O., Merzlikina N. Cell-to-cell interactions in changed gravity: Ground-based and flight experiments. *Acta Astronaut.* 2005; 57: 67-74. 57(2-8): 67-74. DOI: 10.1016/j.actaastro.2005.03.012
7. Aleshcheva G., Bauer J., Hemmersbach R., Slumstrup L., Wehland M., Infanger M., Grimm D. Scaffold-free Tissue Formation Under Real and Simulated Microgravity Conditions. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2016; 119(3): 26-33. DOI: 10.1111/bcpt.12561
8. Maier J.A.M., Cialdai F., Monici M., Morbidelli L. The Impact of Microgravity and Hypergravity on Endothelial Cells. *BioMed Res. Int.* 2015; 2015:434803. DOI: 10.1155/2015/434803
9. Schoenberger J., Bauer J., Moosbauer J., Eilles C., Grimm D. Innovative strategies in in vivo apoptosis imaging. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15(2): 187-194. DOI: 10.2174/092986708783330647
10. Pavlakou P., Dounousi E., Roumeliotis S. Oxidative Stress and the Kidney in the Space Environment. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(10): 3176. DOI: 10.3390/ijms19103176
11. Riwaldt S., Corydon T.J., Pantalone D., Sahana J., Wise P., Wehland M., Krüger M., Melnik D., Kopp S., Infanger M., Grimm D. Role of Apoptosis in Wound Healing and Apoptosis Alterations in Microgravity. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021; 9: 679650. DOI: 10.3389/fbioe.2021.679650
12. Dang B., Yang Y., Zhang E., Li W., Mi X., Meng Y., Yan S., Wang Z., Wei W., Shao C. Simulated microgravity increases heavy ion radiation-induced apoptosis in human B lymphoblasts. *Life.Sci.* 2014; 97(2): 123-128. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.12.008
13. Becker J.L., Souza G.R. Using space-based investigations to inform cancer research on Earth. *Nat. Rev. Cancer.* 2013; 13(5): 315-327. DOI: 10.1038/nrc3507
14. Borst A.G., van Loon Jack J.W.A. Technology and Developments for the Random Positioning Machine RPM. *Microgravity Sci. Technol.* 2009; 21: 287-292. DOI: 10.1007/s12217-008-9043-2
15. Bizzarri M., Giuliani A. *Representing cancer cell trajectories in a phase-space diagram: switching cellular states by biological phase transitions.* In Applied Statistics for Network Biology: Methods in Systems Biology / Eds. Dehmer M., Emmert-Streib F., Graber A., Salvador A. Weinheim: Wiley, 2011: 377-403.
16. Lewis M.L., Reynolds J.L., Cubano L.A., Hatton J.P., Lawless B.D. Piepmeier, E.H. Spaceflight alters microtubules and increases apoptosis in human lymphocytes (Jurkat). *Faseb J.* 1998; 12: 1007-1018. DOI: 10.1096/fasebj.12.11.1007
17. Pietsch J., Bauer J., Egli M., Infanger M., Wise P., Ulbrich C., Grimm, D. The effects of weightlessness on the human organism and mammalian cells. *Curr. Mol. Med.* 2011; 11(5): 350-364. DOI: 10.2174/156652411795976600
18. Huijser R.H. Desktop RPM: new small size microgravity simulator for the bioscience laboratory. Режим доступа: [https://www.researchgate.net/publication/228695974\\_Desktop\\_RPM\\_New\\_Small\\_Size\\_Microgravity\\_Simulator\\_for\\_the\\_Bioscience\\_Laboratory](https://www.researchgate.net/publication/228695974_Desktop_RPM_New_Small_Size_Microgravity_Simulator_for_the_Bioscience_Laboratory) Дата обращения: 15.06.2021
19. Russomano T., Dario F. G., Gessinger R., Piedade L., A.; Porto F., Gurgel J., Giungio J., Marlise A., Beck J.C.P. Improvement and validation of a motion sickness simulator. *Rev. Bras. Eng. Bioméd.* 2005; 21(2-3): 97-103.
20. Herranz R., Larkin O. J., Dijkstra C.E., Hill R.J., Anthony P., Davey M. R., Eaves L., van Loon J. J.W.A., Medina F.J., Marco R. Microgravity simulation by diamagnetic levitation: effects of a strong gradient magnetic field on the transcriptional profile of *Drosophila melanogaster*. *BMC Genomics.* 2012; 13(52): DOI:10.1186/1471-2164-13-52
21. Constanza E.M., Patricio C., Smithand V.A., Palma A. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Front. Physiol.* 2015; 6: 290. DOI: 10.3389/fphys.2015.00290
22. Krüger M., Pietsch J., Bauer J., Kopp S., Carvalho D.T.O., Baatout S., Moreels M., Melnik, D., Wehland M., Egli M. Growth of endothelial cells in space and in simulated microgravity—a comparison on the secretory level. *Cell Physiol.* 2019; 52(5): 1039-1060 DOI:10.33594/000000071
23. *Generation and Applications of Extra-Terrestrial Environments on Earth* / Eds.: Beysens D.A., van Loon J.J.W.A. Aalborg, Denmark: River Publishers, 2015. 318 p. Режим доступа: [https://www.riverpublishers.com/pdf/ebook/RP\\_E978-87-93237-54-4.pdf](https://www.riverpublishers.com/pdf/ebook/RP_E978-87-93237-54-4.pdf) Дата обращения: 15.06.2021
24. Lewis M.L. The cytoskeleton in space flown cells: an overview. *Gravit. Space Biol. Bul.* 2004; 17(2): 1-11.
25. Vorselen D., Roos W.H., Mac Kintosh F.C., Wuite G.J.L., van Loon J.J.W.A. The role of the cytoskeleton in sensing changes in gravity by nonspecialized cells. *FASEB J.* 2014; 28(2): 536-547. DOI: 10.1096/fj.13-236356
26. Morgan M.R., Humphries M.J., Bass M.D. Synergistic control of cell adhesion by integrins and syndecans. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007; 8(12): 957-969. DOI: 10.1038/nrm2289
27. Albelda S.M., Buck C.A. Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB J.* 1990; 4: 2868-2880.
28. Geiger B., Bershadsky A., Pankov R., Yamada K.M. Transmembrane extracellular matrix-cytoskeleton crosstalk. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2(11): 793-805. DOI: 10.1038/35099066
29. Zaidel-Bar R. Cadherin adhesome at a glance. *J. Cell Sci.* 2013; 126(Pt2): 373-378. DOI: 10.1242/jcs.111559
30. Horton E.R., Humphries J.D., James J., Jones M.C., Askari J.A., Humphries M.J. The integrin adhesome network at a glance. *J. Cell Sci.* 2016; 129(22): 4159-4163. DOI: 10.1242/jcs.192054
31. Nassef M.Z., Kopp S., Wehland M., Melnik D., Sahana J., Krüger M., Corydon T.J., Oltmann H., Schmitz B., Schütte A. Real microgravity influences the cytoskeleton and focal adhesions in human breast cancer cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(13): 3156 DOI: 10.3390/ijms20133156
32. Shi S., Li Q., Cao Q., Diao Y., Zhang Y., Yue L., Wei L. EMT transcription factors are involved in the altered cell adhesion under simulated microgravity effect or overloading by regulation of e-cadherin. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1349. DOI: 10.3390/ijms21041349
33. Буравкова Л.Б., Григорьева О.В., Константинова Н.А., Гершович Ю.Г., Гершович П.М. Межклеточные взаимодействия в условиях микрогравитации: эксперименты *in vitro*. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2013; 47(1): 68-72
34. Thiel C.S., Tauber S., Lauber B., Polzer J., Seebacher C., Uhl R., Neelam S., Zhang Y., Levine H., Ullrich O. Rapid Morphological and Cytoskeletal Response to Microgravity in Human Primary Macrophages. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10): 2402. DOI: 10.3390/ijms20102402
35. Bauer T.J., Gombocz E., Wehland M., Bauer J., Infanger M., Grimm D. Insight in adhesion protein sialylation and microgravity dependent cell adhesion. An omics network approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(5): 1749. DOI: 10.3390/ijms21051749
36. Freed L.E., Langer R., Martin I., Pellis N. R., Novakovic V.G. Tissue engineering of cartilage in space. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997; 94(25): 13885-13890. DOI: 10.1073/pnas.94.25.13885
37. Klein-Nulend J., Bacabac R. G., Veldhuijzen J. P., Van Loon J.W.A. Microgravity and bone cell mechanosensitivity. *Adv. Space Res.* 2003; 32(8): 1551-1559. DOI: 10.1016/S0273-1177(03)90395-4
38. Paulsen K., Tauber S., Dumrese C., Bradacs G., Simmet D.M., Gözl N., Hauschild S., Raig C., Engeli S., Gutewort A., Hürlimann E., Biskup J., Unverdorben F., Rieder G., Hofmänner D., Mutschler L., Krammer S., Buttron I., Philpot C., Hüge A., Lier H., Barz I., Engelmann F., Layer L.E., Thiel C.S., Ullrich O. Regulation of ICAM-1 in Cells of the Monocyte/Macrophage System in Microgravity. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 538786. DOI: 10.1155/2015/538786
39. Okumura S., Tsunematsu T., Bai Y., Jiao Q., Ono S., Suzuki S., Kurotani R., Sato M., Minamisawa S., Umemura S., Ishikawa Y. Type 5 adenylyl cyclase plays a major role in stabilizing heart rate in response to microgravity induced by parabolic flight. *J. Appl. Physiol. (1985).* 2008; 105(1): 173-179. DOI: 10.1152/jappphysiol.01166.2007

40. Riwaldt S., Monici M., Graver P.A., Birk J. U., Evert K., Pantalone D., Utpatel K., Evert M., Wehland M., Krüger M. Preparation of A Spaceflight: Apoptosis Search in Sutured Wound Healing Models. *Int. J. Med. Sci.* 2017; 18(12): 2604. DOI: 10.3390/ijms18122604
41. Brian C., Raymond S., Heather Q., Duane P., Clarence S. Monocyte Phenotype and Cytokine Production Profiles Are Dysregulated by Short-Duration Spaceflight. *Aviat. Space Environ. Med.* 2011; 82(9): 857-862. DOI: 10.3357/ASEM.3047.2011
42. Susan J., Crawford-Young. Effects of microgravity on cell cytoskeleton and embryogenesis. *Int. J. Dev. Biol.* 2006; 50: 183-191. DOI: 10.1387/ijdb.052077sc
43. Romswinkel A., Infanger M., Dietz C., Strube F., Kraus A. The role of C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) in cell adherence and spheroid formation of human Ewing's sarcoma cells under simulated microgravity. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(23): 6073. DOI: 10.3390/ijms20236073
44. Vassy J., Portet S., Beil M., Millot G., Fauvel-Lafève F., Karniguidan A., Gasset G., Irinopoulou T., Calvo F., Rigaut J.P., Schoevaert D. The effect of weightlessness on cytoskeleton architecture and proliferation of human breast cancer cell line MCF-7. *FASEB J.* 2001; 15: 1104-1106. DOI: 10.1096/fj.00-0527fje
45. Guignandon A., Akhouayri O., Usson Y., Rattner A., Laroche N., Lafage-Proust M.-H., Alexandre C., Vico L. Focal Contact Clustering in Osteoblastic Cells under Mechanical Stresses: Microgravity and Cyclic Deformation. *Cell Commun. Adhes.* 2003; 10(2): 69-83 DOI: 10.1080/cac.10.2.69.83
46. Sokolovskaya A., Korneeva E., Zaichenko D., Virus E., Kolesov D., Moskovtsev A., Kubatiev A. Changes in the surface expression of intercellular adhesion molecule 3, the induction of apoptosis, and the inhibition of cell-cycle progression of human multidrug-resistant Jurkat/A4 cells exposed to a random positioning machine. *Int. J. ol. Sci.* 2020; 21(3): 855. DOI: 10.3390/ijms21030855
47. Jamison L., Nourse M., Pathak M. How cells channel their stress: Interplay between Piezo1 and the cytoskeleton. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2017; 71: 3-12. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.06.018
48. Sterck J.G.H., Klein-Nulend J., Lips P., Burger E.H. Response of normal and osteoporotic human bone cells to mechanical stress in vitro. *Am. J. Physiol.* 1998; 1113-1120 DOI: 10.1152/ajpendo.274.6.E1113
49. Henrotin Y., Kurz B., Aigner T. Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? *Osteoarthritis Cartilage.* 2005; 13(8): 643-654. DOI: 10.1016/j.joca.2005.04.002
50. Riwaldt S., Monici M., Graver P.A., Birk J.U., Evert K., Pantalone D., Utpatel K., Evert M., Wehland M., Krüger M. Preparation of A Spaceflight: Apoptosis Search in Sutured Wound Healing Models. *Int. J. Med. Sci.* 2017; 18(12): 2604. DOI: 10.3390/ijms18122604
51. Bradbury P., Wu H., Choi J.U., Rowan A.E., Zhang H., Poole K., Lauko J., Chou J. Modeling the Impact of Microgravity at the Cellular Level: Implications for Human Disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 96. DOI: 10.3389/fcell.2020.00096.
52. Dietz C., Infanger M., Romswinkel A., Strube F., Kraus A. Apoptosis induction and alteration of cell adherence in human lung cancer cells under simulated microgravity. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(14): 3601. DOI: 10.3390/ijms20143601
53. Risin D., Pellis N.R. Modeled Microgravity Inhibits Apoptosis in Peripheral Blood Lymphocytes. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2001; 37(2): 66-72. DOI: 10.1290/1071-2690(2001)037<0066:MMIAIP>2.0.CO;2
54. Rucci N., Migliaccio S., Zani B.M., Taranta A., Teti A. Characterization of the osteoblast-like cell phenotype under microgravity conditions in the NASA-approved rotating wall vessel bioreactor (RWV). *J. Cell. Biochem.* 2002; 85: 167-179. DOI: 10.1002/jcb.10120
55. Dang B., Yang Y., Zhang E., Li W., Mi X., Meng Y., Yan S., Wang Z., Wei W., Shao C. Simulated microgravity increases heavy ion radiation-induced apoptosis in human B lymphoblasts. *Life Sci.* 2014; 97(2): 123-128. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.12.008
56. Versari S., Villa A., Bradamante S., Maier J.A.M. Alterations of the actin cytoskeleton and increased nitric oxide synthesis are common features in human primary endothelial cell response to changes in gravity. *Biochem. Biophys.* 2007; 1773(11): 1645-1652. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2007.05.014
57. Cotrupi S., Ranzani D., Maier J.A.M. Impact of modeled microgravity on microvascular endothelial cells. *Biochem. Biophys.* 2005; 1746(2): 163-168. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2005.10.002
58. Dittrich A., Grimm D., Sahana J., Bauer J., Krüger M., Infanger M., Magnusson N.E. Key Proteins Involved in Spheroid Formation and Angiogenesis in Endothelial Cells after Long-Term Exposure to Simulated Microgravity. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018; 45(2): 429-445. DOI: 10.1159/000486920

## References

1. Montgomery P.O. Jr., Cook J.E., Reynolds R.C., Paul J.S., Hayflick L., Stock D., Schulz W., Kimsey S., Thirolf R.G., Rogers T., Campbell D. The response of single human cells to zero gravity. *In Vitro.* 1978; 14(2): 165-173. DOI: 10.1007/BF02618218.
2. Tairbekov M.G., Parfyonov G.P., Shepelev E.Y. Experimental and theoretical analysis of the influence of gravity at the cellular level: a review. *Adv. Space Res.* 1983; 3(9): 153-158. DOI: 10.1016/0273-1177(83)90052-2
3. Buravkova L.B. [Problems of the gravitational physiology of the cell]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina [Aerospace and Environmental Medicine]*. 2008; 42 (6): 10-18. (in Russian)
4. Van Loon J.J.W. *The gravity environment in Space experiments*. In: Biology in Space and Life on Earth: Effects of Spaceflight on Biological Systems / Ed.: Brinckmann E. Wiley-VCH, 2007: 17-32.
5. Hammond T.G., Hammond J.M. Optimized suspension culture: the rotating-wall vessel. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2001; 281(1): 12-25. DOI: 10.1152/ajprenal.2001.281.1.F12
6. Buravkova L., Romanov Y., Rykova M., Grigorieva O., Merzlikina N. Cell-to-cell interactions in changed gravity: Ground-based and flight experiments. *Acta Astronaut.* 2005; 57: 67-74. 57(2-8): 67-74. DOI: 10.1016/j.actaastro.2005.03.012
7. Aleshcheva G., Bauer J., Hemmersbach R., Slumstrup L., Wehland M., Infanger M., Grimm D. Scaffold-free Tissue Formation Under Real and Simulated Microgravity Conditions. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2016; 119(3): 26-33. DOI: 10.1111/bcpt.12561
8. Maier J.A.M., Cialdai F., Monici M., Morbidelli L. The Impact of Microgravity and Hypergravity on Endothelial Cells. *BioMed Res. Int.* 2015; 2015:434803. DOI: 10.1155/2015/434803
9. Schoenberger J., Bauer J., Moosbauer J., Eilles C., Grimm D. Innovative strategies in in vivo apoptosis imaging. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15(2): 187-194. DOI: 10.2174/092986708783330647
10. Pavlakou P., Dounousi E., Roumeliotis S. Oxidative Stress and the Kidney in the Space Environment. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(10): 3176. DOI: 10.3390/ijms19103176
11. Riwaldt S., Corydon T.J., Pantalone D., Sahana J., Wise P., Wehland M., Krüger M., Melnik D., Kopp S., Infanger M., Grimm D. Role of Apoptosis in Wound Healing and Apoptosis Alterations in Microgravity. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021; 9: 679650. DOI: 10.3389/fbioe.2021.679650
12. Dang B., Yang Y., Zhang E., Li W., Mi X., Meng Y., Yan S., Wang Z., Wei W., Shao C. Simulated microgravity increases heavy ion radiation-induced apoptosis in human B lymphoblasts. *Life Sci.* 2014; 97(2): 123-128. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.12.008
13. Becker J.L., Souza G.R. Using space-based investigations to inform cancer research on Earth. *Nat. Rev. Cancer.* 2013; 13(5): 315-327. DOI: 10.1038/nrc3507
14. Borst A.G., van Loon Jack J.W.A. Technology and Developments for the Random Positioning Machine RPM. *Microgravity Sci. Technol.* 2009; 21: 287-292. DOI: 10.1007/s12217-008-9043-2
15. Bizzarri M., Giuliani A. *Representing cancer cell trajectories in a phase-space diagram: switching cellular states by biological phase transitions*. In Applied Statistics for Network Biology: Methods in Systems Biology / Eds. Dehmer M., Emmert-Streib F., Graber A., Salvador A. Weinheim: Wiley, 2011: 377-403.
16. Lewis M.L., Reynolds J.L., Cubano L.A., Hatton J.P., Lawless B.D., Piepmeier, E.H. Spaceflight alters microtubules and increases apoptosis in human lymphocytes (Jurkat). *Faseb J.* 1998; 12: 1007-1018. DOI: 10.1096/fasebj.12.11.1007
17. Pietsch J., Bauer J., Egli M., Infanger M., Wise P., Ulbrich C., Grimm, D. The effects of weightlessness on the human organism and mammalian cells. *Curr. Mol. Med.* 2011; 11(5): 350-364. DOI: 10.2174/156652411795976600



18. Huijser R.H. Desktop RPM: new small size microgravity simulator for the bioscience laboratory. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/228695974\\_Desktop\\_RPM\\_New\\_Small\\_Size\\_Microgravity\\_Simulator\\_for\\_the\\_Bioscience\\_Laboratory](https://www.researchgate.net/publication/228695974_Desktop_RPM_New_Small_Size_Microgravity_Simulator_for_the_Bioscience_Laboratory) Retrieved: 15.06.2021
19. Russomano T., Dario F. G., Gessinger R., Piedade L., A.; Porto F., Gurgel J., Giungio J., Marlise A., Beck J.C.P. Improvement and validation of a motion sickness simulator. *Rev. Bras. Eng. Bioméd.* 2005; 21(2-3): 97-103.
20. Herranz R., Larkin O. J., Dijkstra C.E., Hill R.J., Anthony P., Davey M.R., Eaves L., van Loon J. J.W.A., Medina F.J., Marco R. Microgravity simulation by diamagnetic levitation: effects of a strong gradient magnetic field on the transcriptional profile of *Drosophila melanogaster*. *BMC Genomics.* 2012; 13(52): DOI:10.1186/1471-2164-13-52
21. Constanza E.M., Patricio C., Smithand V.A., Palma A. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Front. Physiol.* 2015; 6: 290. DOI: 10.3389/fphys.2015.00290
22. Krüger M., Pietsch J., Bauer J., Kopp S., Carvalho D.T.O., Baatout S., Moreels M., Melnik D., Wehland M., Egli M. Growth of endothelial cells in space and in simulated microgravity—a comparison on the secretory level. *Cell Physiol.* 2019; 52(5): 1039-1060 DOI:10.33594/0000000071
23. *Generation and Applications of Extra-Terrestrial Environments on Earth* / Eds.: Beysens D.A., van Loon J.J.W.A. Aalborg, Denmark: River Publishers, 2015. 318 p. Available at: [https://www.riverpublishers.com/pdf/ebook/RP\\_E978-87-93237-54-4.pdf](https://www.riverpublishers.com/pdf/ebook/RP_E978-87-93237-54-4.pdf) Retrieved: 15.06.2021
24. Lewis M.L. The cytoskeleton in space flown cells: an overview. *Gravit. Space Biol. Bul.* 2004; 17(2): 1-11.
25. Vorselen D., Roos W.H., Mac Kintosh F.C., Wuite G.J.L., van Loon J.J.W.A. The role of the cytoskeleton in sensing changes in gravity by nonspecialized cells. *FASEB J.* 2014; 28(2): 536-547. DOI: 10.1096/fj.13-236356
26. Morgan M.R., Humphries M.J., Bass M.D. Synergistic control of cell adhesion by integrins and syndecans. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007; 8(12): 957-969. DOI: 10.1038/nrm2289
27. Albelda S.M., Buck C.A. Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB J.* 1990; 4: 2868-2880.
28. Geiger B., Bershadsky A., Pankov R., Yamada K.M. Transmembrane extracellular matrix-cytoskeleton crosstalk. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2(11): 793-805. DOI: 10.1038/35099066
29. Zaidel-Bar R. Cadherin adhesome at a glance. *J. Cell Sci.* 2013; 126(Pt2): 373-378. DOI: 10.1242/jcs.111559
30. Horton E.R., Humphries J.D., James J., Jones M.C., Askari J.A., Humphries M.J. The integrin adhesome network at a glance. *J. Cell Sci.* 2016; 129(22): 4159-4163. DOI: 10.1242/jcs.192054
31. Nassef M.Z., Kopp S., Wehland M., Melnik D., Sahana J., Krüger M., Corydon T.J., Oltmann H., Schmitz B., Schütte A. Real microgravity influences the cytoskeleton and focal adhesions in human breast cancer cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(13): 3156 DOI: 10.3390/ijms20133156
32. Shi S., Li Q., Cao Q., Diao Y., Zhang Y., Yue L., Wei L. EMT transcription factors are involved in the altered cell adhesion under simulated microgravity effect or overloading by regulation of e-cadherin. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1349. DOI: 10.3390/ijms21041349
33. Buravkova L.B., Grigorjeva O.V., Konstantinova N.A., Gershovich Yu.G., Gershovich P.M. [Intercellular interactions in microgravity: *in vitro* experiments]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina [Aerospace and Environmental Medicine]*. 2013; 47 (1): 68-72. (in Russian)
34. Thiel C.S., Tauber S., Lauber B., Polzer J., Seebacher C., Uhl R., Neelam S., Zhang Y., Levine H., Ullrich O. Rapid Morphological and Cytoskeletal Response to Microgravity in Human Primary Macrophages. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(10): 2402. DOI: 10.3390/ijms20102402
35. Bauer T.J., Gombocz E., Wehland M., Bauer J., Infanger M., Grimm D. Insight in adhesion protein sialylation and microgravity dependent cell adhesion. An omics network approach. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(5): 1749. DOI: 10.3390/ijms21051749
36. Freed L.E., Langer R., Martin I., Pellis N. R., Novakovic V.G. Tissue engineering of cartilage in space. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1997; 94(25): 13885-13890. DOI: 10.1073/pnas.94.25.13885
37. Klein-Nulend J., Bacabac R. G., Veldhuijzen J. P., Van Loon J.W.A. Microgravity and bone cell mechanosensitivity. *Adv. Space Res.* 2003; 32(8): 1551-1559. DOI: 10.1016/S0273-1177(03)90395-4
38. Paulsen K., Tauber S., Dumrese C., Bradacs G., Simmet D.M., Gözl N., Hauschild S., Raig C., Engeli S., Gutewort A., Hürlimann E., Biskup J., Unverdorben F., Rieder G., Hofmänner D., Mutschler L., Krammer S., Buttron I., Philpot C., Hüge A., Lier H., Barz I., Engelmann F., Layer L.E., Thiel C.S., Ullrich O. Regulation of ICAM-1 in Cells of the Monocyte/Macrophage System in Microgravity. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 538786. DOI: 10.1155/2015/538786
39. Okumura S., Tsunematsu T., Bai Y., Jiao Q., Ono S., Suzuki S., Kurotani R., Sato M., Minamisawa S., Umemura S., Ishikawa Y. Type 5 adenylyl cyclase plays a major role in stabilizing heart rate in response to microgravity induced by parabolic flight. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2008; 105(1): 173-179. DOI: 10.1152/jappphysiol.01166.2007
40. Riwaldt S., Monici M., Graver P.A., Birk J. U., Evert K., Pantalone D., Utpatel K., Evert M., Wehland M., Krüger M. Preparation of A Spaceflight: Apoptosis Search in Sutured Wound Healing Models. *Int. J. Med. Sci.* 2017; 18(12): 2604. DOI: 10.3390/ijms18122604
41. Brian C., Raymond S., Heather Q., Duane P., Clarence S. Monocyte Phenotype and Cytokine Production Profiles Are Dysregulated by Short-Duration Spaceflight. *Aviat. Space Environ. Med.* 2011; 82(9): 857-862. DOI: 10.3357/asem.3047.2011
42. Susan J., Crawford-Young. Effects of microgravity on cell cytoskeleton and embryogenesis. *Int. J. Dev. Biol.* 2006; 50: 183-191. DOI: 10.1387/ijdb.052077sc
43. Romswinkel A., Infanger M., Dietz C., Strube F., Kraus A. The role of C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) in cell adherence and spheroid formation of human Ewing's sarcoma cells under simulated microgravity. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(23): 6073. DOI: 10.3390/ijms20236073
44. Vassy J., Portet S., Beil M., Millot G., Fauvel-Lafève F., Karniguan A., Gasset G., Irinopoulou T., Calvo F., Rigaut J.P., Schoevaert D. The effect of weightlessness on cytoskeleton architecture and proliferation of human breast cancer cell line MCF-7. *FASEB J.* 2001; 15: 1104-1106. DOI: 10.1096/fj.00-05277je
45. Guignandon A., Akhouayri O., Usson Y., Rattner A., Laroche N., Lafage-Proust M.-H., Alexandre C., Vico L. Focal Contact Clustering in Osteoblastic Cells under Mechanical Stresses: Microgravity and Cyclic Deformation. *Cell Commun. Adhes.* 2003; 10(2): 69-83 DOI: 10.1080/cac.10.2.69.83
46. Sokolovskaya A., Korneeva E., Zaichenko D., Virus E., Kolesov D., Moskovtsev A., Kubatiev A. Changes in the surface expression of intercellular adhesion molecule 3, the induction of apoptosis, and the inhibition of cell-cycle progression of human multidrug-resistant Jurkat/A4 cells exposed to a random positioning machine. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(3): 855. DOI: 10.3390/ijms21030855
47. Jamison L., Nourse M., Pathak M. How cells channel their stress: Interplay between Piezo1 and the cytoskeleton. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2017; 71: 3-12. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.06.018
48. Sterck J.G.H., Klein-Nulend J., Lips P., Burger E.H. Response of normal and osteoporotic human bone cells to mechanical stress *in vitro*. *Am. J. Physiol.* 1998; 1113-1120 DOI: 10.1152/ajpendo.274.6.E1113
49. Henrotin Y., Kurz B., Aigner T. Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? *Osteoarthritis Cartilage.* 2005; 13(8): 643-654. DOI: 10.1016/j.joca.2005.04.002
50. Riwaldt S., Monici M., Graver P.A., Birk J.U., Evert K., Pantalone D., Utpatel K., Evert M., Wehland M., Krüger M. Preparation of A Spaceflight: Apoptosis Search in Sutured Wound Healing Models. *Int. J. Med. Sci.* 2017; 18(12): 2604. DOI: 10.3390/ijms18122604
51. Bradbury P., Wu H., Choi J.U., Rowan A.E., Zhang H., Poole K., Lauko J., Chou J. Modeling the Impact of Microgravity at the Cellular Level: Implications for Human Disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 96. DOI: 10.3389/fcell.2020.00096.
52. Dietz C., Infanger M., Romswinkel A., Strube F., Kraus A. Apoptosis induction and alteration of cell adherence in human lung cancer cells under simulated microgravity. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(14): 3601. DOI: 10.3390/ijms20143601
53. Risin D., Pellis N.R. Modeled Microgravity Inhibits Apoptosis in Peripheral Blood Lymphocytes. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2001; 37(2): 66-72. DOI: 10.1290/1071-2690(2001)037<0066:MMIAIP>2.0.CO;2
54. Rucci N., Migliaccio S., Zani B.M., Taranta A., Teti A. Characterization of the osteoblast-like cell phenotype under microgravity conditions in the NASA-approved rotating wall vessel bioreactor (RWV). *J. Cell. Biochem.* 2002; 85: 167-179. DOI: 10.1002/jcb.10120

- 
55. Dang B., Yang Y., Zhang E., Li W., Mi X., Meng Y., Yan S., Wang Z., Wei W., Shao C. Simulated microgravity increases heavy ion radiation-induced apoptosis in human B lymphoblasts. *Life Sci.* 2014; 97(2): 123-128. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.12.008
56. Versari S., Villa A., Bradamante S., Maier J.A.M. Alterations of the actin cytoskeleton and increased nitric oxide synthesis are common features in human primary endothelial cell response to changes in gravity. *Biochem. Biophys.* 2007; 1773(11): 1645-1652. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2007.05.014
57. Cotrupi S., Ranzani D., Maier J.A.M. Impact of modeled microgravity on microvascular endothelial cells. *Biochem. Biophys.* 2005; 1746(2): 163-168. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2005.10.002
58. Dittrich A., Grimm D., Sahana J., Bauer J., Krüger M., Infanger M., Magnusson N.E. Key Proteins Involved in Spheroid Formation and Angiogenesis in Endothelial Cells after Long-Term Exposure to Simulated Microgravity. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018; 45(2): 429-445. DOI: 10.1159/000486920

#### **Сведения об авторах:**

*Сергеева Екатерина Андреевна* — младший научный сотрудник лаборатории регуляции агрегатного состояния крови Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

*Соколовская Алиса Анатольевна* — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции агрегатного состояния крови Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-0112-2734>

*Кубатиев Аслан Амирханович* — доктор медицинских наук, академик РАН, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; заведующий кафедрой общей патологии и патофизиологии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская Академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-8077-2905>