

DOI: [10.7242/1999-6691/2021.14.2.14](https://doi.org/10.7242/1999-6691/2021.14.2.14)

УДК 616-006.6-091; 535.015

## АНАЛИЗ РЕЛЬЕФА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК MCF-7 ПРИ АПОПТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ НА ОСНОВЕ ФАЗОВО-КОНТРАСТНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ИНТЕРФЕРЕНЦИОННОЙ МИКРОСКОПИИ

А.М. Игнатова<sup>1,2</sup>, А.С. Никитюк<sup>1</sup>, Ю.В. Баяндин<sup>1</sup>, В.В. Гришко<sup>3</sup>, О.Б. Наймарк<sup>1</sup><sup>1</sup>Институт механики сплошных сред УрО РАН, Пермь, Российская Федерация<sup>2</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, Российская Федерация<sup>3</sup>Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Российская Федерация

Данные о рельефе поверхности клетки позволяют прогнозировать ее поведение и являются индикатором, дающим возможность оценить, находится ли клетка в состоянии апоптоза, то есть в состоянии гибели за счет активации внутриклеточных реакций (такое состояние клетки возникает как при нормальном развитии, так и в результате патологического процесса). Универсального метода регистрации состояния рельефа клетки и других ее механобиологических параметров не выработано, перспективной представляется лазерная интерференционная микроскопия. Цель работы – анализ поверхности опухолевых клеток при апоптических изменениях клеток рака молочной железы по фазово-контрастным (фазовым) изображениям, полученным методом лазерной интерференционной микроскопии (ЛИМ). Объектом данного исследования служат клетки линии MCF-7 (эпителиоподобной линии, образуемой клетками аденокарциномы протоков молочной железы человека) в нативном (со структурой непораженной клетки) состоянии и состоянии индуцированного апоптоза под действием противоопухолевого антибиотика доxorубина. Изучение поверхности клеток основывается на интерпретации изолиний, построенных по данным об оптической толщине клеток и их морфологии в совокупности. По фазовым изображениям клеток определяются их общие морфометрические показатели. Визуализация оптических данных и их интерпретация выполняется с использованием программного обеспечения ImageJ–Fiji. Согласно критерию Уилкоксона–Манна–Уитни взятые для исследования выборки данных о клетках достоверно различны по их максимальному диаметру, периметру и коэффициенту сферичности. По результатам анализа изолинейных изображений построена диаграмма фазового состояния клеток в нативном состоянии и в состоянии апоптоза. Согласно диаграмме, в целом площадь сечений апоптотных клеток значительно меньше, чем площадь сечений нативных клеток на тех же координатах высоты. Характеристика клеток в рамках предложенной фазовой диаграммы согласуется с морфологическими признаками процесса апоптоза клеток, который регистрируется с помощью классических методов микроскопии. Построение диаграмм состояния клеток по параметрам их рельефа является перспективным для слежения за клеточным поведением и его прогнозирования, а также для оценки эффекта действия препаратов и терапевтических методов воздействия на патологические проявления.

*Ключевые слова:* механобиология клетки, лазерная микроскопия, анализ изображений, рельеф клетки, изолинии, апоптоз, критерий Уилкоксона–Манна–Уитни

## ANALYSIS OF THE RELIEF OF MCF-7 TUMOR CELLS DURING APOPTOSIS ON THE BASIS OF PHASE-CONTRAST IMAGES OBTAINED BY LASER INTERFERENCE MICROSCOPY

A.M. Ignatova<sup>1,2</sup>, A.S. Nikityuk<sup>1</sup>, Yu.V. Bayandin<sup>1</sup>, V.V. Grishko<sup>3</sup> and O.B. Naimark<sup>1</sup><sup>1</sup>Institute of Continuous Media Mechanics UB RAS, Perm, Russian Federation<sup>2</sup>Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation<sup>3</sup>Institute of Technical Chemistry UB RAS, Perm, Russian Federation

Data on the surface topography of the cell makes it possible to predict its behavior and is an indicator to assess whether it is in a state of apoptosis, that is, in a state of death due to the activation of intracellular reactions; this state of a cell occurs both during normal development and as a result of a pathological process. A universal method for recording the state of the relief of the cell and its other mechanobiological parameters has not been developed, and therefore laser interference microscopy is promising for this purpose. The aim of this work is to evaluate the state of the surface of tumor cells during the apoptotic changes in breast cancer cells by analyzing the phase contrast (phase) images obtained by laser interference microscopy. The object of the study is the cells of the MCF-7 line (epithelial-like adenocarcinoma of the human mammary gland) in a native state and in a state of induced apoptosis under the action of doxorubicin. The analysis of the cell surface involves interpretation of data on the optical thickness of cells and their morphology through the construction of isolines. Based on the analysis of phase images of cells, their general morphometric parameters were determined. Visualization of optical data and their interpretation was performed using the ImageJ–Fiji software. According to the Wilcoxon–Mann–Whitney test, the samples under study are significantly different in maximum diameter, perimeter, and sphericity coefficient. Based on the analysis of isolinear images, a diagram of the phase state of cells in a native state and in a state of apoptosis was constructed. According to the diagram, the cross-sectional area of apoptotic cells is generally much smaller than the cross-sectional area of native cells at the same height levels. The characteristics of cells within the framework of the proposed phase diagram are consistent with the morphological cell apoptosis signs, which are recorded using classical microscopic methods. The construction of the diagrams of the state of cells according to the parameters of their relief holds promise for assessing the cellular behavior, predicting it, as well as for analyzing the effect of drugs and therapeutic methods on pathological cells.

*Key words:* cell mechanobiology, laser microscopy, image analysis, cell relief, isolines, apoptosis, Wilcoxon-Mann-Whitney test

### 1. Введение

Поверхность клетки — это механобиологический объект, который включает плазматическую мембрану и цитоскелет, и его состояние, в частности рельеф, зависит от внешних физических воздействий и

биохимических процессов как внутри клетки, так и в окружающей ее среде. Известно [1, 2], что внеклеточные биофизические сигналы оказывают значительное влияние на клеточное поведение, включающее рост клеток, их подвижность, дифференцировку, апоптоз, экспрессию генов, адгезию и способность к передаче сигналов. Важность законов физики и необходимость их включения в биологические модели были подчеркнуты в классической работе основателя математической биологии Дарси Томпсона («О росте и форме», 1917 г.).

В более поздних работах [3–5], посвященных механобиологии клеток, высказывается идея о том, что направленные изменения механических свойств внутриклеточных структур, таких как цитоскелет (структура из микротрубочек и белков, обеспечивающая клетке форму, прочность и подвижность) и цитоплазмы (содержимое клетки, ограниченное ее мембраной, за исключением ядра), позволяют управлять внутриклеточными сигналами и таким образом инициировать или подавлять в клетках как физиологические, так и патологические процессы. Доказано [6], что изменения внутриклеточных структур, вызванные внешними силами, взаимодействием с другими клетками или материалами могут изменить фенотип (совокупность индивидуальных характеристик) клетки, причем клетки разного фенотипа имеют различную морфологию и состояние поверхности [7]. Знание физических и механических предпосылок к изменению фенотипа — важный аспект понимания генеза наиболее опасных заболеваний, включая рак, повреждение центральной нервной системы, фиброзные заболевания и инфаркт миокарда. В этой связи идентификация патологических клеток через оценку их морфологии и рельефа представляется перспективным методом в исследовательской и клинической практике.

Физико-механическим процессом, базовым в понимании взаимодействия клеток с внешней средой, является адгезия. Адгезивные силы между клетками поддерживают механическую целостность многоклеточных тканей и бактериальных пленок и, как установлено в [8], действуют подобно механотрансдукторам, то есть переводят механические сигналы в биохимические. В результате такого преобразования, а также механического воздействия на клетки изменяется натяжение мембраны, что влечет за собой изменение механических свойств составляющих цитоскелетный аппарат клетки, и в совокупности приводит к изменению ее формы, рельефа поверхности, а следовательно, и ее функций.

В целом из исследований в области механобиологии клетки можно сделать вывод, что морфология и параметры рельефа поверхности играют роль индикаторов состояния клетки и могут быть использованы для формулирования прогноза поведения отдельных клеток и их совокупностей.

Индикация состояния клетки и рельефа ее поверхности по морфометрическим параметрам, в частности, регистрация апоптических изменений, необходима для выявления механизма развития патологических процессов и оценки терапевтического действия средств, инициирующих разрушение патологических (раковых) клеток. В настоящее время унифицированного подхода к идентификации механобиологических параметров клетки не выработано, одним из наиболее современных и перспективных методов прижизненной регистрации морфологических параметров клеток в динамике является лазерная интерференционная микроскопия.

Цель настоящей работы — анализ рельефа опухолевых клеток при апоптических изменениях по фазово-контрастным (фазовым) изображениям клеток рака молочной железы линии MCF-7 методом лазерной интерференционной микроскопии (ЛИМ).

## 2. Материалы и методы исследования

Объектом исследования служила клеточная линия MCF-7 (эпителиоподобная аденокарцинома протоков молочной железы человека), выделенная в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва). Клетки MCF-7 культивировались в питательной среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium), произведенной НПП «ПанЭко», Россия) с добавлением 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки (продукция РАА Laboratories GmbH, Австрия), 2 мМ L-глутамин и смеси 1%-ного пенициллина/стрептомицина (1000 ЕД/мл; 10 мг/мл) (продукция НПП ПанЭко, Россия). Культивирование проводилось в CO<sub>2</sub>-инкубаторе фирмы Thermo Fisher Scientific, США при (+37,0±1,0)°C и (5,0±0,5)% CO<sub>2</sub> во влажной атмосфере. Исследовались нативное состояние клеток и состояние индуцированного апоптоза.

В качестве проапоптотического агента применяли синтетический противоопухолевый препарат доксорубин гидрохлорид (Mg 579,98) — C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>ClNO<sub>11</sub> (Tocris Bioscience, США). Доксорубин гидрохлорид растворяли в 100%-ном ДМСО (диметилсульфоксид), далее разводили в среде DMEM. Полученный раствор добавляли к монослою клеток MCF-7 до заданной конечной концентрации IC<sub>50</sub>=0,3 мкМ. Концентрацию IC<sub>50</sub> (значение 50%-ной ингибирующей концентрации) определяли при помощи теста метаболической активности клеток (МТТ-теста) [9] на основе дозозависимых кривых и программы GraphPad Prism 6.0.

Подготовку образцов клеток MCF-7 осуществляли следующим образом. Предварительно выращенный монослой клеток MCF-7 открепляли с поверхности культурального флакона с использованием смеси (1:4) растворов 0,25%-ного трипсина (MP Biomedicals, США) и версена (0,2%-ного ЭДТА в фосфатном буфере

(ПанЭко, Россия). Полученную клеточную суспензию центрифугировали 3 мин при 1500 об/мин, затем жидкую фазу, оставшуюся после того, как нерастворимые вещества осели в процессе центрифугирования (супернатант), удаляли, клетки ресуспендировали (повторно приводили во взвешенное состояние) в 3 мл среды DMEM. Подсчет количества клеток осуществляли в камере Горяева при помощи оптического микроскопа Meiji Techno серии TC5200 (Япония) при 200-кратном увеличении. Далее в асептических условиях в чашку Петри диаметром 60 мм с предварительно внесенным стерильным стеклом 24×50 мм, добавляли 6 мл среды DMEM, а затем вносили клеточную суспензию до конечной концентрации  $3 \times 10^5$  клеток/мл. Клетки MCF-7 инкубировали при температуре  $(+37,0 \pm 1,0)^\circ\text{C}$  во влажной атмосфере  $(5,0 \pm 0,5)\%$   $\text{CO}_2$ . Через 24 ч к клеткам MCF-7 в чашке Петри добавляли раствор доксорубина. Инкубирование клеток продолжалось еще в течение 18 ч при указанных выше условиях. Для контроля использовали клетки MCF-7 без воздействия доксорубина (нативные клетки).

Препараты клеток для микроскопии готовили путем нанесения по периметру диэлектрического предметного стекла с зеркальным напылением тонкого слоя силиконовой смазки (спейсера). Далее покровное стекло с закрепленными клетками переносили на подготовленный спейсер таким образом, чтобы клетки находились в буферной зоне в питательной среде. Полученные препараты клеток исследовали при помощи лазерного интерференционного микроскопа МИМ-340 (изготовитель холдинг «Швабе», Россия) в центре коллективного пользования «Исследования материалов и вещества» Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук [11].

Для оценки состояния поверхности и морфологии клеток произведены замеры оптической толщины клеток; этот показатель вычисляется по данным о локальной задержке фазы промодулированного клеткой пучка лучей лазера. Затем проанализировано фазовое изображение клетки, которое сформировалось на основе ее геометрических показателей, соответствующих высоте, диаметру (минимальному и максимальному), периметру, площади и коэффициенту сферичности [10]. Используемый для измерения оптической толщины нативных и апоптотических клеток лазерный интерференционный микроскоп МИМ-340 имел полупроводниковый лазер с длиной волны 655 нм в качестве источника когерентного излучения и объектив с 10-кратным увеличением.

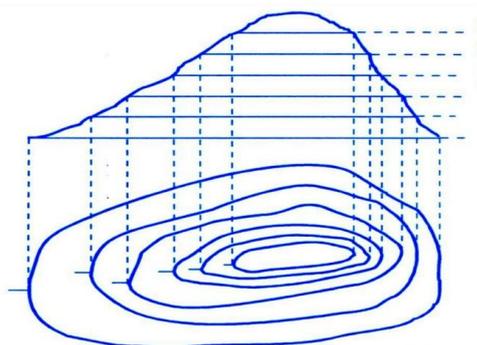


Рис. 1. Схематичный вид построенных изолиний

Всего было измерено 60 нативных и апоптотических клеток MCF-7, в том числе 30 нативных клеток и 30 клеток под действием доксорубина. Математический аппарат, использованный для преобразования оптических измерений в геометрические характеристики, описан в работе [12].

Анализ поверхности клеток основывался на интерпретации данных об оптической толщине клеток и их морфологии в совокупности по построенным изолиниям. Изолинии образовывали группу концентрических расположенных фигур, соотносящихся с сечениями клетки, осуществляемыми на различной высоте параллельно подложке (Рис. 1). Площадь фигур, соответствующих сечениям, уменьшалась по мере увеличения высоты

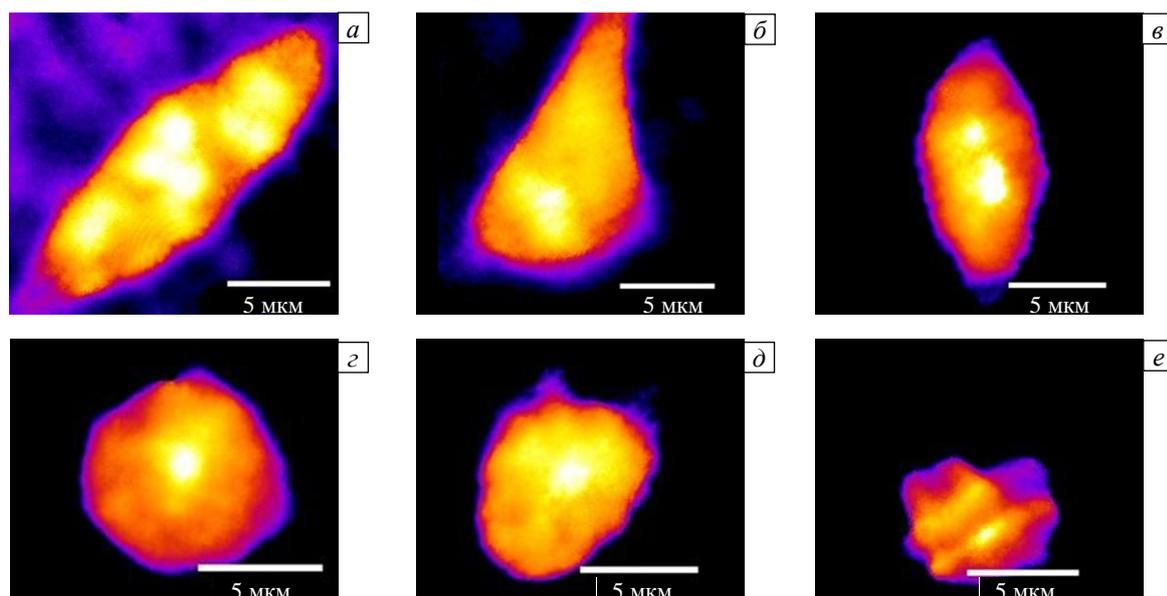
относительно подложки. Графическая зависимость, характеризующая данное изменение, принималась в исследовании за характеристику поверхности, аналогичную рельефу.

Сопоставление установленных числовых параметров контрольных (нативных) и апоптотических (после воздействия доксорубина) клеток MCF-7 проводили с помощью непараметрического метода Уилкоксона–Манна–Уитни [13]. Визуализация оптических данных и их интерпретация путем построения изолиний выполнена с использованием программного обеспечения ImageJ-Fiji.

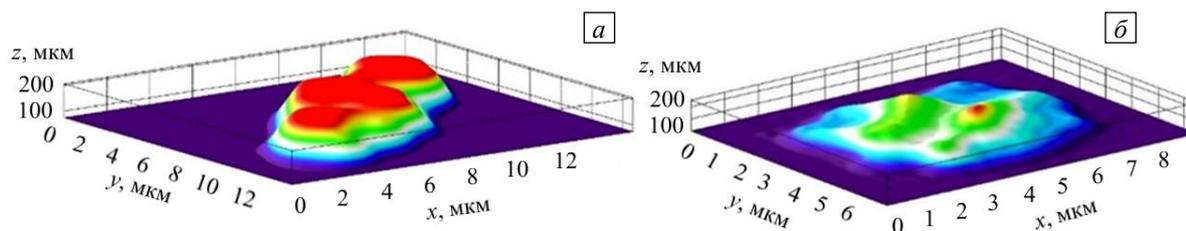
### 3. Результаты и их обсуждение

На рисунке 2 представлены результаты визуализации фазового изображения клеток MCF-7 из контрольной группы (нативных) (Рис. 2а–в) и в состоянии апоптоза после воздействия доксорубина (Рис. 2г–е). Исходя из этих фазовых изображений, сформированы трехмерные визуализации (Рис. 3) и соответствующие им паттерны изолиний (Рис. 4).

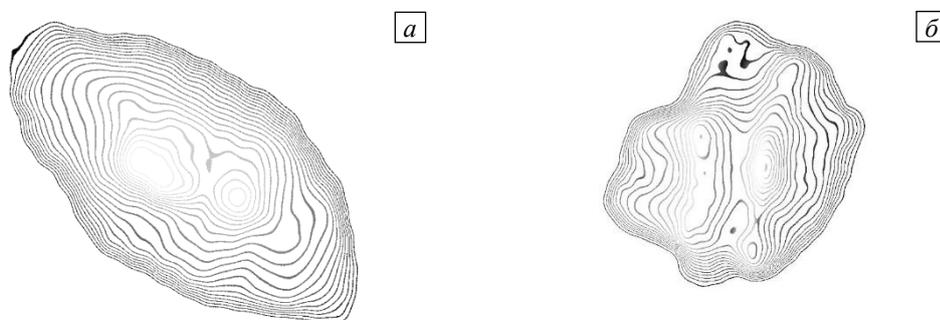
На полученных фазовых изображениях клеток выделяли контур и осуществляли расчеты морфометрических показателей, включая коэффициент сферичности. Таблица 1 содержит основные морфометрические характеристики фазовых изображений клеток. Разница между медианными значениями высоты, максимального и минимального диаметров, периметра, площади и коэффициента сферичности двух групп составляет в среднем 2,5, 57, 11, 30, 47 и 14% соответственно. Согласно критерию Уилкоксона–Манна–Уитни анализируемые выборки достоверно различны по максимальному диаметру, периметру и коэффициенту сферичности (относительная погрешность определения коэффициента сферичности ( $p$ -значение) не превышает 0,01).



**Рис. 2.** Фазовое состояние клеток MCF-7: контрольная группа (а–в); после апоптоза, индуцированного синтетическим противоопухолевым препаратом доксорубицина гидрохлорида (г–е)



**Рис. 3.** Трехмерная визуализация рельефа клеток MCF-7: контрольная группа в нативном состоянии (а), после апоптоза, индуцированного синтетическим противоопухолевым препаратом доксорубицина гидрохлорида (б)



**Рис. 4.** Паттерны изолиний, характеризующие рельефы клеток MCF-7: контрольная группа в нативном состоянии (а), после апоптоза, индуцированного синтетическим противоопухолевым препаратом доксорубицина гидрохлорида (б)

Таблица 1. Морфометрические характеристики клеток MCF-7 в нативном состоянии и после апоптоза, индуцированного синтетическим противоопухолевым препаратом доксорубицина гидрохлорида

Состояние клетки	Характеристика					
	Высота, нм	Диаметр $D$ , мкм		Периметр $P$ , мкм	Площадь $S$ , мкм <sup>2</sup>	Коэффициент сферичности
		$D_{\max}$	$D_{\min}$			
Нативное	136,32 ± 39,28	*14,74 ± 2,56	7,68 ± 1,42	**40,53 ± 6,72	77,10 ± 17,29	***0,60 ± 0,08
Апоптоз	138,52 ± 16,98	8,43 ± 0,46	6,82 ± 0,47	28,02 ± 1,34	40,78 ± 5,30	0,70 ± 0,07

*Примечания:* \*  $U = 35 < U_{\text{кр}} = 317$ ;  $p = 0,004$ ; \*\*  $U = 25 < U_{\text{кр}} = 317$ ;  $p = 0,009$ ; \*\*\*  $U = 310 < U_{\text{кр}} = 317$ ;  $p = 0,01$ , где  $U$  – расчетный критерий Уилкоксона–Манна–Уитни для сравнения данных из групп нативного состояния и апоптоза,  $U_{\text{кр}}$  – критическое значение критерия Уилкоксона–Манна–Уитни, соответствующее размеру выборки, относительно которого оценивается расчетный критерий

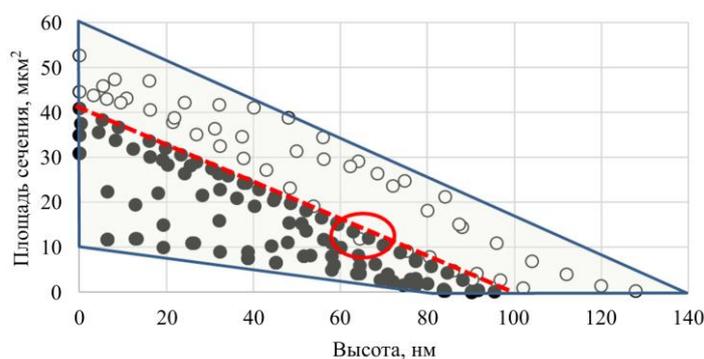


Рис. 5. Диаграмма фазового состояния клеток MCF-7:  $\circ$  – нативное,  $\bullet$  – в апоптозе

площадей сечений и высот клеток. Символами « $\circ$ » обозначены значения для клеток контрольной группы, символами « $\bullet$ » — для клеток из группы с индуцированным апоптозом. Клетки из обеих экспериментальных групп располагаются упорядоченно, что позволяет разделить фазовую плоскость на две зоны, одну характерную для клеток в нативном состоянии, другую — для клеток, подвергнутых апоптозу. На диаграмме выделены область, соответствующая значению площади сечения клетки 10–20 мкм<sup>2</sup> на высотах 50–70 нм, в которой обозначения обеих групп накладываются друг на друга, и условная граница (см. штриховую линию) между областями апоптоза и нативного состояния. Это говорит о том, что данный параметр рельефа клетки служит наиболее стабильным показателем, характерным для термодинамического равновесия, и присутствует как у нативных клеток, так и у клеток, подвергнутых апоптозу.

Приведенная фазовая диаграмма состояния поверхности указывает на то, что рельеф клеток, измененных в процессе апоптоза, менее равномерный, чем у нативных клеток, на нем выделяется большее число отдельных пиков на разных высотах, которые в совокупности формируют складки, не характерные для нативного состояния. В целом площадь сечений апоптозных клеток значительно меньше, чем площадь сечений нативных клеток на тех же уровнях высоты. Характеристика клеток в рамках предложенной фазовой диаграммы согласуется с морфологическими признаками процесса апоптоза клеток, которые регистрируются с помощью классических методов микроскопии [14] и отмечаются в предшествующих работах авторов [12]. Она отражает изменение формы клетки, заключающееся в переходе к округлой форме и последующем «сморщивании» с формированием складок на поверхности.

#### 4. Заключение

Проведен анализ рельефа клеток MCF-7 в нативном состоянии и при апоптотических изменениях на основе фазово-контрастных (фазовых) изображений, полученных методом лазерной интерференционной микроскопии (ЛИМ). Установлено количественное отличие между медианными значениями высоты, минимального и максимального диаметров, периметра, площади и коэффициента сферичности клеток в указанных состояниях. В сравнении с нативными клетками обнаружены особенности в рельефе клеток в состоянии апоптоза, которые заключаются в разупорядочении рельефа, выделении множественных отдельных пиков на разных высотах и уменьшении площади сечений по высоте клеток. С учетом найденных отличий построена фазовая диаграмма состояния клеток MCF-7, которая позволяет по морфологическим параметрам рельефа отличать нативные клетки от апоптотически измененных, что является перспективным для оценки клеточного поведения, его прогнозирования, а также для отслеживания эффективности действия препаратов и терапевтических методов воздействия на патологические клетки.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Государственный контракт № АААА-А19-119013090021-5).

#### Литература

1. Zhang C., Wang F., Gao Z., Zhang P., Gao J., Wu X. Regulation of hippo signaling by mechanical signals and the cytoskeleton // *DNA Cell Biol.* 2020. Vol. 39. P. 159-166. <https://doi.org/10.1089/dna.2019.5087>
2. Vaidžulytė K., Coppey M., Schauer K. Intracellular organization in cell polarity – placing organelles into the polarity loop // *J. Cell Sci.* 2019. Vol. 132. jcs230995. <https://doi.org/10.1242/jcs.230995>
3. Etienne-Manneville S. Cytoplasmic intermediate filaments in cell biology // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2018. Vol. 34. P. 1-28. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100617-062534>
4. Pegoraro A.F., Janmey P., Weitz D.A. Mechanical properties of the cytoskeleton and cells // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017. Vol. 9. a022038. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022038>

5. Fletcher D.A., Mullins R.D. Cell mechanics and the cytoskeleton // *Nature*. 2010. Vol. 463. P. 485-492. <https://doi.org/10.1038/nature08908>
6. Armistead F.J., Gala De Pablo J., Gadêlha H., Peyman S.A., Evans S.D. Cells under stress: An inertial-shear microfluidic determination of cell behavior // *Biophys. J.* 2019. Vol. 116. P. 1127-1135. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2019.01.034>
7. Chen Z., Luo Q., Yuan L., Song G. Microgravity directs stem cell differentiation // *Histol. Histopathol.* 2017. Vol. 32. P. 99-106. <https://doi.org/10.14670/HH-11-810>
8. Bauer J. Microgravity and cell adherence // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. 2214. <https://doi.org/10.3390/ijms21062214>
9. Lin W., Zhang G., Cao P., Zhang D., Zheng Y., Wu R., Qin L., Wang G., Wen T. Cytotoxicity and its test methodology for a bioabsorbable nitrided iron stent // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2015. Vol. 103. P. 764-776. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33246>
10. Partovinia A., Vatankhah E. Experimental investigation into size and sphericity of alginate micro-beads produced by electrospraying technique: Operational condition optimization // *Carbohydr. Polym.* 2019. Vol. 209. P. 389-399. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.01.019>
11. Nebogatikov V., Nikitiuk A., Konyshova A., Ignatyev P., Grishko V., Naimark O. Study of morphological changes in breast cancer cells MCF-7 under the action of pro-apoptotic agents with laser modulation interference microscope MIM-340 // *AIP Conf. Proc.* 2017. Vol. 1882. 020053. <https://doi.org/10.1063/1.5001632>
12. Naimark O. Mesoscopic cell dynamics in different environment and problem of cancer // *AIP Conf. Proc.* 2019. Vol. 2167. 020237. <https://doi.org/10.1063/1.5132104>
13. Lehmann E.L., D'Abbrera H.J.M. *Nonparametrics: statistical methods based on ranks*. Springer, 2006. 464 p.
14. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death // *Toxicol. Pathol.* 2007. Vol. 35. P. 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>

## References

1. Zhang C., Wang F., Gao Z., Zhang P., Gao J., Wu X. Regulation of hippo signaling by mechanical signals and the cytoskeleton. *DNA Cell Biol.*, 2020, vol. 39, pp. 159-166. <https://doi.org/10.1089/dna.2019.5087>
2. Vaidžiulytė K., Coppey M., Schauer K. Intracellular organization in cell polarity – placing organelles into the polarity loop. *J. Cell Sci.*, 2019, vol. 132, jcs230995. <https://doi.org/10.1242/jcs.230995>
3. Etienne-Manneville S. Cytoplasmic intermediate filaments in cell biology. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, 2018, vol. 34, pp. 1-28. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100617-062534>
4. Pegoraro A.F., Janmey P., Weitz D.A. Mechanical properties of the cytoskeleton and cells. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2017, vol. 9, a022038. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022038>
5. Fletcher D.A., Mullins R.D. Cell mechanics and the cytoskeleton. *Nature*, 2010, vol. 463, pp. 485-492. <https://doi.org/10.1038/nature08908>
6. Armistead F.J., Gala De Pablo J., Gadêlha H., Peyman S.A., Evans S.D. Cells under stress: An inertial-shear microfluidic determination of cell behavior. *Biophys. J.*, 2019, vol. 116, pp. 1127-1135. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2019.01.034>
7. Chen Z., Luo Q., Yuan L., Song G. Microgravity directs stem cell differentiation. *Histol. Histopathol.*, 2017, vol. 32, pp. 99-106. <https://doi.org/10.14670/HH-11-810>
8. Bauer J. Microgravity and cell adherence. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, 2214. <https://doi.org/10.3390/ijms21062214>
9. Lin W., Zhang G., Cao P., Zhang D., Zheng Y., Wu R., Qin L., Wang G., Wen T. Cytotoxicity and its test methodology for a bioabsorbable nitrided iron stent. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, 2015, vol. 103, pp. 764-776. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33246>
10. Partovinia A., Vatankhah E. Experimental investigation into size and sphericity of alginate micro-beads produced by electrospraying technique: Operational condition optimization. *Carbohydr. Polym.*, 2019, vol. 209, pp. 389-399. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.01.019>
11. Nebogatikov V., Nikitiuk A., Konyshova A., Ignatyev P., Grishko V., Naimark O. Study of morphological changes in breast cancer cells MCF-7 under the action of pro-apoptotic agents with laser modulation interference microscope MIM-340. *AIP Conf. Proc.*, 2017, vol. 1882, 020053. <https://doi.org/10.1063/1.5001632>
12. Naimark O. Mesoscopic cell dynamics in different environment and problem of cancer. *AIP Conf. Proc.*, 2019, vol. 2167, 020237. <https://doi.org/10.1063/1.5132104>
13. Lehmann E.L., D'Abbrera H.J.M. *Nonparametrics: statistical methods based on ranks*. Springer, 2006. 464 p.
14. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.*, 2007, vol. 35, pp. 495-516. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>

Поступила в редакцию 15.04.2021; после доработки 26.04.2021; принята к опубликованию 28.04.2021

## Сведения об авторах

Игнатова Анна Михайловна, дтн, снс, Институт механики сплошных сред УрО РАН (ИМСС УрО РАН), 614018, г. Пермь, ул. Академика Королёва, д. 1; e-mail: iampstu@gmail.com

Никитюк Александр Сергеевич, б/с, мнс, ИМСС УрО РАН; e-mail: nas@icmm.ru

Баяндин Юрий Витальевич, кфмн, снс, ИМСС УрО РАН; e-mail: buv@icmm.ru

Гришко Виктория Викторовна, кхм, доц., зав. лаб., Институт технической химии УрО РАН (ИТХ УрО РАН), 614018, г. Пермь, ул. Академика Королёва, д. 3; e-mail: grishko@itc.perm.ru

Наймарк Олег Борисович, дфмн, проф., зав. лаб., ИМСС УрО РАН; e-mail: naimark@icmm.ru