

УДК 616-092

## Особенности исследования функций тромбоцитов в условиях микрогравитации

Сергеева Е.А.<sup>1</sup>, Метёлкин А.А.<sup>1</sup>, Марченкова А.В.<sup>2</sup>, Проценко А.Н.<sup>3</sup>, Соколовская А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

125047, Москва, Миусская площадь, д. 9

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

*Известно, что микрогравитация вызывает геморрагические осложнения, уменьшая количество тромбоцитов и нарушая их функции. В условиях моделируемой микрогравитации выявлено ингибирование миграции, задержка прогрессирования клеточного цикла с последующей задержкой роста и нарушением паттернов дифференцировки гемопоэтических предшественников тромбоцитов, что может объяснять изменения в их количестве. В данном обзоре рассматриваются различные экспериментальные модели, которые применяются для моделирования микрогравитации, а также методы и результаты исследования функций тромбоцитов в условиях изменённой силы тяжести. Кроме того, представлены данные о том, что применение обогащённой тромбоцитами плазмы способствует усилению регенерации тканей и ускоряет заживление ран.*

**Ключевые слова:** моделируемая микрогравитация; космические биотехнологии; тромбоциты; клеточная физиология.

**Для цитирования:** Сергеева Е.А., Метелкин А.А., Марченкова А.В., Проценко А.Н., Соколовская А.А. Особенности исследования функций тромбоцитов в условиях микрогравитации. *Патогенез*. 2025; 23(1): 17–24

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2025.01.17-24

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

**Поступила.** 06.03.2025.

## Platelet function research under microgravity conditions

Sergeeva E.A.<sup>1</sup>, Metelkin A.A.<sup>1</sup>, Marchenkova A.V.<sup>2</sup>, Protsenko A.N.<sup>3</sup>, Sokolovskaya A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology

Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>2</sup> D.I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology

Miusskaya Ploshchad 9, Moscow 125047, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Ostrovitianova Str. 1, Moscow 117997, Russian Federation

*Microgravity is known to cause hemorrhagic complications by decreasing platelet counts and impairing their function. Inhibition of migration, delayed cell cycle progression, followed by growth retardation, and disruption of platelet hematopoietic progenitor differentiation patterns have been observed under simulated microgravity conditions, which may explain changes in platelet counts. This review examines various experimental models used to simulate microgravity, as well as methods and results of studying platelet functions under altered gravity conditions. In addition, data are presented showing that the use of platelet-rich plasma enhances tissue regeneration and accelerates wound healing.*

**Key words:** simulated microgravity; space biotechnology; platelets; cell physiology

**For citation:** Sergeeva E.A., Metelkin A.A., Marchenkova A.V., Protsenko A.N., Sokolovskaya A.A. [Platelet function research under microgravity conditions]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2025; 23(1): 17–24 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2025.01.17-24

**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:** 06.03.2025.

### Введение

Не вызывает сомнений, что тромбоциты играют фундаментальную роль в гемостазе. Однако, кроме этого, тромбоциты являются естественным источ-

ником факторов роста, а также выделяют множество других веществ, важных для поддержания здоровья, обеспечения регенерации и восстановления тканей, таких как фибронектин, витронектин, сфингозин-1-фосфат.

У взрослого человека в крови циркулирует примерно один триллион тромбоцитов. Эти дискообразные безъядерные клетки возникают в результате фрагментации цитоплазмы мегакариоцитов (МК), находящихся в костном мозге. После попадания в кровоток тромбоциты циркулируют примерно 10 дней, прежде чем выводятся ретикулоэндотелиальной системой селезёнки и печени [1]. В определенных условиях они подвергаются апоптозу по внутреннему пути [2] и активируют аутофагию, которая, что важно, модулирует их функцию [3].

Тромбоциты содержат митохондрии, ряд кодирующих и не кодирующих РНК, синтезируют некоторые белки и хранят значительное количество предварительно сформированных биоактивных молекул в равномерно распределённых секреторных гранулах, полученных из МК [4]. Помимо лизосом, содержащих множество гидролаз, наиболее распространёнными являются альфа-гранулы [5], которые составляют около 10% объёма тромбоцитов и в основном образуются из транс-сети Гольджи. Альфа-гранулы содержат сотни белков, таких как факторы свертывания крови, факторы роста (GFs), адгезивные молекулы, про- и антиангиогенные факторы, цитокины и хемокины [6]. После высвобождения эти белки усиливают аутокринные реакции тромбоцитов или нацеливаются на другие типы клеток через паракринные механизмы [7].

В условиях невесомости у астронавтов были зарегистрированы редкие случаи тромбообразования. Однако некоторые исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что микрогравитация влияет на количество и функцию тромбоцитов, увеличивая риск кровотечений и препятствуя заживлению ран.

**Целью данного обзора** является краткое описание исследований по изучению влияния микрогравитации на функции тромбоцитов.

## Образование и функции тромбоцитов

Тромбоциты поддерживают целостность сосудистой стенки посредством сложной двунаправленной связи с эндотелием. В костном мозге МК конститутивно секретируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и другие ангиогенные факторы, которые способствуют выживанию резидентных микрососудистых эндотелиальных клеток, локализованных в костях, путём усиления регуляции антиапоптотического белка Bcl2. И наоборот, эндотелиальные клетки костного мозга поддерживают пролиферацию и дифференцировку мегакариобластов, а также фрагментацию МК путем высвобождения специфических трофических цитокинов [8].

Размер МК составляет от 40 до 100 мкм в диаметре. Известно, что МК с повышенной плоидностью и, следовательно, с увеличенной цитоплазмой, продуцируют тромбоциты меньшего размера и менее плотные, тогда как клетки с более низкой плоидностью продуцируют меньшее количество более крупных, плотных и функционально активных тромбоцитов [9, 10].

Хотя общепризнано, что тромбоциты происходят из МК, механизмы, с помощью которых тромбоциты образуются и высвобождаются из этих клеток-предшественников, остаются спорными. Предыдущие исследования, пытавшиеся раскрыть механизмы биогенеза тромбоцитов, были затруднены из-за необходимости забора образцов костного мозга для получения МК, относительной редкостью обнаружения последних в костном мозге и отсутствием систем *in vitro*, которые смогли бы воспроизводить образование тромбоцитов [11]. На протяжении последних лет было предложено несколько моделей образования тромбоцитов. К ним относятся: (а) отпочковывание тромбоцитов, (б) цитоплазматическая фрагментация через инвагинированную мембранную систему, (в) образование протромбоцитов [11].

Тромбоциты производятся в несколько стадий.

1) Гемопоэтические стволовые клетки костного мозга дифференцируются в МК.

2) МК подвергаются эндомитозу и развивают ядра с содержанием ДНК от  $2n$  до  $128n$ .

3) По мере созревания МК у них развивается сильно инвагинированная мембрана по всей цитоплазме, которая является продолжением внешней плазматической мембраны. Эта мембрана служит резервуаром для образования протромбоцитов.

4) МК мигрируют в сосудистую нишу, где они удлиняют протромбоциты и высвобождают их в сосудистые синусоиды. Весь МК превращается в пре/протромбоциты, а его ядро фагоцитируется.

5) В кровотоке протромбоциты способны превращаться в претромбоциты и обратно.

В результате деления из протромбоцита-штанги образуются два тромбоцита.

Тромбоциты в кровотоке живут недолго: от 8 до 10 дней у людей, от 40 до 45 у мышей, после чего элиминируются ретикулоэндотелиальной системой. Время жизни этих клеток не определяется наличием или отсутствием ядра: к примеру, продолжительность жизни эритроцитов у людей составляет около 3 месяцев [12]. Тромбоциты не способны к митотическому делению, поскольку у них нет ни ядра, ни ДНК [13].

Тромбоциты также удивительно многофункциональны и участвуют во многих патофизиологических процессах, включая гемостаз и тромбоз, лизис тромба, сужение сосудов, воспаление, включая развитие атеросклероза, рост опухоли и её метастазирование [9, 10, 14].

При повреждении стенки сосуда тромбоциты подвергаются регулируемому набору функциональных реакций, включая адгезию, агрегацию, распространение, реакции высвобождения, образование прокоагулянтной поверхности, образование микрочастиц и ретракцию тромба. Все эти реакции тромбоцитов направлены на быстрое формирование гемостатической пробки, которая закупоривает место повреждения для предотвращения кровопотери [15].

Помимо своей фундаментальной роли в гемостазе, тромбоциты вносят важный вклад в другие процессы, направленные на поддержание гомеостаза. Действительно, тромбоциты являются естественным источником факторов роста, а также выделяют множество других веществ, таких как фибронектин, витронектин, сфингозин-1-фосфат, которые важны для регенерации и восстановления тканей [16].

### Апоптоз тромбоцитов

Все известные признаки апоптоза присущи ядро-содержащим клеткам. Однако МК и тромбоциты также подтверждены апоптозу. Развитие, созревание и выживание МК, как и многих других клеток крови, зависят от эффективного ограничения внутреннего пути апоптоза. В МК эту роль выполняют белки выживания Bcl-2, Mcl-1 и Bcl-xL [17].

Существуют исследования, свидетельствующие о том, что тромбоциты могут подвергаться апоптозу [18-21]. Тромбоциты экспрессируют несколько белков семейства Bcl-2 в ответ на различные стимулы, и проявляют признаки, характерные для клеточной смерти [22, 23].

Апоптоз и активацию тромбоцитов изучали на тромбоцитах человека, обработанных агентами, запускающими апоптоз по внутреннему митохондриальному пути (миметиком АВТ-737 и ионофором кальция А23187)

[23, 24]. Тромбоциты, обработанные АВТ-737, подвергаются ВАК/ВАХ-опосредованному повреждению митохондрий (высвобождение цитохрома С, потеря потенциала митохондрий и выработка АТФ), активации каспаз, конденсации цитоплазмы и появлению фосфатидилсерина (PS) [2, 25, 26].

Несмотря на их кардинально различный клеточный состав, размер и функцию, МК и тромбоциты зависят от сдерживания внутреннего (или митохондриального) пути апоптоза белками семейства Bcl-2, способствующими выживанию. Активация этого пути способствует удалению МК после отделения тромбоцитов и ограничивает продолжительность жизни последних [2].

МК обладают функциональными путями внутреннего апоптоза, опосредуемого ВАК/ВАХ, и FasL-индуцируемого внешнего апоптоза. Оба пути должны быть ограничены во время роста и развития МК, чтобы обеспечить выработку тромбоцитов. Апоптоз МК может быть запущен в ответ на патофизиологический стресс, вызванный, к примеру, химиотерапией или инфекцией. После попадания в кровоток продолжительность жизни тромбоцитов регулируется внутренним путем апоптоза. Bcl-xL является важным медиатором выживания тромбоцитов [2] (рис. 1). Недавно исследователи показали, что аутофагия также может происходить в тромбоцитах и важна для их образования и выполнения ими важнейших функций, таких как гемостаз и тромбоз [2].

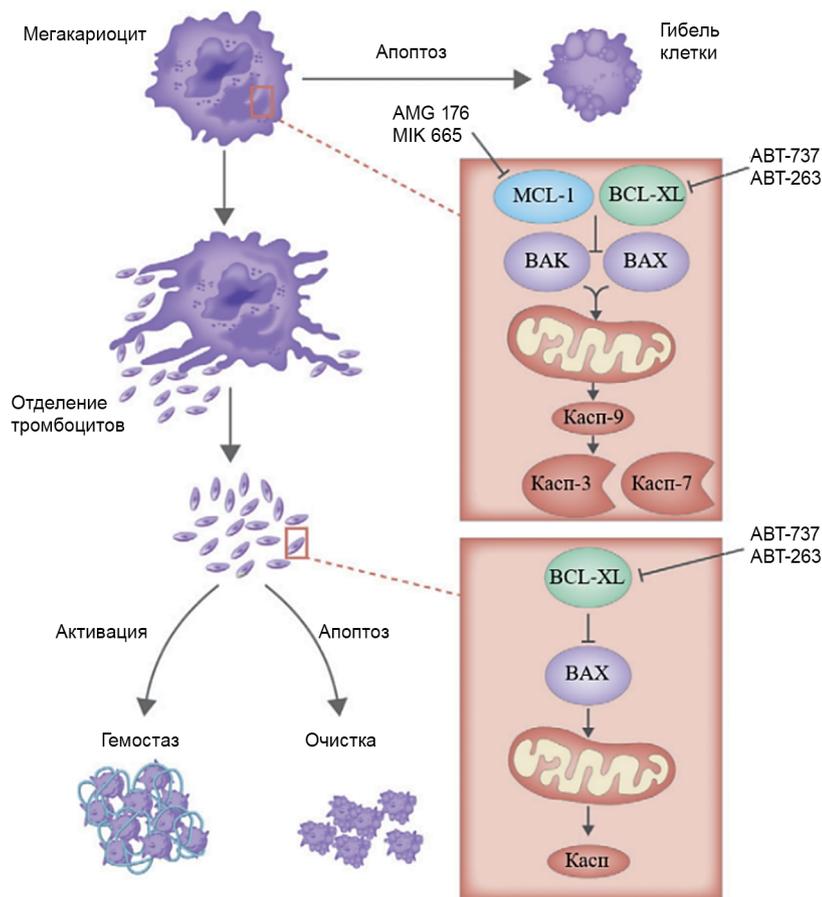


Рис. 1. Роль апоптоза в биологии мегакариоцитов и тромбоцитов (адаптировано из [17]).

## Влияние микрогравитации на тромбоциты

Функции иммунных клеток давно представляют большой интерес в контексте полётов человека в космос [27-29]. Результаты, полученные различными группами учёных, показали, что количество и реактивность лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов сильно подавляется в невесомости [30].

С тех пор, как был проведён самый первый космический эксперимент, в котором изучалось влияние изменённой гравитации на изолированные клетки иммунной системы человека [28], было также проведено множество исследований *in vitro*, которые подтвердили чувствительность клеток к изменению гравитации на различных экспериментальных платформах [31, 32]. Тем не менее в литературе присутствует ограниченное количество работ по исследованию влияния изменённой гравитации на тромбоциты. В одной из таких работ было зарегистрировано несколько случаев тромбоцитопении у космонавтов после космических полетов, хотя причина этого снижения остается неизвестной [33]. Несмотря на то, что у астронавтов были зарегистрированы редкие случаи тромбообразования, некоторые исследования *in vivo* и *in vitro* демонстрируют, что микрогравитация влияет на количество и функцию тромбоцитов, тем самым увеличивая риск кровотечений и замедляя заживление ран [7].

Исследования тромбоцитов в условиях микрогравитации проводились с использованием различных экспериментальных моделей и были отображены в последней работе Locatelli и соавт. (табл. 1) [7].

Сообщается, что в экспериментах *in vivo* параболический полет вызывал тромбоцитопению у мышей [34]. Исследование функций тромбоцитов в условиях параболического полета показало, что такая моделированная микрогравитация не препятствовала активации тромбоцитов. Действительно,  $Ca^{2+}$ -опосредованные кальмодулином

процессы и протеинкиназозависимые пути сохраняются. Более того, после параболического полёта не было обнаружено существенных различий в морфологии формы, паттернах фосфорилирования, или дегрануляции тромбоцитов. Ограничениями этого исследования являются низкий уровень микрогравитации, достигнутый при параболическом полёте (0,01g), и короткое время пребывания в условиях микрогравитации (5 или 10 мин совокупной микрогравитации), что может объяснить расхождение между этим и другими исследованиями, подчеркивающими дисфункцию тромбоцитов в условиях микрогравитации [35].

Пытаясь раскрыть патогенез геморрагических и тромботических заболеваний, связанных с изменением силы тяжести, группа ученых из Китая, используя в своих экспериментах биореактор, содержащий сосуды с вращающимися стенками (RWV), показала, что агрегация тромбоцитов, индуцированная ристоцетином или коллагеном, и адгезия тромбоцитов к фактору Виллебранда (VWF) были значительно снижены. И наоборот, эти функции тромбоцитов были повышены после воздействия гипергравитации на тромбоциты. Наконец, поверхностная экспрессия GPIIb/IIIa и его связь с цитоскелетом были значительно снижены в тромбоцитах, подвергшихся воздействию моделированной микрогравитации, и явно увеличены в тромбоцитах, подвергшихся воздействию гипергравитации. Эти данные указывают на то, что функции тромбоцитов подавляются в условиях микрогравитации и активируются в условиях гипергравитации, что указывает на новый механизм геморрагических и тромботических заболеваний, связанных с изменением силы тяжести. Этот механизм имеет важные последствия для профилактики и лечения заболеваний, связанных с изменением силы тяжести, а также предполагает, что особое внимание следует уделять действиям человека в условиях различной силы тяжести [33].

Позднее та же группа ученых сообщила, что функции тромбоцитов подавляются в условиях микрогра-

Таблица 1

Краткое изложение исследований тромбоцитов в условиях микрогравитации с использованием различных экспериментальных моделей (адаптировано из [7]).

Статья, год	Модель	Метод	Время воздействия
Auñón-Chancellor et al. (2020); Limper et al. (2021); Garrett-Bakelman et al. (2019)	Люди	Космический полет	От нескольких дней до месяцев
Brzhozovskiy et al. (2019); Venemans-Jellema et al. (2014)		Постельный режим	От дней до месяцев
Fuse et al. (2002)	Животные	Параболический полет	Секунды
Dai et al. (2009)		Нагрузка на задние конечности	От минут до дней
Davidson et al. (1999)		Космический полет	Дни
Cialdai et al. (2020)	Клетки	RWV	От минут до дней
Davis et al. (1996); Plett et al. (2001), (2004); Akiyama et al. (1999)		Космический полет	Дни
Schmitt et al. (1993)		Параболический полет	Секунды
Li et al. (2010)		RWV	От минут до дней

витации и активируются в условиях гипергравитации, что раскрывает патогенез геморрагических и тромботических заболеваний, связанных с изменением силы тяжести. Ученые использовали в своих экспериментах всё ту же систему RWV, в качестве модельных клеток были использованы тромбоциты, полученные от мышей и здоровых доноров. Данные, описанные в этом исследовании, демонстрируют, что ассоциация GPIIb/3 с филамином А и организация актинового цитоскелета регулируются силой тяжести. Внутриклеточные уровни  $Ca^{2+}$  повышались при гипергравитации, что усиливало индуцированную ристоцетином агрегацию тромбоцитов. Антитромбоцитарные агенты эффективно обращали вспять активацию тромбоцитов, вызванную гипергравитацией, и снижали смертность мышей, подвергшихся воздействию гипергравитации [36].

Микрогравитация вызывает геморрагические осложнения, уменьшая количество тромбоцитов и нарушая их функции. С другой стороны, микрогравитация вызывает застой крови в верхней части тела, дисфункцию эндотелия сосудов и изменения объёма и вязкости крови — события, которые могут способствовать увеличению случаев тромбообразования [7].

В недавнем исследовании сообщается о протеомном анализе образцов плазмы крови, полученных от космонавтов до и после полетов на МКС, а также от добровольцев до и после 21 дня сухой иммерсии. Исследование выявило девять распространённых белков, содержание которых в крови в значительной степени регулируется действием силы тяжести. Большинство этих белков, среди которых SERPIN1, SERPIN3, SERPINC1, SERPING1, A2M, участвуют в дегрануляции тромбоцитов, в основном высвобождаясь из альфа-гранул [37].

Некоторые исследователи сообщили, что воздействие микрогравитации изменяет морфологический фенотип, клеточную адгезию и экспрессию генов, и оказывает влияние на выживаемость клеток, которая в значительной степени зависит их типа, а также от продолжительности воздействия [33, 38].

Как ранее было показано в нашей работе, RPM-моделируемая микрогравитация подавляет пролиферацию, индуцирует апоптоз и изменяет морфологию и экспрессию маркеров клеточной поверхности мегакариоцитарной клеточной линии человека MEG-01 [39].

Несмотря на данные, свидетельствующие о том, что микрогравитация снижает количество и активность тромбоцитов, после воздействия микрогравитации наблюдались не только геморрагические, но и тромботические явления. Это совсем не удивительно, учитывая защитные эффекты, оказываемые тромбоцитами на эндотелий [8]. В 2019 году у астронавта, в течение 2 месяцев пребывавшего на борту МКС, во время ультразвукового исследования был выявлен обструктивный тромбоз внутренней яремной вены [40].

Увеличение случаев тромбообразования может быть объяснено несколькими факторами, среди которых застой крови в верхней части тела, дисфункция эндоте-

лия сосудов и изменения объёма и вязкости крови, которые регистрируются в условиях реальной микрогравитации. При входе в невесомость астронавты испытывают первоначальное увеличение центрального объёма крови, за которым следует сокращение внутрисосудистого объёма из-за уменьшения потребления жидкости и увеличения диуреза. Повышенные уровни фибриногена В и эритроцитов, зафиксированные у астронавтов после длительного космического полета, также могут играть определенную роль в образовании тромбов [41].

В исследовании NASA Twins анализ обогащения по функциональной принадлежности выявил гены, участвующие в агрегации тромбоцитов, и гены, участвующих в реакции на PDGF у астронавта, совершившего годичную миссию, по сравнению с его близнецом на Земле [42]. Эксперименты с постельным режимом в положении головой вниз зафиксировали повышенную агрегацию эритроцитов и снижение активации тромбоцитов [43]. Задержка способности к заживлению, вероятно, связанную со снижением плотности коллагеновых волокон, продемонстрирована на модели с использованием пиявок рода *Hirudo* в условиях RPM-моделируемой микрогравитации [44].

Известно, что заживление ран представляет собой сложный процесс, управляемый скоординированным действием множества типов клеток и миллионов различных молекул. В этом контексте тромбоцитопения, связанная с микрогравитацией, является критической проблемой при заживлении ран. Микрогравитация ухудшает адгезию тромбоцитов к повреждённой ткани, снижает эффективность образования тромбов, препятствует высвобождению факторов роста и ангиогенных факторов, тем самым замедляя активацию клеточной пролиферации и миграции [45].

Заживление ран может представлять собой одну из основных проблем на борту, и это повышает необходимость проведения исследований для определения адекватных контрмер. Большое количество данных демонстрирует улучшение восстановления тканей и заживления ран при применении обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) [46].

Обоснование использования PRP основано на том, что при дегрануляции тромбоциты высвобождают различные факторы роста, тем самым привлекая клетки, участвующие в процессе заживления [47]. Кроме того, PRP была предложена в качестве местного источника цитокинов и факторов роста для пациентов с симптоматическим остеоартритом в различных клинических исследованиях [48].

Все эти данные указывают на продолжающийся интерес к исследованиям функций тромбоцитов в условиях микрогравитации.

## Заключение

За 20 лет после полёта первого космического туриста всё больше людей совершают такие путешествия.

Луна может стать перевалочным пунктом для миссий в дальний космос. Именно космос может стать альтернативой для выживания человека. И тогда долгосрочное пребывание человека в космосе потребуют оптимизации действий при ранении. Именно PRP может представлять собой безопасный, относительно простой и эффективный инструмент для ускорения восстановления тканей в условиях невесомости. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы проверить, влияет ли длительное хранение PRP в космосе на стабильность и активность факторов роста и цитокинов и, следовательно, на её регенеративные свойства. Такие исследования, проводимые в условиях микрогравитации, расширят наши знания о биологических механизмах, лежащих в основе клеточной физиологии и патофизиологии человека.

### Авторский вклад

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование статьи – Сергеева Е.А.; обработка материала, проведение исследования, написание и подготовка иллюстративного материала – Сергеева Е.А.; обработка результатов – Сергеева Е.А., Метёлкин А.А.; сбор и описание материала – Сергеева Е.А., Метёлкин А.А., Марченкова А.В., Проценко А.Н.; общее руководство исследованием – Соколовская А.А. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

### Список литературы

- Dowling M.R., Josefsson E.C., Henley K.J., Hodgkin P.D., Kile B.T. Platelet senescence is regulated by an internal timer, not damage inflicted by hits. *Blood*. 2010; 116(10): 1776–1778. DOI: 10.1182/blood-2009-12-259663
- McArthur K., Chappaz S., Kile B.T. Apoptosis in megakaryocytes and platelets: the life and death of a lineage. *Blood*. 2018; 131(6): 605–610. DOI: 10.1182/blood-2017-11-742684
- Banerjee M., Huang Y., Ouseph M.M., Joshi S., Pokrovskaya I., Storrie B., Zhang J., Whiteheart S.W., Wang Q.J. Autophagy in Platelets. *Methods Mol. Biol.* 2019; 1880: 511–528. DOI: 10.1007/978-1-4939-8873-0\_32
- Gianazza E., Brioschi M., Baetta R., Mallia A., Banfi C., Tremoli E. Platelets in Healthy and Disease States: From Biomarkers Discovery to Drug Targets Identification by Proteomics. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(12): 4541. DOI: 10.3390/ijms21124541
- Blair P., Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.* 2009; 23(4): 177–189. DOI: 10.1016/j.blre.2009.04.001
- Chen W., OuYang B., Chou J.J. Chen et al. reply. *Nature*. 2018; 562(7727): E19–E20. DOI: 10.1038/s41586-018-0562-8
- Locatelli L., Colciago A., Castiglioni S., Maier J.A. Platelets in Wound Healing: What Happens in Space? *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021; 9: 716184. DOI: 10.3389/fbioe.2021.716184
- Nachman R.L., Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(12): 1261–1270. DOI: 10.1056/NEJMra0800887
- Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. *Br. J. Haematol.* 2006; 134(5): 453–466. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06215.x
- Machlus K.R., Italiano J.E. Jr. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J. Cell Biol.* 2013; 201(6): 785–796. DOI: 10.1083/jcb.201304054
- Machlus K.R., Italiano J.E. Jr. *Megakaryocyte Development and Platelet Formation* / in: Platelets (Third Edition). 2019: 25–46. DOI: 10.1016/B978-0-12-813456-6.00002-3
- Leeksa C.H., Cohen J.A. Determination of the life of human blood platelets using labelled diisopropylfluorophosphate. *Nature*. 1955; 175(4456): 552–553. DOI: 10.1038/175552b0
- Italiano J.E.R., Hartwig J.H. *Megakaryocytes development and platelet formation* / In: Platelets (Third Edition). 2013: 27–49. DOI: 10.1016/B978-0-12-387837-3.00002-X
- Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Rev.* 2005; 19(2): 111–123. DOI: 10.1016/j.blre.2004.05.002
- Michelson A.D. *Platelets*. Amsterdam: Academic Press, 2002. 956 p.
- Heijnen H.F., Schiel A.E., Fijnheer R., Geuze H.J., Sixma J.J. Activated platelets release two types of membrane vesicles: microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular bodies and alpha-granules. *Blood*. 1999; 94(11): 3791–3799.
- McArthur I.W., Silva de Miranda G., Seiterd M., Chapin K.J. Global patterns of sexual dimorphism in *Amblypygi*. *Zoologischer Anzeiger*. 2018; 273: 56–64. DOI: 10.1016/J.JCZ.2018.02.005
- Vanags D.M., Orrenius S., Aguilar-Santelises M. Alterations in Bcl-2/Bax protein levels in platelets form part of an ionomycin-induced process that resembles apoptosis. *Br. J. Haematol.* 1997; 99(4): 824–831. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.4813284.x
- Brown D., Hetzel R., Scarrow J.H. Tracking arc-continent collision subduction zone processes from high-pressure rocks in the Southern Urals. *J. Geol. Soc.* 2000; 157(5): 901–904. DOI: 10.1144/jgs.157.5.901
- Pereira T. G., Oliva-Teles A., Preliminary evaluation of pea seed meal in diets for gilthead sea bream (*Sparus aurata*) juveniles. *Aquacult. Res.* 2002; 33(14): 1183–1189. DOI: 10.1046/j.1365-2109.2002.00782.x
- Rand J.S., Fleeman L.M., Farrow H.A., Appleton D.J., Lederer R. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *J. Nutr.* 2004; 134(8 Suppl): 2072S–2080S. DOI: 10.1093/jn/134.8.2072s
- Kile B.T. The role of the intrinsic apoptosis pathway in platelet life and death. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 Suppl 1: 214–217. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03366.x
- Leytin V. Apoptosis in the anucleate platelet. *Blood Rev.* 2012; 26(2): 51–63. DOI: 10.1016/j.blre.2011.10.002
- Sokolovskaya A.A., Popov M.A., Sergeeva E.A., Metelkin A.A., Zybin D.I., Shumakov D.V., Kubatiev A.A. Investigation of Platelet Apoptosis in Patients after Surgical Myocardial Revascularization. *Biomedicines*. 2023; 11(2): 251. DOI: 10.3390/biomedicines11020251
- Zhang H., Nimmer P.M., Tahir S.K., Chen J., Fryer R.M., Hahn K.R., Iciek L.A., Morgan S.J., Nasarre M.C., Nelson R., Preusser L.C., Reinhart G.A., Smith M.L., Rosenberg S.H., Elmore S.W. Tse C. Bcl-2 family proteins are essential for platelet survival. *Cell Death Differ.* 2007; 14(5): 943–951. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402081
- Mason K.D., Carpinelli M.R., Fletcher J.I., Collinge J.E., Hilton A.A., Ellis S., Kelly P.N., Ekert P.G., Metcalf D., Roberts A.W., Huang D.C., Kile B.T. Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. *Cell*. 2007; 128(6): 1173–1186. DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.037
- Рыкова М.П. Иммунная система у российских космонавтов после орбитальных полетов. *Физиология человека*. 2013; 39(5): 126–136. DOI: 10.7868/S0131164613050135
- Cogoli A., Tschopp A., Fuchs-Bislin P. Cell sensitivity to gravity. *Science*. 1984; 225(4658): 228–230. DOI: 10.1126/science.6729481
- ElGindi M., Sapudom J., Ibrahim I.H., Al-Sayegh M., Chen W., Garcia-Sabaté A., Teo J.C.M. May the Force Be with You (Or Not): The Immune System under Microgravity. *Cells*. 2021; 10(8): 1941. DOI: 10.3390/cells10081941
- Ullrich O., Huber K., Lang K. Signal transduction in cells of the immune system in microgravity. *Cell. Commun. Signal.* 2008; 6: 9. DOI: 10.1186/1478-811X-6-9
- Choukèr A., Ullrich O. *The Immune System in Space: Are we prepared?* Springer, 2016. 144 p.
- 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
- Dai K., Wang Y., Yan R., Shi Q., Wang Z., Yuan Y., Cheng H., Li S., Fan Y., Zhuang F. Effects of microgravity and hypergravity on platelet functions. *Thromb. Haemost.* 2009; 101(5): 902–910.
- Fuse A., Aoki Y., Sato T., Sunohara M., Takeoka H. Decreased platelet level in peripheral blood of mice by microgravity. *Biol. Sci. Space*. 2002; 16(3): 159–160.
- Schmitt D.A., Ohlmann P., Gachet C., Cazenave J.P. Platelet shape change and protein phosphorylation induced by ADP and thrombin are not sensitive to short periods of microgravity. *J. Cell. Sci.* 1993; 104(3): 805–810. DOI: 10.1242/jcs.104.3.805

36. Li S., Shi Q., Liu G., Zhang W., Wang Z., Wang Y., Dai K. Mechanism of platelet functional changes and effects of anti-platelet agents on in vivo hemostasis under different gravity conditions. *J. Appl Physiol.* (1985). 2010; 108(5): 1241–1249. DOI: 10.1152/japplphysiol.01209.2009.
37. Brzhozovskiy A.G., Kononikhin A.S., Pastushkova L.C., Kashirina D.N., Indeykina M.I., Popov I.A., Custaud M.A., Larina I.M., Nikolaev E.N. The Effects of Spaceflight Factors on the Human Plasma Proteome, Including Both Real Space Missions and Ground-Based Experiments. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(13): 3194. DOI: 10.3390/ijms2013194
38. Saxena R., Pan G., McDonald J.M. Osteoblast and osteoclast differentiation in modeled microgravity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1116: 494–498. DOI: 10.1196/annals.1402.033
39. 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
40. Auñón-Chancellor S.M., Pattarini J.M., Moll S., Sargsyan A. Venous Thrombosis during Spaceflight. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(1): 89–90. DOI: 10.1056/NEJMc1905875
41. Limper U., Tank J., Ahnert T., Maegele M., Grottko O., Hein M., Jordan J. The thrombotic risk of spaceflight: has a serious problem been overlooked for more than half of a century? *Eur. Heart J.* 2021; 42(1): 97–100. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa359
42. Garrett-Bakelman F.E., Darshi M., Green S.J., Gur R.C., Lin L., Macias B.R., McKenna M.J., Meydan C., Mishra T., Nasrini J., Piening B.D., Rizzardì L.F., Sharma K., Siamwala J.H., Taylor L., Vitaterna M.H., Afkarian M., Afshinnkoo E., Ahadi S., Ambati A., Arya M., Bezdán D., Callahan C.M., Chen S., Choi A.M.K., Chlipala G.E., Contrepois K., Covington M., Crucian B.E., De Vivo I., Dinges D.F., Ebert D.J., Feinberg J.I., Gandara J.A., George K.A., Goutsias J., Grills G.S., Hargens A.R., Heer M., Hillary R.P., Hoofnagle A.N., Hook V.Y.H., Jenkinson G., Jiang P., Keshavarzian A., Laurie S.S., Lee-McMullen B., Lumpkins S.B., MacKay M., Maienschein-Cline M.G., Melnick A.M., Moore T.M., Nakahira K., Patel H.H., Pietrzyk R., Rao V., Saito R., Salins D.N., Schilling J.M., Sears D.D., Sheridan C.K., Stenger M.B., Tryggvadottir R., Urban A.E., Vaisar T., Van Espen B., Zhang J., Ziegler M.G., Zwart .SR., Charles J.B., Kundrot C.E., Scott G.B.I., Bailey S.M., Basner M., Feinberg A.P., Lee .S.M.C., Mason C.E., Mignot E., Rana B.K., Smith S.M., Snyder M.P., Turek F.W. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science.* 2019; 364(6436): eaau8650. DOI: 10.1126/science.aau8650
43. Venemans-Jellema A., Schreijer A.J., Le Cessie S., Emmerich J., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C. No effect of isolated long-term supine immobilization or profound prolonged hypoxia on blood coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12(6): 902–909. DOI: 10.1111/jth.12564
44. Cialdai F., Colciago A., Pantalone D., Rizzo A.M., Zava S., Morbidelli L., Celotti F., Bani D., Monici M. Effect of Unloading Condition on the Healing Process and Effectiveness of Platelet Rich Plasma as a Countermeasure: Study on In Vivo and In Vitro Wound Healing Models. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(2): 407. DOI: 10.3390/ijms21020407
45. Farahani R.M., DiPietro L.A. Microgravity and the implications for wound healing. *Int. Wound J.* 2008; 5(4): 552–561. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2008.00438.x
46. Arora G., Arora S. Platelet-rich plasma-Where do we stand today? A critical narrative review and analysis. *Dermatol. Ther.* 2021; 34(1): e14343. DOI: 10.1111/dth.14343
47. Mijiritsky E., Assaf H.P., Peleg O., Shacham M., Cerroni L., Mangani L. Use of PRP, PRF and CGF in Periodontal Regeneration and Facial Rejuvenation-A Narrative Review. *Biology (Basel).* 2021; 10(4): 317. DOI: 10.3390/biology10040317
48. Andia I., Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013; 9(12): 721–730. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.141
2. McArthur K., Chappaz S., Kile B.T. Apoptosis in megakaryocytes and platelets: the life and death of a lineage. *Blood.* 2018; 131(6): 605–610. DOI: 10.1182/blood-2017-11-742684
3. Banerjee M., Huang Y., Ouseph M.M., Joshi S., Pokrovskaya I., Storrìe B., Zhang J., Whiteheart S.W., Wang Q.J. Autophagy in Platelets. *Methods Mol. Biol.* 2019; 1880: 511–528. DOI: 10.1007/978-1-4939-8873-0\_32
4. Gianazza E., Brioschi M., Baetta R., Mallia A., Banfi C., Tremoli E. Platelets in Healthy and Disease States: From Biomarkers Discovery to Drug Targets Identification by Proteomics. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(12): 4541. DOI: 10.3390/ijms21124541
5. Blair P., Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlations. *Blood Rev.* 2009; 23(4): 177–189. DOI: 10.1016/j.blre.2009.04.001
6. Chen W., OuYang B., Chou J.J. Chen et al. reply. *Nature.* 2018; 562(7727): E19–E20. DOI: 10.1038/s41586-018-0562-8
7. Locatelli L., Colciago A., Castiglioni S., Maier J.A. Platelets in Wound Healing: What Happens in Space? *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021; 9: 716184. DOI: 10.3389/fbioe.2021.716184
8. Nachman R.L., Rafii S. Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(12): 1261–1270. DOI: 10.1056/NEJMr0800887
9. Deutsch VR, Tomer A. Megakaryocyte development and platelet production. *Br. J. Haematol.* 2006; 134(5): 453–466. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06215.x
10. Machlus K.R., Italiano J.E. Jr. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J. Cell Biol.* 2013; 201(6): 785–796. DOI: 10.1083/jcb.201304054
11. Machlus K.R., Italiano J.E. Jr. *Megakaryocyte Development and Platelet Formation / in: Platelets Fourth Edition.* 2019: 25–46. DOI: 10.1016/B978-0-12-813456-6.00002-3
12. Leeksa C.H., Cohen J.A. Determination of the life of human blood platelets using labelled diisopropylfluorophosphate. *Nature.* 1955; 175(4456): 552–553. DOI: 10.1038/175552b0
13. Italiano J.E.R., Hartwig J.H. *Megakaryocytes development and platelet formation / In: Platelets (Third Edition).* 2013: 27–49. DOI: 10.1016/B978-0-12-387837-3.00002-X
14. Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Rev.* 2005; 19(2): 111–123. DOI: 10.1016/j.blre.2004.05.002
15. Michelson A.D. *Platelets.* Amsterdam: Academic Press, 2002. 956 p.
16. Heijnen H.F., Schiel A.E., Fijnheer R., Geuze H.J., Sixma J.J. Activated platelets release two types of membrane vesicles: microvesicles by surface shedding and exosomes derived from exocytosis of multivesicular bodies and alpha-granules. *Blood.* 1999; 94(11): 3791–3799.
17. McArthur I.W., Silva de Miranda G., Seiterd M., Chapin K.J. Global patterns of sexual dimorphism in *Amblypygi*. *Zoologischer Anzeiger.* 2018; 273: 56–64. DOI: 10.1016/j.JCZ.2018.02.005
18. Vanags D.M., Orrenius S., Aguilar-Santelises M. Alterations in Bcl-2/Bax protein levels in platelets form part of an ionomycin-induced process that resembles apoptosis. *Br. J. Haematol.* 1997; 99(4): 824–831. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.4813284.x
19. Brown D., Hetzel R., Scarrow J.H. Tracking arc-continent collision subduction zone processes from high-pressure rocks in the Southern Urals. *J. Geol. Soc.* 2000; 157(5): 901–904. DOI: 10.1144/jgs.157.5.901
20. Pereira T. G., Oliva-Teles A., Preliminary evaluation of pea seed meal in diets for gilthead sea bream (*Sparus aurata*) juveniles. *Aquacult. Res.* 2002; 33(14): 1183–1189. DOI: 10.1046/j.1365-2109.2002.00782.x
21. Rand J.S., Fleeman L.M., Farrow H.A., Appleton D.J., Lederer R. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *J. Nutr.* 2004; 134(8 Suppl): 2072S–2080S. DOI: 10.1093/jn/134.8.2072s
22. Kile B.T. The role of the intrinsic apoptosis pathway in platelet life and death. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 Suppl 1: 214–217. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03366.x
23. Leytin V. Apoptosis in the anucleate platelet. *Blood Rev.* 2012; 26(2): 51–63. DOI: 10.1016/j.blre.2011.10.002
24. Sokolovskaya A.A., Popov M.A., Sergeeva E.A., Metelkin A.A., Zybin D.I., Shumakov D.V., Kubatiev A.A. Investigation of Platelet Apoptosis in Patients after Surgical Myocardial Revascularization. *Biomedicines.* 2023; 11(2): 251. DOI: 10.3390/biomedicines11020251
25. Zhang H., Nimmer P.M., Tahir S.K., Chen J., Fryer R.M., Hahn K.R., Iciek L.A., Morgan S.J., Nasarre M.C., Nelson R., Preusser L.C., Reinhart G.A., Smith M.L., Rosenberg S.H., Elmore S.W. Tse C. Bcl-2 family proteins are essential for platelet survival. *Cell Death Differ.* 2007; 14(5): 943–951. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402081
26. Mason K.D., Carpinelli M.R., Fletcher J.I., Collinge J.E., Hilton A.A., Ellis S., Kelly P.N., Ekert P.G., Metcalf D., Roberts A.W., Huang

## References

1. Dowling M.R., Josefsson E.C., Henley K.J., Hodgkin P.D., Kile B.T. Platelet senescence is regulated by an internal timer, not damage inflicted by hits. *Blood.* 2010; 116(10): 1776–1778. DOI: 10.1182/blood-2009-12-259663

- D.C., Kile B.T. Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. *Cell*. 2007; 128(6): 1173–1186. DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.037
27. Rykova M.P. [Immune System in Russian Cosmonauts after Orbital Space Flights]. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*. 2013; 39(5): 126–136. DOI: 10.7868/S0131164613050135 (in Russian)
  28. Cogoli A., Tschopp A., Fuchs-Bislin P. Cell sensitivity to gravity. *Science*. 1984; 225(4658): 228–230. DOI: 10.1126/science.6729481
  29. ElGindi M., Sapudom J., Ibrahim I.H., Al-Sayegh M., Chen W., Garcia-Sabaté A., Teo J.C.M. May the Force Be with You (Or Not): The Immune System under Microgravity. *Cells*. 2021; 10(8): 1941. DOI: 10.3390/cells10081941
  30. Ullrich O., Huber K., Lang K. Signal transduction in cells of the immune system in microgravity. *Cell. Commun. Signal*. 2008; 6: 9. DOI: 10.1186/1478-811X-6-9
  31. Choukèr A., Ullrich O. *The Immune System in Space: Are we prepared?* Springer, 2016. 144 p.
  32. 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
  33. Dai K., Wang Y., Yan R., Shi Q., Wang Z., Yuan Y., Cheng H., Li S., Fan Y., Zhuang F. Effects of microgravity and hypergravity on platelet functions. *Thromb. Haemost.* 2009; 101(5): 902–910.
  34. Fuse A., Aoki Y., Sato T., Sunohara M., Takeoka H. Decreased platelet level in peripheral blood of mice by microgravity. *Biol. Sci. Space*. 2002; 16(3): 159–160.
  35. Schmitt D.A., Ohlmann P., Gachet C., Cazenave J.P. Platelet shape change and protein phosphorylation induced by ADP and thrombin are not sensitive to short periods of microgravity. *J. Cell. Sci.* 1993; 104(3): 805–810. DOI: 10.1242/jcs.104.3.805
  36. Li S., Shi Q., Liu G., Zhang W., Wang Z., Wang Y., Dai K. Mechanism of platelet functional changes and effects of anti-platelet agents on in vivo hemostasis under different gravity conditions. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2010; 108(5): 1241–1249. DOI: 10.1152/jappphysiol.01209.2009.
  37. Brzhozovskiy A.G., Kononikhin A.S., Pastushkova L.C., Kashirina D.N., Indeykina M.I., Popov I.A., Custaud M.A., Larina I.M., Nikolaev E.N. The Effects of Spaceflight Factors on the Human Plasma Proteome, Including Both Real Space Missions and Ground-Based Experiments. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(13): 3194. DOI: 10.3390/ijms20133194
  38. Saxena R., Pan G., McDonald J.M. Osteoblast and osteoclast differentiation in modeled microgravity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1116: 494–498. DOI: 10.1196/annals.1402.033
  39. 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
  40. Auñón-Chancellor S.M., Pattarini J.M., Moll S., Sargsyan A. Venous Thrombosis during Spaceflight. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(1): 89–90. DOI: 10.1056/NEJMc1905875
  41. Limper U., Tank J., Ahnert T., Maegele M., Grottko O., Hein M., Jordan J. The thrombotic risk of spaceflight: has a serious problem been overlooked for more than half of a century? *Eur. Heart J.* 2021; 42(1): 97–100. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa359
  42. Garrett-Bakelman F.E., Darshi M., Green S.J., Gur R.C., Lin L., Macias B.R., McKenna M.J., Meydan C., Mishra T., Nasrini J., Piening B.D., Rizzardi L.F., Sharma K., Siamwala J.H., Taylor L., Vitaterna M.H., Afkarian M., Afshinnekoo E., Ahadi S., Ambati A., Arya M., Bezdán D., Callahan C.M., Chen S., Choi A.M.K., Chhlpala G.E., Contrepois K., Covington M., Crucian B.E., De Vivo I., Dinges D.F., Ebert D.J., Feinberg J.I., Gandara J.A., George K.A., Goutsias J., Grills G.S., Hargens A.R., Heer M., Hillary R.P., Hoofnagle A.N., Hook V.Y.H., Jenkinson G., Jiang P., Keshavarzian A., Laurie S.S., Lee-McMullen B., Lumpkins S.B., MacKay M.G., Maienschein-Cline M.F., Melnick A.M., Moore T.M., Nakahira K., Patel H.H., Pietrzyk R., Rao V., Saito R., Salins D.N., Schilling J.M., Sears D.D., Sheridan C.K., Stenger M.B., Tryggvadottir R., Urban A.E., Vaisar T., Van Espen B., Zhang J., Ziegler M.G., Zwart S.R., Charles J.B., Kundrot C.E., Scott G.B.I., Bailey S.M., Basner M., Feinberg A.P., Lee S.M.C., Mason C.E., Mignot E., Rana B.K., Smith S.M., Snyder M.P., Turek F.W. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science*. 2019; 364(6436): eaau8650. DOI: 10.1126/science.aau8650
  43. Venemans-Jellema A., Schreijer A.J., Le Cessie S., Emmerich J., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C. No effect of isolated long-term supine immobilization or profound prolonged hypoxia on blood coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12(6): 902–909. DOI: 10.1111/jth.12564
  44. Cialdai F., Colciago A., Pantalone D., Rizzo A.M., Zava S., Morbidelli L., Celotti F., Bani D., Monici M. Effect of Unloading Condition on the Healing Process and Effectiveness of Platelet Rich Plasma as a Countermeasure: Study on In Vivo and In Vitro Wound Healing Models. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(2): 407. DOI: 10.3390/ijms21020407
  45. Farahani R.M., DiPietro L.A. Microgravity and the implications for wound healing. *Int. Wound J.* 2008; 5(4): 552–561. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2008.00438.x
  46. Arora G., Arora S. Platelet-rich plasma—Where do we stand today? A critical narrative review and analysis. *Dermatol. Ther.* 2021; 34(1): e14343. DOI: 10.1111/dth.14343
  47. Mijiritsky E., Assaf H.D., Peleg O., Shacham M., Cerroni L., Mangani L. Use of PRP, PRF and CGF in Periodontal Regeneration and Facial Rejuvenation—A Narrative Review. *Biology (Basel)*. 2021; 10(4): 317. DOI: 10.3390/biology10040317
  48. Andia I., Maffulli N. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013; 9(12): 721–730. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.141

#### Сведения об авторах:

**Сергеева Екатерина Андреевна** — младший научный сотрудник лаборатории клеточного стресса Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0003-4690-6900>

**Метёлкин Аркадий Андреевич** — младший научный сотрудник лаборатории клеточного стресса Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-8018-4978>

**Марченкова Анастасия Владимировна** — студентка кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»; <https://orcid.org/0009-0009-5268-6941>

**Проценко Алексей Николаевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина Института клинической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0009-0003-7468-998X>

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