

УДК 616-092

Роль белков теплового шока в микрогравитации и космических полетах

Соколовская А.А.¹, Метёлкин А.А.¹, Марченкова А.В.², Морозов С.Г.¹

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

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

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

125047, Москва, Миусская площадь, д. 9

В течение последних лет научное сообщество активно занималось исследованием воздействия микрогравитации на организм человека в условиях продолжительных космических миссий. В результате исследований было установлено, что долгое пребывание в космическом пространстве может вызывать ряд неблагоприятных последствий, включая проблемы с костно-мышечной системой, нарушения в функционировании сердечно-сосудистой системы и снижение иммунной защиты организма. Одним из перспективных направлений в поиске подходов к смягчению этих негативных эффектов является изучение белков теплового шока (HSP). Предполагается, что эти белки играют защитную роль в условиях стресса, характерных для космических полётов. Эксперименты показали, что активность белков теплового шока в клетках возрастает при имитации условий микрогравитации. Это открывает возможности для их применения в изучении стрессовых реакций организма в космосе. В перспективе, научные исследования могут привести к созданию фармакологических препаратов или других методов воздействия, которые модулируют функции белков теплового шока, способствуя поддержанию здоровья космонавтов во время длительных космических путешествий. **Цель** этого обзора – оценить имеющиеся на данный момент знания о последствиях воздействия микрогравитации на организм человека, уделив особое внимание роли белков теплового шока.

Ключевые слова: микрогравитация; космическая биология и медицина; белки теплового шока

Для цитирования: Соколовская А.А., Метёлкин А.А., Марченкова А.В., Морозов С.Г. Роль белков теплового шока в микрогравитации и космических полетах. Патогенез. 2026; 24(1): 26–40

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2026.01.26-40

Для корреспонденции: Соколовская Алиса Анатольевна, e-mail: alice.sokolovskaya@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FGUFU-2025-0008 «РНК-опосредованная регуляция клеточного старения, индуцируемого факторами клеточного стресса: новые механизмы и разработка РНК-терапевтической платформы для возрастзависимых заболеваний»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 22.12.2025.

The role of heat shock proteins in microgravity and spaceflights

Sokolovskaya A.A.¹, Metelkin A.A.¹, Marchenkova A.V.², Morozov S.G.¹

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology

Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

²D.I. Mendeleev Russian University of Chemical Technology

Miuskaya Plushchad 9, Moscow, 125047, Russian Federation

In recent years, scientists have been actively researching the effects of microgravity on the human body during long-term space missions. The research has found that a prolonged stay in outer space can lead to a number of adverse consequences, such as problems with the musculoskeletal and cardiovascular systems, as well as a decrease in immunity. One promising approach to mitigate these effects is the study of heat shock proteins (HSP), which are believed to play a protective role under stress conditions like those experienced during space flights. Experiments have shown that these proteins become more active in cells when subjected to microgravity conditions. This suggests their potential use in studying stress responses in space. In the future, scientific research may lead to the development of drugs or other ways to modulate the function of heat shock proteins, helping to maintain astronauts' health during prolonged space travel. This review **aims** to evaluate current knowledge about the effects of exposure to adverse conditions, such as microgravity, on the human body, with a focus on the role of heat shock proteins.

Keywords: microgravity; space biology and medicine; heat shock proteins

For citation: Sokolovskaya A.A., Metelkin A.A., Marchenkova A.V., Morozov S.G. [The role of heat shock proteins in microgravity and spaceflights]. Patogenez [Pathogenesis]. 2026; 24(1): 26–40 (in Russian)

DOI: 10.48612/path/2310-0435.2026.01.26-40

For correspondence: Sokolovskaya Alisa Anatol'evna, e-mail: alice.sokolovskaya@gmail.com

Funding. This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project №. FGFR-2025-0008 «RNA-mediated regulation of cellular aging induced by cellular stress factors: new mechanisms and development of an RNA therapeutic platform for age-related diseases»).

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

Received: 22.12.2025.

Введение

На протяжении десятилетий человечество стремилось исследовать и осознать своё место в мире и во Вселенной, что привело к масштабному изучению космического пространства. Освоение космоса открыло новые возможности для получения знаний, улучшая качество жизни и здоровье людей на Земле. Однако уникальные условия космического пространства потребовали всесторонней оценки потенциальных рисков для здоровья человека, связанных как с кратковременным, так и с длительным нахождением в этой среде. Большинство космических миссий проводились на низкой околоземной орбите (НОО), которая расположена всего в нескольких сотнях километров над поверхностью Земли. В НОО объекты находятся в состоянии постоянного свободного падения вокруг планеты, что создаёт эффект невесомости для космонавтов [1].

Международная космическая станция (МКС) является примером объекта в НОО, где постоянно проводят научные эксперименты, исследующие, среди прочего, влияние невесомости на организм человека. МКС предоставляет уникальную перспективу для изучения космической среды и её воздействия на организм человека в течение длительных периодов времени [2]. Комплексные исследования и длительные наблюдения за космонавтами после их возвращения дают ценные сведения о том, какие факторы окружающей среды наиболее сильно влияют на здоровье человека после длительного пребывания на борту МКС. К ключевым факторам, вызывающим биологические изменения и подлежащим изучению на МКС, относятся радиация, замкнутое пространство, изоляция, экстремальные температуры, нарушение циркадных ритмов и микрогравитация [3].

Влияние микрогравитации на человеческое тело можно разделить на две ключевые группы: кратковременные последствия, такие как синдром космической адаптации (СКА), вызванный нарушением работы вестибулярной системы, а также долгосрочные эффекты, проявляющиеся при продолжительном воздействии невесомости [4, 5]. СКА – состояние дезориентации и растерянности из-за противоречивых сигналов, поступающих от центральной вестибулярной системы, периферических рецепторов давления и органов зрения является распространённой причиной космической болезни движения (КБД) у космонавтов и затрагивает около 70% из них в первые дни пребывания в космосе. Симптомы включают тошноту, дезориентацию и общее ухудшение самочувствия, которые обычно сохраняются в течение 2–3 дней после перехода от земной гравитации к условиям микрогравитации [6, 7].

Проведённые исследования продемонстрировали, что наиболее действенным методом предотвращения негативных последствий является предварительная тренировка на виртуальной космической станции. В рамках этих исследований применялось устройство DOME (Device for Orientation and Motion Environments), разработанное НАСА. Оно имитирует сенсорные противоречия, аналогичные тем, что возникают в космическом пространстве, и позволяет космонавтам адаптироваться к таким условиям постепенно [8]. Для подготовки космонавтов к полётам в условиях невесомости на Земле применяются различные методы, которые воспроизводят условия (моделируют) космос и космические полёты. Такие методы помогают учёным исследовать, как космические факторы стресса влияют на организм и психику человека в более контролируемой обстановке. Существуют две основные категории таких аналогов: физиологические и те, что связаны с изоляцией и ограничением подвижности. К физиологическим аналогам относятся, например, постельный режим с опущенной головой (HDBR) [9], сухая иммерсия [10] и параболические полёты [11].

Другим аналогом является тренировка в гидроневесомости, которая максимально приближена к реальным условиям невесомости. В Центре подготовки космонавтов имени Ю.А. Гагарина в бассейне Гидролаборатории тренировки проходят на глубине от 8 м в тех же скафандрах, что и в космосе – в XXI веке это скафандры «Орлан». Своей гидролаборатории есть и в других странах, таких как Китай, Германия и Япония [12]. Космонавты США также проходят аналогичную подготовку в Лаборатории нейтральной плавучести (NBL) НАСА в Хьюстоне [13].

В 2021 году состоялись первые полёты космонавтов на МКС на коммерческих кораблях, а в 2023-м была запущена миссия «Артемиды-I». В России в 2017 году был запущен международный исследовательский проект «SIRIUS» (Scientific International Research in Unique Terrestrial Station), в котором изучаются вопросы медико-биологического и психологического обеспечения длительных пилотируемых космических полётов. Научные исследования проводятся совместно российскими учеными с коллегами NASA в уникальном наземном комплексе на базе Института медико-биологических проблем РАН. Первый из серии экспериментов SIRIUS был проведен в ноябре 2017 года и длился 17 суток. Второй и третий – в 2017 и 2019 (SIRIUS-18/19) [14]. В 2023 был запущен годичный эксперимент SIRIUS по моделированию полёта на Луну, в рамках которого члены экипажа выполняют исследовательскую программу и проводят операционные и технические мероприятия, имитируя автономный космический полёт [15]. В рамках проекта разрабатыва-

ют новые методы диагностики и профилактики влияния неблагоприятных факторов межпланетного полёта. Так, для моделирования эффектов микрогравитации на клеточных культурах чаще всего используются двумерные и трёхмерные клиностаты, биореакторы с вращающимися стенками (RWV) и машины случайного позиционирования (RPM) [16, 17].

В связи с быстрым развитием космической техники и растущим интересом к коммерческим космическим путешествиям изучение влияния космической среды на человеческий организм становится всё более актуальным. Однако несмотря на значительные достижения в изучении молекулярных процессов, наши знания о роли белков теплового шока (HSP) всё ещё остаются неполными.

В этом обзоре обсуждается роль белков теплового шока в сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, иммунной системах, печени, почках в условиях микрогравитации и космических полётах.

Белки теплового шока и микрогравитация: изучение их роли в адаптации клеток к космическим полётам

Белки теплового шока (HSP) – это сложные мультимолекулярные соединения, которые постоянно производятся в нормальных физиологических условиях и играют важную роль в поддержании клеточной активности. К этим функциям относятся: обеспечение правильной укладки вновь образованных полипептидов, организация белковых комплексов, расщепление дефектных белков и разрушение белковых скоплений [18]. Помимо постоянного синтеза, активность этих белков может значительно возрастать под воздействием различных внешних, патологических или физиологических факторов [19]. HSP также участвуют в стимуляции выработки некоторых провоспалительных цитокинов, например IL-2 и IL-15, и регуляции связанных с ними сигнальных путей [20, 21].

Важность HSP для поддержания клеточной целостности трудно переоценить, поскольку они помогают клеткам адаптироваться к различным стрессовым условиям. При воздействии экстремальных температур, окислительного стресса, повреждений ДНК или накопления неправильно свернутых белков в клетках активируются белки теплового шока. Эти защитные молекулы помогают стабилизировать клеточную среду, возвращая структуру и метаболические функции клеток в нормальное состояние [22]. Например, в растениях белки теплового шока играют важнейшую роль в защите клеток от различных стрессовых факторов, таких как экстремальные температуры, воздействие тяжелых металлов и озона [23].

Исследователи разделили HSP на несколько семейств на основе их молекулярной массы: малые HSP, HSP40, HSP60, HSP70, HSP90 и большие HSP (рис. 1). Соглашение об именовании HSP человека соответствует руководящим принципам, установленным Комитетом по номенклатуре генов, и использует базу данных Entrez Gene database,

предоставленную Национальным центром биотехнологической информации для их идентификации [24].

В 2009 Н.Н. Kampinga и соавт. предложили новую систему классификации HSP у человека, основанную на систематических обозначениях генов. Согласно этой системе, HSP человека подразделяются на семейства: HSPB (малые HSP), DNAJ (HSP40), HSPD/E (HSP60/HSP10) и CCT (TRiC-шаперонин, содержащий TCP-1), HSPA (HSP70), HSPC (HSP90) и HSPH (HSP110) [26].

HSPH, HSPA, HSPD/E и CCT способствуют сворачиванию белка во время и после трансляции, а также переносу белков через мембраны с использованием АТФ, в то время как DNAJ и HSPB играют роль ко-шаперонов [27] и шаперонов [28] соответственно. HSPC функционирует как молекулярный шаперон, способствуя правильному сворачиванию новых или неправильно свернутых белков, а также участвует в их деградации [29].

Белки теплового шока (HSP) вовлечены в широкий спектр клеточных процессов, протекающих в живых организмах (рис. 2).

Они играют ключевую роль не только в поддержании стабильности белков внутри клетки, функционируя как молекулярные шапероны, но и участвуют в ряде важных биологических процессов, включая передачу сигналов [30], механизмы транскрипции и трансляции [31], контроль клеточного цикла [32], апоптоз [33], антиоксидантную защиту [34], развитие опухолей [35], иммунные реакции [36] и др. HSP также связаны с реакцией на стресс, в частности с модуляцией стрессом эндоплазматического ретикула, что имеет важное значение для репродуктивных функций [37]. Кроме того, HSP играют значимую роль в патогенезе множества заболеваний у человека, в том числе рака, катаракты, инфекционных и воспалительных процессов, нейродегенеративных состояний, наследственных и других патологий (табл. 1) [38, 39].

Малые белки теплового шока (sHSP) – это класс молекулярных шаперонов, которые связываются с развёрнутыми белками-субстратами без зависимости от АТФ. Геном человека кодирует десять разновидностей sHSP, известных как HSPB1-HSPB10. Отличительной особенностью этого семейства молекулярных шаперонов является наличие альфа-кристаллинового домена (ACD), состоящего из последовательности, включающей 80 аминокислотных остатков [40, 41] (рис. 1а).

По бокам от ACD расположены менее консервативный N-концевой домен (NTD) и переменное C-концевое расширение, которые играют ключевую роль в олигомеризации. В организме человека малые тепловые шапероны демонстрируют заметную структурную вариативность: от димеров (HSPB6, HSPB7 и HSPB8) и гетеротетрамеров с определённым соотношением субъединиц (HSPB2/V3) до полидисперсных олигомерных структур (например, HSPB1, HSPB4 и HSPB5). Обмен субъединиц между этими комплексами значительно ускоряется при нагревании или других факторов окружающей среды, что способствует взаимодействию с чужеродными внутриклеточными белками [25].

Классификация и структурная характеристика HSP

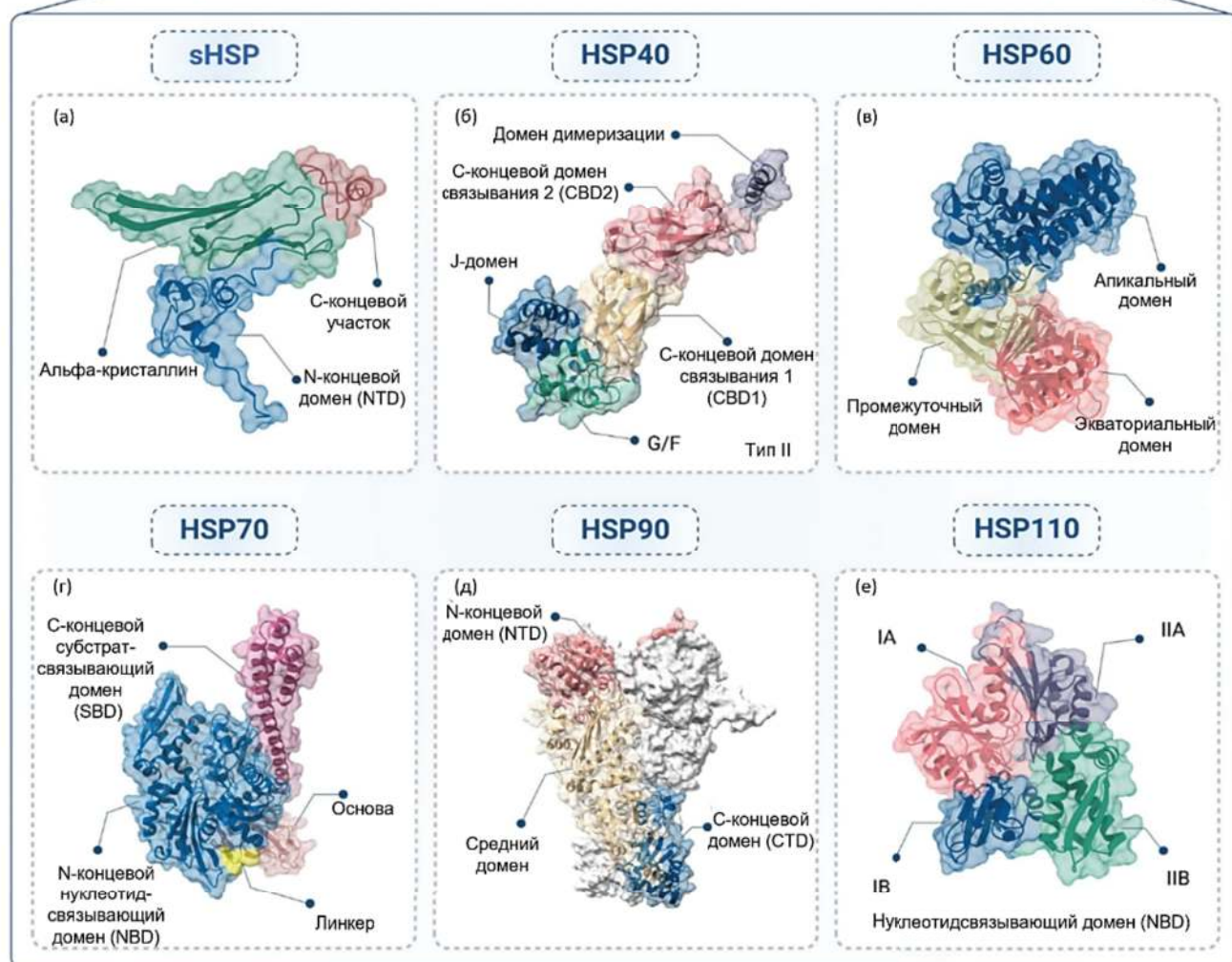


Рис 1. Классификация и структурные характеристики шаперонов. (а) Структура малых шаперонов (идентификатор в базе данных: 2YGD) представлена мономерной структурой человеческого шаперона альфаВ-кристаллина. (б) Структура HSP40 на примере Hsp40 типа В из *Thermus thermophilus* (идентификатор в базе данных: 6PSI). (в) Структура HSP60 (идентификатор в базе данных: 7AZP), проиллюстрированная мономерной структурой человеческого митохондриального белка теплового шока HSPD1. (г) Структура HSP70 (идентификатор в базе данных: 4B9Q). (д) Структура димера HSP90 (идентификатор PDB: 5FWK). (е) Структура HSP110 (идентификатор в базе данных PDB: 6GFA). (Адаптировано из [25]).

Крупнейшим семейством шаперонов, включающим более 40 членов и 49 генов, является белки HSP40 (DNAJ). Их ключевая роль заключается в сотрудничестве с HSP70 и HSP90 и участии в процессах, связанных с поддержанием протеостаза [42]. HSP40 присутствуют во всех клеточных компартментах и участвуют в перемещении белков, эндо- и экзоцитозе, а также в передаче гормональных сигналов. Различные белки классифицируются как представители семейства DNAJ на основании наличия консервативного J-домена, который обеспечивает взаимодействие с другими шаперонами, стимулирует их АТФазу и стабилизирует связывание с клиентским белком [43]. В зависимости от дополнительных структурных характеристик DNAJ подразделяются на 3 категории: DNAJA, DNAJB и DNAJC.

Классификация имеет функциональное значение: DNAJA и DNAJB могут связываться с aberrantными полипептидами независимо от АТФ, предотвращая их агрегацию [44]. Известно, что некоторые члены семейства HSP40 связаны с развитием и метастазированием рака и что их экспрессия была обнаружена в стволовых клетках рака молочной железы [45]. Было показано, что белок DNAJB8 играет определённую роль в поддержании раковых стволовых клеток (CSC/CIC) и может стать мишенью для иммунотерапии рака [46].

HSP60 выполняет функции сворачивания, разворачивания и деградации белков митохондрий. В этих процессах ему помогает ко-шаперон HSP10/HSPЕ. HSP60 формирует двойное кольцо из семи субъединиц, создавая 14-элемент-

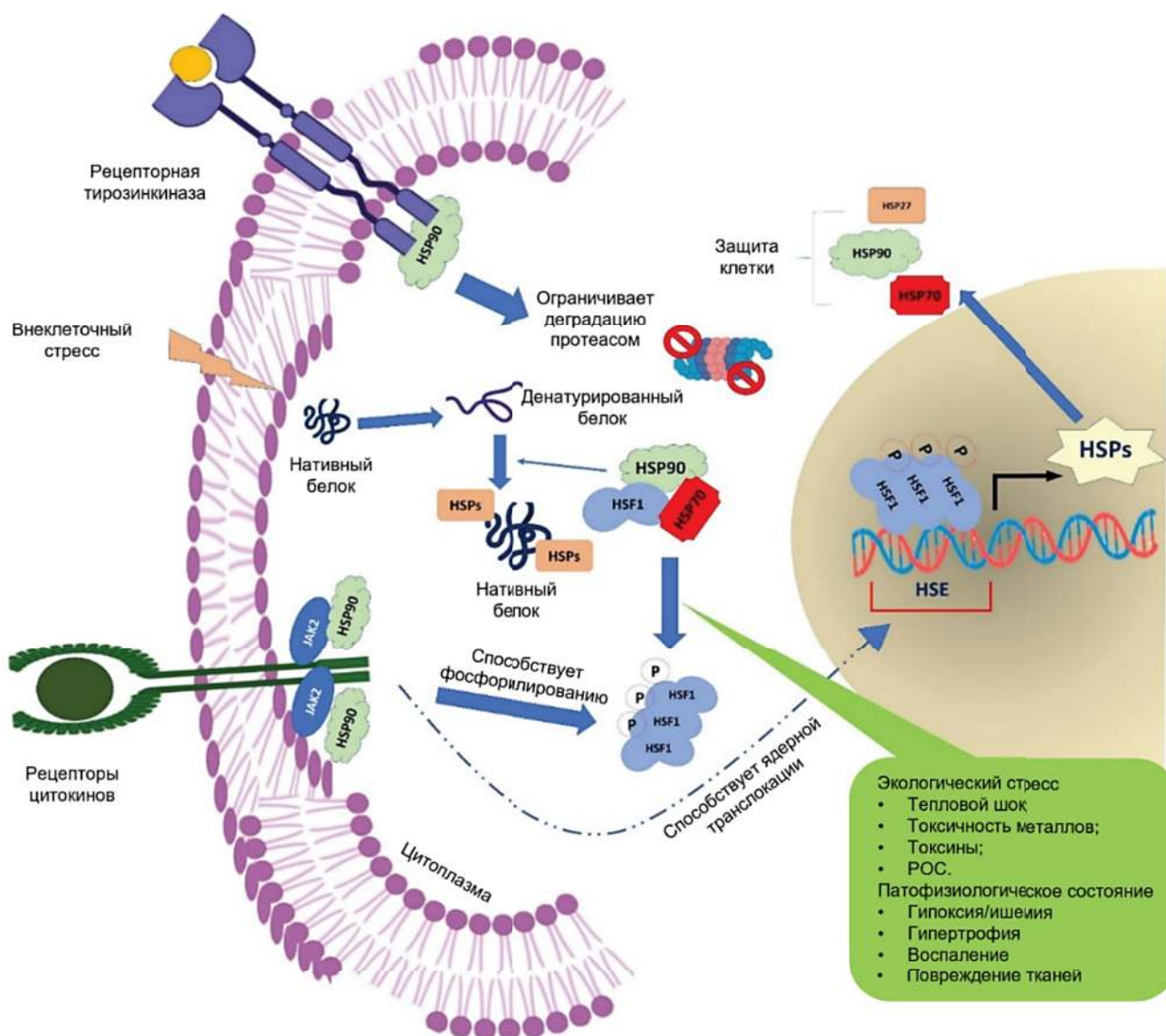


Рис. 2. Схематическое изображение, показывающее поток информации через клеточный сигнальный путь. HSP образуют важнейший узел этого канала клеточной коммуникации, объединяющий внешнюю информацию с ядерными цепями для модуляции экспрессии генов в ответ на физиологическую потребность. (Адаптировано из [37]).

ный комплекс, который связан с аналогичным кольцом, образованным ко-шапероном. Вместе они образуют компартмент, где белки-клиенты принимают правильную конформацию. Треть запасов HSP60 находится вне митохондрий: в цитозоле, на клеточной мембране, и секретируется во внеклеточных везикулах. HSP60 также участвует в транспорте белков и передаче сигналов пептидных гормонов. Он играет важную роль в врожденном и адаптивном иммунитете, а также в патогенезе аутоиммунных заболеваний. HSP60 стимулирует высвобождение цитокинов из лимфоцитов, дендритных клеток и макрофагов, взаимодействует с Toll-подобными рецепторами 2 и 4, усиливая воспалительную реакцию [47].

Исследования показали, что изменения в уровне HSP70 связаны с различными состояниями, как патологическими, так и непатологическими [48]. Однако роль HSP70 в раз-

личных состояниях, не связанных с заболеваниями, и при заболеваниях остаётся неизвестной. Кроме того, предполагается, что HSP70 оказывает цитопротекторное действие, защищая митохондрии и препятствуя программированию апоптоза, вызванного стрессом [49].

Семейство белков HSP90 включает пять основных видов: цитозольные HSP90AA1 и HSP90AA2, конститутивно экспрессируемые цитозольные HSP90AB1, митохондриальный TRAP1 и HSP90B (Grp94), локализованный в эндоплазматическом ретикулуме. Цитозольные HSP90 играют важную роль в различных клеточных процессах, таких как сворачивание белков, передача стероидных сигналов, репарация ДНК, транспорт белков и иммунные реакции. HSP90 и HSP70 часто функционируют совместно для модификации структуры белков. HSP90 влияет на множество сигнальных путей, включая JAK-STAT, PI3K-AKT, BCR-ABL

Местоположение в клетке и функции семейств HSP (адаптировано из [23]).

Семейство HSP / классификация	Местоположение в клетке / сайт	Функция / роль
HSP 20 (sHSPs)	Цитозоль, эндоплазматический ретикулум, митохондрии, хлоропласт	Предотвращение агрегации, ко-шаперон
HSP 27 (sHSPs)	Цитозоль, ядро	Антиапоптотическое и стабилизирующее действие
HSP 40	Цитозоль, эндоплазматический ретикулум, митохондрии, хлоропласт	Кофактор Hsp70 деградация белков, экзоцитоз, эндоцитоз, вирусная инфекция, апоптоз
HSP 60	Митохондрия	Предотвращает агрегацию денатурированных белков, повторно сворачивает белки, оказывает проапоптотическое действие
Семейство HSP 70	—	Антиапоптотическое действие
HSP 72 (HSP 70)	Ядро, цитозоль	Цитопротекция, фолдинг белков
HSP 73 (Hsc 70)	Ядро, цитозоль	Молекулярные шапероны
HSP 75 (mHSP 70)	Митохондрия	Молекулярные шапероны
HSP 78 (GRP78)	Эндоплазматический ретикулум (ЭР)	Молекулярные шапероны, цитопротекция
HSP 90	Ядро, цитозоль, эндоплазматический ретикулум (ЭР)	Транслокация белка, регуляция рецепторов стероидных гормонов
HSP 100/104	Цитозоль	Фолдинг белков

и NF-κB. Нарушения в этих регуляторных путях связаны с метастазированием, ангиогенезом, подавлением апоптоза, эпителиально-мезенхимальным переходом (EMT) и прогрессированием рака [50].

Было показано, что HSP участвуют в регуляции сигнальных путей апоптоза посредством различных механизмов. HSP90 поддерживает стабильность и функциональность белков, таких как Bcl-xL и PI3K, что усиливает передачу сигналов по своему пути и подавляет апоптоз опухолей. HSP70 регулирует апоптоз через несколько путей, влияя на XIAP, каспазы-3/7/9, Fas, Bim и стабильность эндоплазматического ретикулума. HSP27 также подавляет апоптоз, вызываемый как внутренними, так и внешними факторами, блокируя проапоптотическое действие Fas и Bax. Белок HSP60 и морталин взаимодействуют с сурвивином и p53, подавляют митохондриально-зависимый апоптоз [51].

Как уже было отмечено, белки теплового шока обычно активируются при воздействии экстремальных температур, ультрафиолета, озона и измененной гравитации [52, 53]. Гравитация всегда являлась важным фактором в эволюции наземных организмов, интерес к ней возрос последнее время. Эксперименты в условиях микрогравитации на «Скай-лэб», МКС и китайской станции «Тяньгун» дали ценные сведения о восприятии гравитации на клеточном, тканевом

и организменном уровнях. Исследования с применением различных животных, клеточных и растительных моделей выявили новые аспекты роли HSP в невесомости [54, 55].

Например, исследования клеток *Arabidopsis thaliana* показали, что они способны ощущать и реагировать на космический полет, даже без специализированных структур для восприятия гравитации. Определенные гены, отвечающие за HSP, активируются только в условиях длительного воздействия микрогравитации, что указывает на способность недифференцированных клеток воспринимать гравитационное окружение. Активация генов HSP в условиях длительной или моделированной микрогравитации подтверждает гипотезу о роли HSP в поддержании структуры цитоскелета и формы клеток [56].

Используя *Drosophila melanogaster*, как надежную модель для космических полетов, ученые внесли вклад в понимание различных патофизиологических реакций, включая нейроповеденческие, возрастные, иммунные, сердечно-сосудистые и геномные изменения в тканях и на разных стадиях развития. В одном из исследований наблюдалось повышенная экспрессия генов HSP (*HSP70a*, *HSP70b*, *HSP68*) у самок мух, подвергшихся воздействию моделируемой гипергравитации, что указывает на потенциальную их роль в поддержании правильного сворачивания и функционирования белков в стрессовых условиях [57, 58].

Микрогравитация способна влиять на поведение мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани культивируемых в клиноstate, модулируя экспрессию генов, связанных со стрессом и стволовыми клетками, регуляторов клеточной пролиферации, а также про- и антиапоптотических генов. Исследование продемонстрировало повышение экспрессии генов HSP60 и HSP70, что согласуется с хорошо известной способностью HSP60 и HSP70 подавлять апоптоз после высвобождения цитохрома C, но до расщепления каспазы-3 [59].

Роль белков теплового шока в сердечно-сосудистой системе в условиях микрогравитации

Наблюдения за космическими полетами на орбите Земли выявили значительное воздействие гравитации на эукариотические организмы, включая человека. Учитывая, что эндотелиальные клетки крайне важны для поддержания здоровья сосудистых стенок, и принимая во внимание ухудшение работы сердечно-сосудистой системы у космонавтов, возникает вопрос о влиянии микрогравитации на функцию эндотелия.

Эндотелиальные клетки проявляют высокую чувствительность к микрогравитации, что выражается в их морфологических, функциональных и биохимических изменениях. В исследованиях, проведенных *in vitro*, использовались различные клеточные модели, но результаты оказались противоречивыми. Одной из возможных причин этих расхождений является гетерогенность эндотелиальных клеток или их происхождение из разных видов [60]. В частности, были исследованы клетки человека, крупного рогатого скота, мышей и свиней в условиях измененной гравитации. Среди клеток человека наиболее исследованными являются эндотелиальные клетки пупочной вены человека (HUVEC), которые широко применяются как модель макрососудистых эндотелиальных клеток, а также клетки микрососудов человека (HMEC – Human Mammary Epithelial Cells) [61, 62]. Кроме того, были исследованы клетки EA.hy926, полученные путём слияния HUVEC с линией клеток карциномы лёгкого A549 [63].

Культивирование эндотелиальных клеток человека HUVEC в условиях реальной микрогравитации на борту МКС привело к изменению более 1000 генов, некоторые из которых участвуют в реакции на стресс. После 4 дней RWV-моделированной микрогравитации прекращается активация HSP70, происходит комплексное и согласованное увеличение количества различных стрессовых белков с цитопротекторными свойствами (сиртуина 2, параоксоназы 2, супероксиддисмутазы 2, p21, HSP27 и фосфорилированного HSP27) и уравнивается активация прооксидантного тиоредоксин-взаимодействующего белка (TXNIP). Было сделано предположение, что повышенная экспрессия HSP70 поддерживает первоначальную адаптивную реакцию эндотелиальных клеток на механическую разгрузку и способствует приобретению ими нового фенотипа, который поддерживает жизнеспособность и функциональ-

ность клеток за счёт последовательного вовлечения различных стрессовых белков [64]. Другие функции белков теплового шока в различных органах и системах в условиях микрогравитации представлены на рис. 3.

Недавние исследования продемонстрировали, что в эндотелиальных клетках микрососудов кожи человека (HDMEC – Human Dermal Microvascular Endothelial Cells) и HUVEC, подвергнутых воздействию моделируемой микрогравитации с использованием биореактора RWV, белки HSP70 и HSP27 играют важную роль в ранней адаптации к микрогравитации, предотвращая их гибель [65]. Регуляция HSP в условиях моделируемой микрогравитации, вероятно, связана с активацией сигнального пути стрессового ответа и ремоделированием цитоскелета. Это демонстрирует, каким образом цитоскелет может преобразовывать механический стресс в химический сигнал, что способствует поддержанию жизнеспособности клеток.

Результаты, полученные J.A.M. Maier и соавт. [66], указали на отсутствие апоптоза в HUVECs и HMEC, культивируемых в условиях RCCS (Rotary Cell Culture System) на протяжении различных временных интервалов. Этот эффект был связан с оперативной активацией белка теплового шока HSP70. Установлено, что HSP70 играет защитную роль, предохраняя эндотелиальные клетки от апоптотических факторов, препятствуя активации каспазы 3.

Интересные данные были получены при культивировании HUVEC в условиях измененной гравитации. Условия гипергравитации создавались в специальной центрифуге (MidiCAR), а для моделирования гипогравитации использовались RWV и RPM. Гипогравитация способствовала росту эндотелия, активировала HSP70 и усиливала выработку оксида азота. Изменения в цитоскелете и повышенная выработка оксида азота оказались общими признаками реакции эндотелия как на гипогравитацию, так и на гипергравитацию [67].

Таким образом эти исследования показывают, что моделирование невесомости является стрессовым фактором и ключевую роль в этом процессе играет белок HSP70, который способствует стабилизации основных клеточных функций. Эти данные могут быть использованы для подготовки космонавтов к стрессовым факторам, связанным с невесомостью, с целью повышения их устойчивости к неблагоприятным условиям.

Роль белков теплового шока в мышечной системе, костной ткани и паренхиматозных органах в условиях микрогравитации

Основные изменения в мышцах, подвергшихся воздействию микрогравитации, заключаются в уменьшении объёма и снижении мышечной массы, приводящие к атрофии скелетных мышц и снижению функциональных возможностей, проявляющиеся в слабости или полной потере двигательной функции. Снижение мышечной функции повышает риск того, что космонавт не сможет выполнять физически сложные задачи при возвращении на Землю [68, 69].

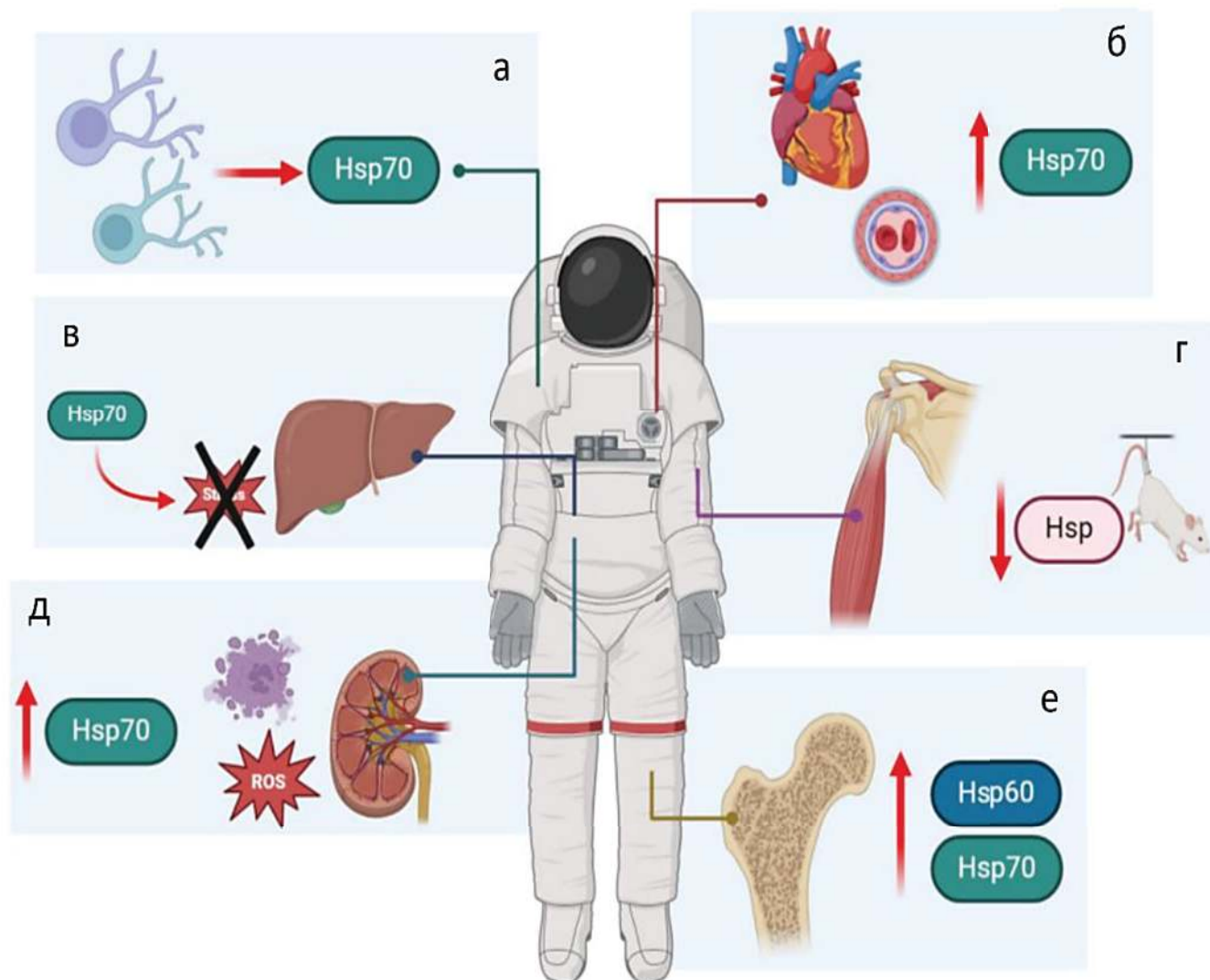


Рис. 3. На рисунке схематично показаны основные функции белков теплового шока в различных органах и системах в условиях микрогравитации. (а) Иммунная система. Негативные факторы космического полета влияют на экспрессию HSP в лимфоцитах человека. (б) Сердечно-сосудистая система. Микрогравитация стимулирует рост эндотелиальных клеток за счёт избыточной экспрессии *HSP70*. (в) Печень. Моделирование невесомости увеличивает экспрессию *HSP70*. Присутствие индуцируемого Hsp70 в печени увеличивается на ранних этапах космического полета, обеспечивая устойчивость клеток к стрессу. (г) Мышечная система. Экспрессия гена *HSP* в мышцах крыс снижалась во время подвешивания на задних конечностях и космического полета. (д) Почки. Умеренная экспрессия *HSP70* оказывает защитный эффект, но избыточная экспрессия может вызвать некроз клеток. (е) Кости. Моделирование микрогравитации приводит к повышению уровня нескольких жизненно важных белков и факторов транскрипции (таких как *RUNX2*) в мезенхимальных стволовых клетках костной ткани человека по сравнению с условиями нормальной гравитации. (Адаптировано из [21]).

В работе А. Ishihara (2003) с коллегами было проведено изучение активности генов, кодирующих HSP, в камбаловидной мышце голени (медленные мышечные волокна) и подошвенной мышце (быстрые мышечные волокна) у крыс, подвергнутых моделированию невесомости путем подвешивания за задние конечности или реальному космическому полету. Полученные данные продемонстрировали, что как подвешивание задних конечностей, так и космический полет приводят к снижению уровня мРНК малых шаперонов (в частности, *HSP27*, *HSP70* и *HSP84*) в обеих группах мышц – медленно сокращающейся камбаловидной и быстро сокращающейся подошвенной. Это указывает на то, что на активность мРНК малых шаперонов оказыва-

ет влияние механическая и нервная стимуляция. Следовательно, уменьшение экспрессии мРНК малых шаперонов в мышцах, работающих в медленном режиме, после подвешивания задних конечностей и космического полета, вероятно, связано с ослаблением механической и нервной деятельности [70]. Полученные данные важны для понимания механизмов мышечной атрофии, что в свою очередь, может оказаться крайне полезным как для космонавтов, так и для людей с ограниченными возможностями на Земле.

Пребывание в условиях микрогравитации во время космических миссий, с последующим уменьшением нагрузки на опорные кости, влечет за собой активизацию процессов разрушения костной ткани и замедление её образования.

Костная ткань постоянно подвергается динамическим процессам: разрушению, обновлению и перестройке. В этих процессах участвуют различные типы клеток костной ткани, чья активность, в свою очередь, регулируется множеством факторов, включая факторы транскрипции, цитокины, факторы роста (FGF, TGF- β 1), возрастные изменения, пол, уровень физической активности и прием лекарственных препаратов [71]. Влияние остеопороза отражает изменения, обнаруживаемые в костях при длительном пребывании в условиях невесомости. Происходит усиление активности остеокластов, что приводит к истончению, перфорации и потере взаимосвязи трабекулярных костных структур [72].

При помощи RPM-моделированной микрогравитации обнаружен значительный подъем уровней HSP 60 и 70, супероксиддисмутазы 2 и циклооксигеназы 2. Кроме того, зафиксировано существенное увеличение уровня фактора транскрипции RUNX2, играющего важную роль в развитии остеобластов, гипертрофии хрящевой ткани в зоне роста, перемещении клеток, ангиогенезе [73].

Последние исследования выявили, что микрогравитация значительно влияет на способность к метаболизму веществ через печень. В частности, моделирование невесомости, например, в тесте «подвешивание за хвост», значительно повышало уровень экспрессии мРНК HSP70 в печени крыс по сравнению с контрольной группой. Результаты показали, что невесомость действует на печень как стрессовый фактор, увеличивая экспрессию HSP70 как на уровне мРНК, так и на уровне белка [74]. В других экспериментах иммуногистохимическое исследование показало, что экспрессия HSP70 в почечной ткани крыс в тесте «подвешивание за хвост» увеличивалась примерно в 7 раз по сравнению с контрольной группой, у которой экспрессия HSP70 была минимальной или незначительной. Часть белков HSP70 высвобождалась из клеток почек и распределялась в почечных канальцах и интерстиции. Это означало, что белок HSP70 может быть одним из факторов, вызывающих некроз почечной ткани в условиях невесомости. Экспрессия GRP78, одного из шаперонов эндоплазматического ретикулума, также значительно повышалась в тканях почек крыс, что указывало на связь ЭР-стресса с апоптозом [75].

Роль белков теплового шока в адаптации иммунной системы к условиям микрогравитации

Пребывание в космосе создает для космонавтов уникальное сочетание стрессовых факторов, как в краткосрочных, так и в длительных миссиях, что может приводить к сбоям в работе иммунной системы [76]. Исследования показывают, что эти факторы постоянно увеличивают уровень гормонов стресса, что негативно влияет на адаптивный иммунитет и повышает риск реактивации вируса герпеса у космонавтов как во время полета, так и после него [77, 78]. Воздействие механических и экологических факторов, таких как вибрация при запуске космического корабля

и микрогравитация, оказывали влияние на экспрессию малых шаперонов (HSP70 и HSP27) в лимфоцитах человека. К примеру, повышенный уровень экспрессии HSP27 в лимфоцитах был выявлен после 24 часов пребывания в условиях микрогравитации [79].

Результаты исследования влияния космического полета на иммунитет мышей линии C57/BL6, проведенные на высокоорбитальном спутнике (BION-M1) показали, что экспрессия HSP72 и HSP90 α несколько повысилась через 12 часов (для HSP72) и 7 дней (для HSP90 α). Эти данные указывают на то, что космический полет вызывает дисбаланс в иммунной системе мышей, проявляющийся в изменениях сигнальных путей, апоптозе и стрессовых реакциях [80].

Таким образом, можно заключить, что неблагоприятные условия, характерные для космических полетов, способны воздействовать на клеточные процессы, в том числе на экспрессию генов в клетках иммунной системы.

Заключение

За последние десятилетия, благодаря накопленному багажу знаний и научно-техническому прогрессу космическая биология и медицина совершили значительный рывок. Тем не менее, для реализации более масштабных целей требуется углубленное понимание воздействия экстремальных космических факторов на организм человека. Многочисленные исследования, проведенные как *in vitro*, так и *in vivo*, выявили, что микрогравитация является ключевым фактором космической среды, и способна оказывать как краткосрочное, так и пролонгированное влияние на организм человека. Анализ литературных источников свидетельствует о том, что изменение содержания малых ядерных РНК может служить важным биомаркером стрессовой реакции и адаптации клеток разных систем организма во время космического полета.

Полученные знания могут способствовать выявлению новых терапевтических подходов для лечения заболеваний на Земле, симптомы которых схожи с изменениями, наблюдаемыми у космонавтов в условиях невесомости. Таким образом, данные исследования имеют значительный потенциал для разработки эффективных стратегий поддержания здоровья экипажа и обеспечения успешности будущих миссий, включая длительные полеты на Луну и Марс.

Авторский вклад

Концепция и дизайн исследования, редактирование статьи – Соколовская А.А.; обработка материала, проведение исследования, написание и подготовка иллюстративного материала – Соколовская А.А., Метёлкин А.А.; сбор и описание материала – Соколовская А.А., Метёлкин А.А., Марченкова А.В.; общее руководство исследованием – Соколовская А.А., Морозов С.Г. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Список литературы

- Patel S. The effects of microgravity and space radiation on cardiovascular health: From low-Earth orbit and beyond. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2020; 30: 100595. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100595
- Thirsk R., Kuipers A., Mukai C., Williams D. The space-flight environment: The International Space Station and beyond. *CMAJ.* 2009; 180(12): 1216–1220. DOI: 10.1503/cmaj.081125
- Afshinnkeoo E., Scott R. T., MacKay M. J., Pariset E., Cekanaviciute E., Barker R., Gilroy S., Hassane D., Smith S. M., Zwart S. R., Nelman-Gonzalez M., Crucian B. E., Ponomarev S. A., Orlov O. I., Shiba D., Muratani M., Yamamoto M., Richards S. E., Vaishampayan P. A., Meydan C., Foox J., Myrthe J., Istasse E., Singh N., Venkateswaran K., Keune J. A., Ray H. E., Basner M., Miller J., Vitaterna M. H., Taylor D. M., Wallace D., Rubins K., Bailey S. M., Grabham P., Costes S. V., Mason C. E., Beheshti A. Fundamental Biological Features of Spaceflight: Advancing the Field to Enable Deep-Space Exploration. *Cell.* 2021; 184(24): 6002. DOI: 10.1016/j.cell.2021.11.008
- Dunbar B. *What is Microgravity?* NASA Content Administration, 2017. Режим доступа: <https://www.nasa.gov/audience/forstudents/5-8/features/nasa-knows/what-is-microgravity-58.html>. Дата обращения: 17.11.2025.
- Tomsia M., Cieřła J., Śmieszek J., Florek S., Macionga A., Michalczyk K., Stygar D. Long-term space missions' effects on the human organism: What we do know and what requires further research. *Front. Physiol.* 2024; 15: 1284644. DOI: 10.3389/fphys.2024.1284644
- Tran Q. D., Tran V., Toh L. S., Williams P. M., Tran N. N., Hessel V. Space Medicines for Space Health. *ACS Med. Chem. Lett.* 2022; 13(8): 1231–1247. DOI: 10.1021/acsmedchemlett.1c00681
- Lackner J. R. Motion sickness: More than nausea and vomiting. *Exp. Brain Res.* 2014; 232(8): 2493–2510. DOI: 10.1007/s00221-014-4008-8
- Stroud K. J., Harm D. L., Klaus D. M. Preflight virtual reality training as a countermeasure for space motion sickness and disorientation. *Aviat. Space Environ. Med.* 2005; 76(4): 352–356.
- Kashirina D.N., Pastushkova L.K., Goncharova A.G., Larina I.M. Assessment of the effect of 21-day head-down bed rest on the cardiovascular system by blood protein composition. *Front. Physiol.* 2024; 15: 1375929. DOI: 10.3389/fphys.2024.1375929
- Горностаева А.Н., Буравкова Л.Б. Иммуномодуляторная чувствительность клеток врожденного иммунитета здоровых обследуемых в условиях 21-суточной «сухой» иммерсии. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2023; 57(1): 21–28. DOI: 10.1134/s0362119723070198
- Pletser V., Rouquette S., Friedrich U., Clervoy J.-F., Gharib T., Gai F., Mora C. The First European Parabolic Flight Campaign with the Airbus A310 ZERO-G. *Microgravity Sci. Technol.* 2016; 28: 587–601. DOI: 10.1007/s12217-016-9515-8
- Киселев М. Л., Зайцев М. А., Несмеянов В. В., Кузовов О. В. Обзор существующих гидролабораторий, используемых для подготовки космонавтов. *Пилотируемые полеты в космос.* 2020; 1(34): 120–131. DOI: 10.34131/MSF.20.1.120-131
- Gatti M., Palumbo R., Di Domenico A., Mammarella N. Affective health and countermeasures in long-duration space exploration. *Heliyon.* 2022; 8(5): e09414. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09414
- Пономарев С.А., Белаковский М.С., Орлов О.И. SIRIUS-21: международный эксперимент с длительной изоляцией в герметичном комплексе с контролируемой средой. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2024; 58(7): 5–11. DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-7-5-11
- Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Журавлева О.А., Кривицина З.А., Вострикова Л.В., Заболотска И.В., Логинов В. И. Исследование плазменного компонента системы регуляции агрегатного состояния крови у испытуемых в эксперименте со 120-суточной изоляцией в гермообъеме SIRIUS-19. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2021; 55(1): 59–62. DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-59-62
- Herranz R., Anken R., Boonstra J., Braun M., Christianen P.C., de Geest M., Hauslage J., Hilbig R., Hill R.J., Lebert M., Medina F.J., Vagt N., Ullrich O., van Loon J.J., Hemmersbach R. Ground-based facilities for simulation of microgravity: organism-specific recommendations for their use, and recommended terminology. *Astrobiology.* 2013; 13(1): 1–17. DOI: 10.1089/ast.2012.0876
- 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
- Asea A., Kaur P. *Heat Shock Proteins in Signaling Pathways.* Cham: Springer, 2019. 462 p. DOI: 10.1007/978-3-030-03952-3
- Gomez-Pastor R., Burchfiel E.T., Thiele D.J. Regulation of Heat Shock Transcription Factors and Their Roles in Physiology and Disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018; 19(1): 4–19. DOI: 10.1038/nrm.2017.73
- Dubey A., Prajapati K.S., Swamy M., Pachauri V. Heat shock proteins: a therapeutic target worth to consider. *Vet. World.* 2015; 8(1): 46–51. DOI: 10.14202/vetworld.2015.46-51
- Manna O.M., Burgio S., Picone D., Carista A., Pitruzzella A., Fucarino A., Bucchieri F. Microgravity and Human Body: Unraveling the Potential Role of Heat-Shock Proteins in Spaceflight and Future Space Missions. *Biology.* 2024; 13(11): 921. DOI: 10.3390/biology13110921
- Ul Haq S., Khan A., Ali M., Khattak A.M., Gai W.-X., Zhang H.-X., Wei A.-M., Gong, Z.-H. Heat Shock Proteins: Dynamic Biomolecules to Counter Plant Biotic and Abiotic Stresses. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(21): 5321. DOI: 10.3390/ijms20215321
- Khan Z., Shahwar D. *Role of Heat Shock Proteins (HSPs) and Heat Stress Tolerance in Crop Plants.* / In: Roychowdhury R., Choudhury S., Hasanuzzaman M., Srivastava S. (eds) *Sustainable Agriculture in the Era of Climate Change.* Cham: Springer Nature Switzerland, 2020: 211–234. DOI: 10.1007/978-3-030-45669-6_9
- Braun N., Zacharias M., Peschek J., Kastenmüller A., Zou J., Hanzlik M., Haslbeck M., Rappsilber J., Buchner J., Weinkauff S. Multiple molecular architectures of the eye lens chaperone α B-crystallin elucidated by a triple hybrid approach. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011; 108(51): 20491–20496. DOI: 10.1073/pnas.1111014108
- Zuo W.-F., Pang Q., Zhu X.-Y., Yang Q.-Q., Zhao Q., He G., Han B., Huang, W. Heat shock proteins as hallmarks of cancer: insights from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J. Hematol. Oncol.* 2024; 17: 81. DOI: 10.1186/s13045-024-01601-1
- Vos M.J., Hageman J., Carra S., Kampinga H.H. Structural and functional diversities between members of the human HSPB, HSPH, HSPA, and DNAJ chaperone families. *Biochemistry.* 2008; 47(27): 7001–7011. DOI: 10.1021/bi800639z
- Kampinga H.H., Hageman J., Vos M.J., Kubota H., Tanguay R.M., Bruford E.A., Cheetham M.E., Chen B., Hightower L.E. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones.* 2009; 14(1): 105–111. DOI: 10.1007/s12192-008-0068-7
- Laufen T., Mayer M. P., Beisel C., Klostermeier D., Mogk A., Reinstein J., Bukau B. Mechanism of regulation of hsp70 chaperones by DnaJ cochaperones. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1999; 96(10): 5452–5457. DOI: 10.1073/pnas.96.10.5452
- Bakthisaran R., Tangirala R., Rao C.M. Small heat shock proteins: role in cellular functions and pathology. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1854(4): 291–319. DOI: 10.1016/j.bbapap.2014.12.019

30. Hoter A., El-Sabban M.E., Naim H.Y. The HSP90 family: structure, regulation, function, and implications in health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(9): 2560. DOI: 10.3390/ijms19092560
31. Zhan S., Lin H., Kong S., Wang S., Wang H., Wang H., Armant, D.R. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol. Aspects Med.* 2013; 34(5): 939–980. DOI: 10.1016/j.mam.2012.12.011
32. Helmbrecht K., Zeise E., Rensing L. Chaperones in cell cycle regulation and mitogenic signal transduction: a review. *Cell Prolif.* 2000; 33(6): 341–365. DOI: 10.1046/j.1365-2184.2000.00189.x
33. Beere H.M. «The stress of dying»: the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis. *J. Cell Sci.* 2004; 117(13): 2641–2651. DOI: 10.1242/jcs.01284
34. Ghosh S., Sarkar P., Basak P., Mahalanobish S., Sil P.C. *Role of Heat Shock Proteins in Oxidative Stress and Stress Tolerance* / In: *Heat Shock Proteins and Stress*. (Heat Shock Proteins; Vol. 15) Asea A., Kaur P. (eds) Cham: Springer Nature Switzerland, 2018: 109–126.
35. Calderwood S.K., Khaleque M.A., Sawyer D.B., Ciocca D.R. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem Sci.* 2006; 31(3): 164–172. DOI: 10.1016/j.tibs.2006.01.006
36. Srivastava P. Roles of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2(3): 185–194. DOI: 10.1038/nri749
37. Jee B. Heat Shock Proteins and Their Role in Pregnancy: Redefining the Function of “Old Rum in a New Bottle”. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 648463. DOI.org/10.3389/fcell.2021.648463
38. Дадкевич П.Н., Нефедова В.В., Судницына М.В., Гусев Н.Б. Мутации малых белков теплового шока и врожденные заболевания человека. *Биохимия.* 2012; 77(13): 1500–1514. DOI: 10.1134/S0006297912130081
39. Pockley A.G., Henderson B. Extracellular cell stress (heat shock) proteins-immune responses and disease: an overview. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2018; 373(1738): 20160522. DOI: 10.1098/rstb.2016.0522
40. Versari S., Villa A., Bradamante S., Maier J.A. Alterations of the actin cytoskeleton and increased nitric oxide synthesis are common features in human primary endothelial cell response to changes in gravity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1773(11): 1645–1652. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2007.05.014
41. Carlsson S.I.M., Bertilaccio M.T.S., Ballabio E., Maier J.A.M. Endothelial stress by gravitational unloading: Effects on cell growth and cytoskeletal organization. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003; 1642(3): 173–179. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2003.08.003
42. Qiu X.B., Shao Y.M., Miao S., Wang L. The diversity of the DnaJ/Hsp40 family, the crucial partners for Hsp70 chaperones. *Cell Mol. Life Sci.* 2006; 63(2): 2560–2570. DOI: 10.1007/s00018-006-6192-6
43. Fan C.Y., Lee S., Ren H.Y., Cyr D.M. Exchangeable Chaperone Modules Contribute to Specification of Type I and Type II Hsp40 Cellular Function. *Mol. Biol. Cell.* 2004; 15(2): 761–773. DOI: 10.1091/mbc.e03-04-0226
44. Cyran A.M., Zhitkovich A. Heat Shock Proteins and HSF1 in Cancer. *Front. Oncol.* 2022; 12: 860320. DOI: 10.3389/fonc.2022.860320
45. Sterrenberg J.N., Blatch G.L., Edkins A.L. Human DNAJ in cancer and stem cells. *Cancer Lett.* 2011; 312: 129–142. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.08.019
46. Morita R., Nishizawa S., Torigoe T., Takahashi A., Tamura Y., Tsukahara T., Kanaseki T., Sokolovskaya A., Kochin V., Kondo T., Hashino S., Asaka M., Hara I., Hirohashi Y., Sato N. Heat shock protein DNAJB8 is a novel target for immunotherapy of colon cancer-initiating cells. *Cancer Sci.* 2014; 105(4): 389–395. DOI: 10.1111/cas.12362
47. Zuo W.F., Pang Q., Zhu X., Yang Q.Q., Zhao Q., He G., Han B., Huang W. Heat shock proteins as hallmarks of cancer: insights from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J. Hematol. Oncol.* 2024; 17. DOI: 10.1186/s13045-024-01578-x
48. Qu B., Jia Y., Liu Y., Wang H., Ren G., Wang H. The detection and role of heat shock protein 70 in various nondisease conditions and disease conditions: a literature review. *Cell Stress Chaperones.* 2015; 20(6): 885–892. DOI: 10.1007/S12192-015-0618-8
49. Merchant S., Korbelik M. Heat shock protein 70 is acute phase reactant: response elicited by tumor treatment with photodynamic therapy. *Cell Stress Chaperones.* 2011; 16(2): 153–162. DOI: 10.1007/S12192-010-0227-5
50. Evgen'ev M. B. Heat shock proteins: A history of study in Russia. *Cell Stress Chaperones.* 2021; 26(4): 617–627. DOI: 10.1007/s12192-021-01211-7
51. Chen B., Feder M.E., Kang L. Evolution of heat-shock protein expression underlying adaptive responses to environmental stress. *Mol. Ecol.* 2018; 27(15): 3040–3054. DOI: 10.1111/mec.14735
52. Corydon T.J., Schulz H., Richter P., Strauch S.M., Böhmer M., Ricciardi D.A., Wehland M., Krüger M., Erzinger G.S., Lebert M., Infanger M., Wise P.M., Grimm D. Current Knowledge about the Impact of Microgravity on Gene Regulation. *Cells.* 2023; 12(8): 1043. DOI: 10.3390/cells12071043
53. Prasad B., Richter P., Vadakedath N., Mancinelli R., Krüger M., Strauch S.M., Grimm D., Darriet P., Chapel J.-P., Cohen J., Lebert M. Exploration of space to achieve scientific breakthroughs. *Biotechnol. Adv.* 2020; 43: 107572. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2020.107572
54. Najrana T., Sanchez-Esteban J. Mechanotransduction as an Adaptation to Gravity. *Front. Pediatr.* 2016; 4: 140. DOI: 10.3389/fped.2016.00140
55. Narayanan S.A. Gravity's effect on biology. *Front. Physiol.* 2023; 14: 1199175. DOI: 10.3389/fphys.2023.1199175
56. Zupanska A.K., Denison F.C., Ferl R.J., Paul A.L. Spaceflight engages heat shock protein and other molecular chaperone genes in tissue culture cells of *Arabidopsis thaliana*. *Am. J. Botany.* 2013; 100(1): 235–248. DOI: 10.3732/ajb.1200333
57. Ogneva I. V., Belyakin S. N., Sarantseva S. V. The Development of *Drosophila Melanogaster* under Different Duration Space Flight and Subsequent Adaptation to Earth Gravity. *PLoS ONE.* 2016; 11(1): e0166885. DOI: 10.1371/journal.pone.0166885
58. Hateley S., Hosamani R., Bhardwaj S.R., Pachter L., Bhattacharya S. Transcriptomic response of *Drosophila melanogaster* pupae developed in hypergravity. *Genomics.* 2016; 108(5–6): 158–167. DOI: 10.1016/j.ygeno.2016.09.002
59. Pala R., Cruciani S., Manca A., Garroni G., El Faqir M.A., Lentini V., Capobianco G., Pantaleo A., Maioli M. Mesenchymal Stem Cell Behavior under Microgravity: From Stress Response to a Premature Senescence. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(9): 7753. DOI: 10.3390/ijms24097753
60. Maier J.A., 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
61. Ma X., Wehland M., Schulz H., Saar K., Hübner N., Infanger M., Bauer, J., Grimm D. Genomic approach to identify factors that drive the formation of three-dimensional structures by EA. hy926 endothelial cells. *PLoS ONE.* 2013; 8(5): e64402. DOI: 10.1371/journal.pone.0064402.e64402
62. Buravkova L., Romanov Y., Rykova M., Grigorieva O., Merzlikina N. Cell-to-cell interactions in changed gravity: ground-based and flight experiments. *Acta Astronautica.* 2005; 57(2–8): 67–74. DOI: 10.1016/j.actaastro.2005.03.012
63. Ma X., Sickmann A., Pietsch J., Wildgruber R., Weber G., Infanger M., Bauer J., Grimm D. Proteomic differences between microvascular endothelial cells and the EA. hy926 cell line forming three-dimensional structures. *Proteomics.* 2014; 14(6): 689–698. DOI: 10.1002/pmic.201300453
64. Cazzaniga A., Locatelli L., Castiglioni S., Maier J.A.M. The dynamic adaptation of primary human endothelial cells to simulated microgravity. *FASEB J.* 2019; 33(5): 5957–5966. DOI: 10.1096/fj.201802203RR
65. Locatelli L., Maier J.A.M. Cytoskeletal Remodeling Mimics Endothelial Response to Microgravity. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 733573. DOI: 10.3389/fcell.2021.733573

66. Cotrupi S., Maier J.A. Is HSP70 upregulation crucial for cellular proliferative response in simulated microgravity? *J. Gravit. Physiol.* 2004; 11(2): 173–176.
67. Versari S., Villa A., Bradamante S., Maier J.A. Alterations of the actin cytoskeleton and increased nitric oxide synthesis are common features in human primary endothelial cell response to changes in gravity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1773: 1645–1652. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2007.05.014
68. Fitts R.H., Trappe S.W., Costill D.L., Gallagher P.M., Creer A.C., Colloton P.A., Peters J.R., Romatowski J.G., Bain J.L., Riley D.A. Prolonged space flight-induced alterations in the structure and function of human skeletal muscle fibres. *J. Physiol.* 2010; 588(18): 3567–3592. DOI: 10.1113/JPHYSIOL.2010.188508
69. Murgia M., Rittweger J., Reggiani C., Bottinelli R., Mann M., Schiaffino S., Narici M.V. Spaceflight on the ISS changed the skeletal muscle proteome of two astronauts. *NPJ Microgravity.* 2024; 10(1): 60. DOI: 10.1038/s41526-024-00406-3
70. Ishihara A., Roy R.R., Ohira Y., Ibara Y., Edgerton V.R. Hypogravity-induced atrophy of rat slow-twitch muscle: Adaptation via increased mRNA levels of ubiquitin ligases. *J. Appl. Physiol.* 2003; 94: 911–918.
71. Siddiqui J.A., Partridge N.C. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology.* 2016; 31: 233–245. DOI: 10.1152/physiol.00061.2014
72. Sibonga J., Matsumoto T., Jones J., Shapiro J., Lang T., Shackelford L., Smith S.M., Young M., Keyak J., Kohri K., Ohshima H., Spector E., LeBlanc A. Resistive exercise in astronauts on prolonged spaceflights provides partial protection against spaceflight-induced bone loss. *Bone.* 2019; 128: 112037. DOI: 10.1016/J.BONE.2019.07.013
73. Cazzaniga A., Maier J.A.M., Castiglioni S. Impact of simulated microgravity on human bone stem cells: New hints for space medicine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016; 473: 181–186. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.075
74. Cui Y., Zhou J., Li C., Wang P., Zhang M., Liu Z., Yi Y., Zhang J. Effects of simulated weightlessness on liver Hsp70 and Hsp70mRNA expression in rats. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2010; 3: 48–54.
75. Ding Y., Zou J., Li Z., Tian J., Abdelalim S., Du F., She R., Wang D., Tan C., Wang H., Chen W., Lv D., Chang, L. Study of histopathological and molecular changes of rat kidney under simulated weightlessness and resistance training protective effect. *PLoS ONE.* 2011; 6(5): e20008. DOI: 10.1371/journal.pone.0020008
76. Crucian B., Sams C. Immune system dysregulation during spaceflight: Clinical risk for exploration-class missions. *J. Leukoc. Biol.* 2009; 86(5): 1017–1018. DOI: 10.1189/jlb.0709500
77. Crucian B., Stowe R., Mehta S., Uchakin P., Quiriarte H., Pierson D., Sams C. Immune system dysregulation occurs during short duration spaceflight on board the space shuttle. *J. Clin. Immunol.* 2013; 33(2): 456–465. DOI: 10.1007/s10875-012-9824-7
78. Rooney B.V., Crucian B.E., Pierson D.L., Laudenslager M.L., Mehta S.K. Herpes Virus Reactivation in Astronauts During Spaceflight and Its Application on Earth. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 16. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00016
79. Ishii H., Endo R., Hamanaka S., Hidaka N., Miyauchi M., Hagiwara N., Miyao T., Yamamori T., Aiba T., Akiyama N., Akiyama T. Establishing a method for the cryopreservation of viable peripheral blood mononuclear cells in the International Space Station. *NPJ Microgravity.* 2024; 10: 84. DOI: 10.1038/s41526-024-00426-z
80. Novoselova E.G., Lunin S.M., Khrenov M.O., Parfenyuk S.B., Novoselova T.V., Shenkman B.S., Fesenko E.E. Changes in immune cell signalling, apoptosis and stress response functions in mice returned from the BION-M1 mission in space. *Immunobiology.* 2015; 220(4): 500-509. DOI: 10.1016/j.imbio.2014.10.021

References

1. Patel S. The effects of microgravity and space radiation on cardiovascular health: From low-Earth orbit and beyond. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2020; 30: 100595. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100595
2. Thirsk R., Kuipers A., Mukai C., Williams D. The space-flight environment: The International Space Station and beyond. *CMAJ.* 2009; 180(12): 1216–1220. DOI: 10.1503/cmaj.081125
3. Afshinnkeoo E., Scott R. T., MacKay M. J., Pariset E., Cekanaviciute E., Barker R., Gilroy S., Hassane D., Smith S. M., Zwart S. R., Nelman-Gonzalez M., Crucian B. E., Ponomarev S. A., Orlov O. I., Shiba D., Muratani M., Yamamoto M., Richards S. E., Vaishampayan P. A., Meydan C., Foox J., Myrhe J., Istasse E., Singh N., Venkateswaran K., Keune J. A., Ray H. E., Basner M., Miller J., Vitaterna M. H., Taylor D. M., Wallace D., Rubins K., Bailey S. M., Grabham P., Costes S. V., Mason C. E., Beheshti A. Fundamental Biological Features of Spaceflight: Advancing the Field to Enable Deep-Space Exploration. *Cell.* 2021; 184(24): 6002. DOI: 10.1016/j.cell.2021.11.008
4. Dunbar B. *What is Microgravity?* NASA Content Administration, 2017. Available at: <https://www.nasa.gov/audience/forstudents/5-8/features/nasa-knows/what-is-microgravity-58.html>. Retrieved: 17.11.2025.
5. Tomsia M., Cieřla J., Śmieszek J., Florek S., Macionga A., Michalczyk K., Stygar D. Long-term space missions' effects on the human organism: What we do know and what requires further research. *Front. Physiol.* 2024; 15: 1284644. DOI: 10.3389/fphys.2024.1284644
6. Tran Q. D., Tran V., Toh L. S., Williams P. M., Tran N. N., Hessel V. Space Medicines for Space Health. *ACS Med. Chem. Lett.* 2022; 13(8): 1231–1247. DOI: 10.1021/acsmchemlett.1c00681
7. Lackner J. R. Motion sickness: More than nausea and vomiting. *Exp. Brain Res.* 2014; 232(8): 2493–2510. DOI: 10.1007/s00221-014-4008-8
8. Stroud K. J., Harm D. L., Klaus D. M. Preflight virtual reality training as a countermeasure for space motion sickness and disorientation. *Aviat. Space Environ. Med.* 2005; 76(4): 352–356.
9. Kashirina D.N., Pastushkova L.K., Goncharova A.G., Larina I.M. Assessment of the effect of 21-day head-down bed rest on the cardiovascular system by blood protein composition. *Front. Physiol.* 2024; 15: 1375929. DOI: 10.3389/fphys.2024.1375929
10. Gornostaeva A.N., Buravkova L.B. [Immunomodulator sensitivity of innate immunity cells in healthy human subjects during 21-day dry immersion]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina [Aerospace and Environmental Medicine]*. 2023; 57(1): 21–28. DOI 10.1134/s0362119723070198 (in Russian)
11. Pletser V., Rouquette S., Friedrich U., Clervoy J.-F., Gharib T., Gai F., Mora C. The First European Parabolic Flight Campaign with the Airbus A310 ZERO-G. *Microgravity Sci. Technol.* 2016; 28: 587–601. DOI: 10.1007/s12217-016-9515-8
12. Kiselev, M.A. Zaitsev, V.V. Nesmeyanov, O.V. Kuzovov M.L. [Overview of Existing Weightless Environment Facilities for Training Cosmonauts]. *Pilotiruyemyye polety v kosmos [Manned Space Flights]*. 2020; 1(34): 120–131. DOI: 10.34131/MSF.20.1.120-131 (in Russian)
13. Gatti M., Palumbo R., Di Domenico A., Mammarella N. Affective health and countermeasures in long-duration space exploration. *Heliyon.* 2022; 8(5): e09414. DOI: 10.1016/j.heliyon. 2022.e09414
14. Ponomarev S.A., Belakovsky M.S., Orlov O.I. [SIRIUS-21: international long-term isolation study in an air-tight complex with controlled environment SIRIUS-21]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya*

- meditsina [Aerospace and Environmental Medicine]*. 2024; 58(7): 5–11. DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-7-5-11 (in Russian)
15. Kuzichkin D.S., Markin A.A., Zhuravleva O.A., Krivitsina Z.A., Vostrikova L.V., Zabolotskaya I.V., Loguinov V.I. [Study of the plasma component of the blood aggregation regulatory system in subjects in the experiment with 120-day isolation inside pressurized module SIRIUS-19 2021]. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina [Aerospace and environmental medicine]*. 2021; 55(1): 59–62. DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-59-62 (in Russian)
 16. Herranz R., Anken R., Boonstra J., Braun M., Christianen P.C., de Geest M., Hauslage J., Hilbig R., Hill R.J., Lebert M., Medina F.J., Vagt N., Ullrich O., van Loon J.J., Hemmersbach R. Ground-based facilities for simulation of microgravity: organism-specific recommendations for their use, and recommended terminology. *Astrobiology*. 2013; 13(1): 1–17. DOI: 10.1089/ast.2012.0876
 17. Sergeeva E.A., Sokolovskaya A.A., Kubatiev A.A. [Physiological properties of cells under microgravity conditions]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(4): 15–22. DOI: 10.25557/2310-435.2021.04.15-22 (in Russian)
 18. Asea A., Kaur P. *Heat Shock Proteins in Signaling Pathways*. Cham: Springer, 2019. 462 p. DOI: 10.1007/978-3-030-03952-3
 19. Gomez-Pastor R., Burchfiel E.T., Thiele D.J. Regulation of Heat Shock Transcription Factors and Their Roles in Physiology and Disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018; 19(1): 4–19. DOI: 10.1038/nrm.2017.73
 20. Dubey A., Prajapati K.S., Swamy M., Pachauri V. Heat shock proteins: a therapeutic target worth to consider. *Vet. World*. 2015; 8(1): 46–51. DOI: 10.14202/vetworld.2015.46-51
 21. Manna O.M., Burgio S., Picone D., Carista A., Pitruzzella A., Fucarino A., Bucchieri F. Microgravity and Human Body: Unraveling the Potential Role of Heat-Shock Proteins in Spaceflight and Future Space Missions. *Biology*. 2024; 13(11): 921. DOI: 10.3390/biology13110921
 22. Ul Haq S., Khan A., Ali M., Khattak A.M., Gai W.-X., Zhang H.-X., Wei A.-M., Gong, Z.-H. Heat Shock Proteins: Dynamic Biomolecules to Counter Plant Biotic and Abiotic Stresses. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(21): 5321. DOI: 10.3390/ijms20215321
 23. Khan Z., Shahwar D. *Role of Heat Shock Proteins (HSPs) and Heat Stress Tolerance in Crop Plants*. / In: Roychowdhury R., Choudhury S., Hasanuzzaman M., Srivastava S. (eds) *Sustainable Agriculture in the Era of Climate Change*. Cham: Springer Nature Switzerland, 2020: 211–234. DOI: 10.1007/978-3-030-45669-6_9
 24. Braun N., Zacharias M., Peschek J., Kastenmüller A., Zou J., Hanzlik M., Haslbeck M., Rappsilber J., Buchner J., Weinkauff S. Multiple molecular architectures of the eye lens chaperone α B-crystallin elucidated by a triple hybrid approach. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011; 108(51): 20491–20496. DOI: 10.1073/pnas.1111014108
 25. Zuo W.-F., Pang Q., Zhu X.-Y., Yang Q.-Q., Zhao Q., He G., Han B., Huang W. Heat shock proteins as hallmarks of cancer: insights from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J. Hematol. Oncol.* 2024; 17: 81. DOI: 10.1186/s13045-024-01601-1
 26. Vos M.J., Hageman J., Carra S., Kampinga H.H. Structural and functional diversities between members of the human HSPB, HSPH, HSPA, and DNAJ chaperone families. *Biochemistry*. 2008; 47(27): 7001–7011. DOI: 10.1021/bi800639z
 27. Kampinga H.H., Hageman J., Vos M.J., Kubota H., Tanguay R.M., Bruford E.A., Cheetham M.E., Chen B., Hightower L.E. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones*. 2009; 14(1): 105–111. DOI: 10.1007/s12192-008-0068-7
 28. Laufen T., Mayer M. P., Beisel C., Klostermeier D., Mogk A., Reinstein J., Bukau B. Mechanism of regulation of hsp70 chaperones by DnaJ cochaperones. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1999; 96(10): 5452–5457. DOI: 10.1073/pnas.96.10.5452
 29. Bakthisaran R., Tangirala R., Rao C.M. Small heat shock proteins: role in cellular functions and pathology. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015; 1854(4): 291–319. DOI: 10.1016/j.bbapap.2014.12.019
 30. Hoter A., El-Sabban M.E., Naim H.Y. The HSP90 family: structure, regulation, function, and implications in health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(9): 2560. DOI: 10.3390/ijms19092560
 31. Zhan S., Lin H., Kong S., Wang S., Wang H., Wang H., Armant, D.R. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol. Aspects Med.* 2013; 34(5): 939–980. DOI: 10.1016/j.mam.2012.12.011
 32. Helmbrecht K., Zeise E., Rensing L. Chaperones in cell cycle regulation and mitogenic signal transduction: a review. *Cell Prolif.* 2000; 33(6): 341–365. DOI: 10.1046/j.1365-2184.2000.00189.x
 33. Beere H.M. «The stress of dying»: the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis. *J. Cell Sci.* 2004; 117(13): 2641–2651. DOI: 10.1242/jcs.01284
 34. Ghosh S., Sarkar P., Basak P., Mahalanobish S., Sil P.C. *Role of Heat Shock Proteins in Oxidative Stress and Stress Tolerance* / In: *Heat Shock Proteins and Stress*. (Heat Shock Proteins; Vol. 15) Asea A., Kaur P. (eds) Cham: Springer Nature Switzerland, 2018: 109–126.
 35. Calderwood S.K., Khaleque M.A., Sawyer D.B., Ciocca D.R. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem. Sci.* 2006; 31(3): 164–172. DOI: 10.1016/j.tibs.2006.01.006
 36. Srivastava P. Roles of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2(3): 185–194. DOI: 10.1038/nri749
 37. Jee B. Heat Shock Proteins and Their Role in Pregnancy: Redefining the Function of “Old Rum in a New Bottle”. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 648463. DOI.org/10.3389/fcell.2021.648463
 38. Datskevich P. N., Nefedova V. V., Sudnitsyna M. V., Gusev N. B. [Mutations of small heat shock proteins and human congenital diseases]. *Biochemistry (Moscow)*. 2012; 77(13): 1500–1514. DOI: 10.1134/S0006279712130081(in Russian)
 39. Pockley A.G., Henderson B. Extracellular cell stress (heat shock) proteins-immune responses and disease: an overview. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2018; 373(1738): 20160522. DOI: 10.1098/rstb.2016.0522
 40. Versari S., Villa A., Bradamante S., Maier J.A. Alterations of the actin cytoskeleton and increased nitric oxide synthesis are common features in human primary endothelial cell response to changes in gravity. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007; 1773(11): 1645–1652. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2007.05.014
 41. Carlsson S.I.M., Bertilaccio M.T.S., Ballabio E., Maier J.A.M. Endothelial stress by gravitational unloading: Effects on cell growth and cytoskeletal organization. *Biochim. Biophys. Acta*. 2003; 1642(3): 173–179. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2003.08.003
 42. Qiu X.B., Shao Y.M., Miao S., Wang L. The diversity of the DnaJ/Hsp40 family, the crucial partners for Hsp70 chaperones. *Cell Mol. Life Sci.* 2006; 63(2): 2560–2570. DOI: 10.1007/s00018-006-6192-6
 43. Fan C.Y., Lee S., Ren H.Y., Cyr D.M. Exchangeable Chaperone Modules Contribute to Specification of Type I and Type II Hsp40 Cellular Function. *Mol. Biol. Cell*. 2004; 15(2): 761–773. DOI: 10.1091/mbc.e03-04-0226
 44. Cyran A.M., Zhitkovich A. Heat Shock Proteins and HSF1 in Cancer. *Front. Oncol.* 2022; 12: 860320. DOI: 10.3389/fonc.2022.860320
 45. Sterrenberg J.N., Blatch G.L., Edkins A.L. Human DNAJ in cancer and stem cells. *Cancer Lett.* 2011; 312: 129–142. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.08.019
 46. Morita R., Nishizawa S., Torigoe T., Takahashi A., Tamura Y., Tsukahara T., Kanaseki T., Sokolovskaya A., Kochin V., Kondo T., Hashino S., Asaka M., Hara I., Hirohashi Y., Sato N. Heat shock protein DNAJB8 is a novel target for immunotherapy of colon cancer-initiating cells. *Cancer Sci.* 2014; 105(4): 389–395. DOI: 10.1111/cas.12362
 47. Zuo W.F., Pang Q., Zhu X., Yang Q.Q., Zhao Q., He G., Han B., Huang W. Heat shock proteins as hallmarks of cancer: insights from molecular

- mechanisms to therapeutic strategies. *J. Hematol. Oncol.* 2024; 17. DOI: 10.1186/s13045-024-01578-x
48. Qu B., Jia Y., Liu Y., Wang H., Ren G., Wang H. The detection and role of heat shock protein 70 in various nondisease conditions and disease conditions: a literature review. *Cell Stress Chaperones.* 2015; 20(6): 885–892. DOI: 10.1007/S12192-015-0618-8
 49. Merchant S., Korbelik M. Heat shock protein 70 is acute phase reactant: response elicited by tumor treatment with photodynamic therapy. *Cell Stress Chaperones.* 2011; 16(2): 153–162. DOI: 10.1007/S12192-010-0227-5
 50. Evgen'ev M. B. Heat shock proteins: A history of study in Russia. *Cell Stress Chaperones.* 2021; 26(4): 617–627. DOI: 10.1007/s12192-021-01211-7
 51. Chen B., Feder M.E., Kang L. Evolution of heat-shock protein expression underlying adaptive responses to environmental stress. *Mol. Ecol.* 2018; 27(15): 3040–3054. DOI: 10.1111/mec.14735
 52. Corydon T.J., Schulz H., Richter P., Strauch S.M., Böhmer M., Ricciardi D.A., Wehlend M., Krüger M., Erzinger G.S., Lebert M., Infanger M., Wise P.M., Grimm D. Current Knowledge about the Impact of Microgravity on Gene Regulation. *Cells.* 2023; 12(8): 1043. DOI: 10.3390/cells12071043
 53. Prasad B., Richter P., Vadakedath N., Mancinelli R., Krüger M., Strauch S.M., Grimm D., Darriet P., Chapel J.-P., Cohen J., Lebert M. Exploration of space to achieve scientific breakthroughs. *Biotechnol. Adv.* 2020; 43: 107572. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2020.107572
 54. Najrana T., Sanchez-Esteban J. Mechanotransduction as an Adaptation to Gravity. *Front. Pediatr.* 2016; 4: 140. DOI: 10.3389/fped.2016.00140
 55. Narayanan S.A. Gravity's effect on biology. *Front. Physiol.* 2023; 14: 1199175. DOI: 10.3389/fphys.2023.1199175
 56. Zupanska A.K., Denison F.C., Ferl R.J., Paul A.L. Spaceflight engages heat shock protein and other molecular chaperone genes in tissue culture cells of *Arabidopsis thaliana*. *Am. J. Botany.* 2013; 100(1): 235–248. DOI: 10.3732/ajb.1200333
 57. Ogneva I. V., Belyakin S. N., Sarantseva S. V. The Development of *Drosophila Melanogaster* under Different Duration Space Flight and Subsequent Adaptation to Earth Gravity. *PLoS ONE.* 2016; 11(1): e0166885. DOI: 10.1371/journal.pone.0166885
 58. Hateley S., Hosamani R., Bhardwaj S.R., Pachter L., Bhattacharya S. Transcriptomic response of *Drosophila melanogaster* pupae developed in hypergravity. *Genomics.* 2016; 108(5–6): 158–167. DOI: 10.1016/j.ygeno.2016.09.002
 59. Pala R., Cruciani S., Manca A., Garroni G., El Faqr M.A., Lentini V., Capobianco G., Pantaleo A., Maioli M. Mesenchymal Stem Cell Behavior under Microgravity: From Stress Response to a Premature Senescence. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(9): 7753. DOI: 10.3390/ijms24097753
 60. Maier J.A., 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
 61. Ma X., Wehlend M., Schulz H., Saar K., Hübner N., Infanger M., Bauer J., Grimm D. Genomic approach to identify factors that drive the formation of three-dimensional structures by EA. hy926 endothelial cells. *PLoS ONE.* 2013; 8(5): e64402. DOI: 10.1371/journal.pone.0064402.e64402
 62. Buravkova L., Romanov Y., Rykova M., Grigorieva O., Merzlikina N. Cell-to-cell interactions in changed gravity: ground-based and flight experiments. *Acta Astronautica.* 2005; 57(2–8): 67–74. DOI: 10.1016/j.actaastro.2005.03.012
 63. Ma X., Sickmann A., Pietsch J., Wildgruber R., Weber G., Infanger M., Bauer J., Grimm D. Proteomic differences between microvascular endothelial cells and the EA. hy926 cell line forming three-dimensional structures. *Proteomics.* 2014; 14(6): 689–698. DOI: 10.1002/pmic.201300453
 64. Cazzaniga A., Locatelli L., Castiglioni S., Maier J.A.M. The dynamic adaptation of primary human endothelial cells to simulated microgravity. *FASEB J.* 2019; 33(5): 5957–5966. DOI: 10.1096/fj.201802203RR
 65. Locatelli L., Maier J.A.M. Cytoskeletal Remodeling Mimics Endothelial Response to Microgravity. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 733573. DOI: 10.3389/fcell.2021.733573
 66. Cotrupi S., Maier J.A. Is HSP70 upregulation crucial for cellular proliferative response in simulated microgravity? *J. Gravit. Physiol.* 2004; 11(2): 173–176.
 67. Versari S., Villa A., Bradamante S., Maier J.A. Alterations of the actin cytoskeleton and increased nitric oxide synthesis are common features in human primary endothelial cell response to changes in gravity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1773: 1645–1652. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2007.05.014
 68. Fitts R.H., Trappe S.W., Costill D.L., Gallagher P.M., Creer A.C., Colloton P.A., Peters J.R., Romatowski J.G., Bain J.L., Riley D.A. Prolonged space flight-induced alterations in the structure and function of human skeletal muscle fibres. *J. Physiol.* 2010; 588(18): 3567–3592. DOI: 10.1113/JPHYSIOL.2010.188508
 69. Murgia M., Rittweger J., Reggiani C., Bottinelli R., Mann M., Schiaffino S., Narici M.V. Spaceflight on the ISS changed the skeletal muscle proteome of two astronauts. *NPJ Microgravity.* 2024; 10(1): 60. DOI: 10.1038/s41526-024-00406-3
 70. Ishihara A., Roy R.R., Ohira Y., Ibata Y., Edgerton V.R. Hypogravity-induced atrophy of rat slow-twitch muscle: Adaptation via increased mRNA levels of ubiquitin ligases. *J. Appl. Physiol.* 2003; 94: 911–918.
 71. Siddiqui J.A., Partridge N.C. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology.* 2016; 31: 233–245. DOI: 10.1152/physiol.00061.2014
 72. Sibonga J., Matsumoto T., Jones J., Shapiro J., Lang T., Shackelford L., Smith S.M., Young M., Keyak J., Kohri K., Ohshima H., Spector E., LeBlanc A. Resistive exercise in astronauts on prolonged spaceflights provides partial protection against spaceflight-induced bone loss. *Bone.* 2019; 128: 112037. DOI: 10.1016/J.BONE.2019.07.013
 73. Cazzaniga A., Maier J.A.M., Castiglioni S. Impact of simulated microgravity on human bone stem cells: New hints for space medicine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016; 473: 181–186. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.075
 74. Cui Y., Zhou J., Li C., Wang P., Zhang M., Liu Z., Yi Y., Zhang J. Effects of simulated weightlessness on liver Hsp70 and Hsp70mRNA expression in rats. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2010; 3: 48–54.
 75. Ding Y., Zou J., Li Z., Tian J., Abdelalim S., Du F., She R., Wang D., Tan C., Wang H., Chen W., Lv D., Chang, L. Study of histopathological and molecular changes of rat kidney under simulated weightlessness and resistance training protective effect. *PLoS ONE.* 2011; 6(5): e20008. DOI: 10.1371/journal.pone.0020008
 76. Crucian B., Sams C. Immune system dysregulation during spaceflight: Clinical risk for exploration-class missions. *J. Leukoc. Biol.* 2009; 86(5): 1017–1018. DOI: 10.1189/jlb.0709500
 77. Crucian B., Stowe R., Mehta S., Uchakin P., Quiarte H., Pierson D., Sams C. Immune system dysregulation occurs during short duration spaceflight on board the space shuttle. *J. Clin. Immunol.* 2013; 33(2): 456–465. DOI: 10.1007/s10875-012-9824-7
 78. Rooney B.V., Crucian B.E., Pierson D.L., Laudenslager M.L., Mehta S.K. Herpes Virus Reactivation in Astronauts During Spaceflight and Its Application on Earth. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 16. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00016
 79. Ishii H., Endo R., Hamanaka S., Hidaka N., Miyauchi M., Hagiwara N., Miyao T., Yamamori T., Aiba T., Akiyama N., Akiyama T. Establishing a method for the cryopreservation of viable peripheral blood mononuclear cells in the International Space Station. *NPJ Microgravity.* 2024; 10: 84. DOI: 10.1038/s41526-024-00426-z
 80. Novoselova E.G., Lunin S.M., Khrenov M.O., Parfenyuk S.B., Novoselova T.V., Shenkman B.S., Fesenko E.E. Changes in immune cell signalling, apoptosis and stress response functions in mice returned from the BION-M1 mission in space. *Immunobiology.* 2015; 220(4): 500–509. DOI: 10.1016/j.imbio.2014.10.021

Сведения об авторах:

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>

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>

Морозов Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-5822-5729>