

МЕХАНОСЕНСИТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТОК: ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ И РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2020.12.4.10

УДК 616–073:615.828:577

Поступила 13.12.2019 г.

© Ю.П. Потехина, д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова¹;
А.И. Филатова, студентка педиатрического факультета¹;
Е.С. Трегубова, д.м.н., профессор кафедры остеопатии²; доцент Института остеопатии³;
Д.Е. Мохов, д.м.н., зав. кафедрой остеопатии²; директор Института остеопатии³

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
Н. Новгород, 603005;

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, ул. Кирочная, 41,
С.-Петербург, 191015;

³Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская набережная, 7–9,
С.-Петербург, 199034

Регуляторные сигналы в организме не ограничиваются химическими и электрическими. Есть еще один вид важных сигналов для клеток — механические (из внешней среды и возникающие в самом организме), которым незаслуженно придается меньшее значение. В обзоре обобщается новая информация о механосенситивности различных клеток соединительной ткани и нервной системы. Приводятся примеры участия механических стимулов в регуляции роста, развития, дифференцировки и функционирования тканей и органов. Основное внимание уделяется таким процессам, как ремоделирование костной ткани, заживление ран, рост нейритов, формирование нейронных сетей. Описаны механизмы механотрансдукции, участвующие в них клеточные органеллы и молекулы с механосенситивными свойствами, показана роль внеклеточного матрикса. Исследуется значение механосенситивности и механических свойств клеток в развитии некоторых патологий. Рассматривается возможная роль механосенситивности в реализации эффектов механических и мануальных методов лечения.

Ключевые слова: механосенситивность; механотрансдукция; механические стимулы; внеклеточный матрикс; остеопатическая манипулятивная терапия; мезенхимальные стволовые клетки.

Как цитировать: Potekhina Yu.P., Filatova A.I., Tregubova E.S., Mokhov D.E. Mechanosensitivity of cells and its role in the regulation of physiological functions and the implementation of physiotherapeutic effects (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(4): 77–90, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.4.10>

English

Mechanosensitivity of Cells and Its Role in the Regulation of Physiological Functions and the Implementation of Physiotherapeutic Effects (Review)

Yu.P. Potekhina, MD, DSc, Professor, Department of Normal Physiology named after N.Y. Belenkov¹;
A.I. Filatova, Student, Faculty of Pediatrics¹;

Для контактов: Потехина Юлия Павловна, e-mail: newtmed@gmail.com

E.S. Tregubova, MD, DSc, Professor, Department of Osteopathy²; Associate Professor, Institute of Osteopathy³;

D.E. Mokhov, MD, DSc, Head of the Department of Osteopathy²; Director of the Institute of Osteopathy³

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;

³Saint Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya naberezhnaya, Saint Petersburg, 199034, Russia

Regulatory signals in the body are not limited to chemical and electrical ones. There is another type of important signals for cells: those are mechanical signals (coming from the environment or arising from within the body), which have been less known in the literature. The review summarizes new information on the mechanosensitivity of various cells of connective tissue and nervous system. Participation of mechanical stimuli in the regulation of growth, development, differentiation, and functioning of tissues is described. The data focus on bone remodeling, wound healing, neurite growth, and the formation of neural networks. Mechanotransduction, cellular organelles, and mechanosensitive molecules involved in these processes are discussed as well as the role of the extracellular matrix. The importance of mechanical characteristics of cells in the pathogenesis of diseases is highlighted. Finally, the possible role of mechanosensitivity in mediating the physiotherapeutic effects is addressed.

Key words: mechanosensitivity; mechanical transduction; mechanical stimuli; extracellular matrix; osteopathic manual therapy; mesenchymal stem cells.

Введение

Говоря о регуляции различных процессов в организме, обычно подразумевают нервно-гуморальную регуляцию, сигналами которой для клеток служат потенциалы действия и молекулы физиологически активных веществ. Однако в организме есть еще один вид важных сигналов для клеток — механические (из внешней среды и возникающие в самом организме). Различные виды движений (сокращения скелетных мышц, сердца и гладкомышечных органов, поддержание определенной позы и т.п.) создают давление и натяжение в разных анатомических структурах. Механические силы в организме можно разделить на напряжение растяжения, сжатия, вибрацию, гидростатическое давление и напряжение сдвига, обусловленное потоком жидкости [1].

Соединительнотканые оболочки (фасции) образуют единую тенсегрированную систему (от англ. *tensegrity* — напряженная целостность), объединяющую структуры человеческого тела. Начинаясь от соединительнотканых перегородок подкожно-жировой клетчатки, фасции переходят на мышечные группы, мышцы и отдельные мышечные волокна; они образуют оболочки, покрывающие внутренние органы, оплетают нервы, покрывают спинной и головной мозг. Все эти структуры соединяются между собой, образуя фиброзный скелет организма. Таким образом, с помощью фасций все внутренние органы связаны между собой и со скелетными мышцами [2]. Вследствие единства соединительнотканного каркаса механические сигналы передаются по фасциям всего организма на органы и ткани. Живые организмы используют принцип тенсегрити, чтобы механически стабилизировать свою форму, а также интегрировать и сбалансировать свою структуру и функции от молекулярного уровня до организменного [3, 4].

Знание о том, что механические силы регулируют развитие и ремоделирование тканей, появилось более века назад, когда Джулиус Вольф (Wolff J. *Das Gesetz der Transformation der Knochen*, 1892) заметил, что костные трабекулы координируются с основными линиями напряжений, вызванных ежедневной физической нагрузкой, и предположил, что костная ткань способна адаптировать свою архитектуру к механической среде. В последней четверти прошлого века появились исследования, показавшие, что механические сигналы являются специфичными для соединительной ткани [5, 6].

Механочувствительность — это способность клеток воспринимать физические сигналы и механические силы из своего микроокружения [7]. Исследования механических свойств и механочувствительности различных клеток значительно отстают от электрофизиологических, молекулярных и генетических исследований. Прогресс в изучении часто зависит от наличия соответствующей методологии. Только в последнее время были разработаны методы, которые могут быть использованы для количественного зондирования и контроля механических параметров, таких как жесткость тканей, клеток и субклеточных структур, внутриклеточные силы натяжения. Большинство этих методов основаны на контакте, являются инвазивными и/или пригодными только для исследований *in vitro* [8]. Крайне затруднительно изучать влияние механических факторов на различные процессы *in vivo*.

Исследования последних лет показали, что механические силы влияют на рост и форму практически всех тканей в организме человека. Деформации с уровня ткани передаются через внеклеточный матрикс (ВКМ) к клеткам. В случае плюрипотентных клеток эти процессы направляют последующую дифференцировку соответствующим образом [9].

Характер взаимодействия клетки с ВКМ определяет

степень испытываемой деформации, которая может быть ослаблена или усилена [10], точно так же характер ядерных взаимодействий с цитоскелетом определяет степень ядерной деформации в ответ на давление или натяжение [11].

В задачу авторов входило систематизировать данные о механосенситивности клеток различных органов и тканей, о механизмах механотрансдукции и о роли механических стимулов в регуляции функций и реализации эффектов физических методов лечения.

Влияние механических сигналов на соединительную ткань

Известно, что деформация клеток соединительной ткани, возникающая под действием механического напряжения в ней, вызывает индукцию синтеза структурных биополимеров и, как следствие, изменение строения межклеточного матрикса [12]. Такая перестройка необходима для сохранения соответствия между вязкоупругими свойствами ткани и изменениями напряжения в ней. При растяжении соединительной ткани активируется синтез коллагена и эластина, но прирост коллагена примерно в три раза больше, что было установлено на примере стенки аорты [13]. Деформация клеток под действием механического напряжения вызывает индукцию синтеза коллагена. Под действием механической нагрузки степень поперечного связывания коллагена снижается, а степень его растворимости увеличивается [14].

В.В. Серов и А.Б. Шехтер с соавт. [5, 15] сформулировали концепцию биомеханического контроля морфогенеза, согласно которой фибробласт определяет микроархитектонику своего окружения, а популяция клеток — архитектонику всей ткани. Контрольным механизмом в этом процессе является соответствие структуры и биомеханической функции. Волокна, которые не соответствуют линиям механического напряжения, т.е. не несут функциональной нагрузки, резорбируются, а другие увеличиваются в объеме до тех пор, пока не достигнут «биомеханического соответствия». Путем обратных связей между клетками и ВКМ осуществляется конструирование тканей.

Известно, что кости непрерывно разрушаются и восстанавливаются в процессе ремоделирования, остеобласты формируют новую кость, а остеокласты резорбируют установленную кость. Хотя многие факторы, такие как диета, уровень гормонов и возраст, могут склонить этот баланс в сторону костеобразования или резорбции, механические стимулы являются важнейшим фактором в укреплении костной структуры, а динамическая механическая среда признается необходимой для формирования и поддержания здоровой кости [16]. Постнатальное формирование костей контролируется остеогенными клетками, которые реагируют на различные механические стимулы [17]. Отсутствие таких стимулов (паралич) или воздействие внешней механической разгрузки (во время постель-

ного режима или в невесомости) уменьшают образование несущей кости и ослабляют костную структуру [18–20].

Исходы ремоделирования кости в ответ на механическую нагрузку зависят от рекрутирования мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга в остеогенную линию. Когда физическая нагрузка отсутствует, МСК имеют тенденцию входить в адипогенную линию [21] — фенотип, который преобладает у паралигических, малоподвижных и пожилых людей [22]. В костном мозге МСК располагаются в непосредственной близости от костных поверхностей и непрерывно подвергаются механической информации, индуцируемой физической нагрузкой. Когда механосенсорная способность этих клеток-предшественников нарушается (при старении), механические сигналы не могут вызвать соответствующие решения о судьбе клеток, что в конечном итоге способствует развитию остеопороза [23].

Мезенхимальные стволовые клетки — это взрослые мультипотентные клетки с большим потенциалом к самообновлению и дифференцировке в многочисленные клеточные линии. Эти клетки получают из различных мезенхимальных тканей, таких как костный мозг, жировая ткань, пуповина и дерма [24, 25]. Для направления их дифференцировки и пролиферации важны свойства ВКМ (архитектоника, жесткость и пр.) и внешние механические стимулы [26]. В зависимости от интенсивности деформации МСК проявляют специфическую дифференцировку. Например, при деформации костномозговых МСК на 3 и 10% наблюдается соответственно остеогенез либо формирование сухожилия [27]. Колебательный поток жидкости индуцирует напряжение сдвига и, как оказалось, способствует как остеогенной, так и миогенной дифференцировке [28]. Компрессионная нагрузка в свою очередь способствует хондрогенной дифференцировке МСК, повышает экспрессию генов хондрогенных маркеров, таких как коллаген II и агрекан [29]. Другое исследование показало, что этот тип внешних механических сигналов может индуцировать остеогенную дифференцировку МСК, увеличивая образование костного матрикса и отложение кальция [30]. Вибрация способствует остеогенезу, увеличивая экспрессию остеогенных маркеров (остеопонтин и остеокальцин) [31].

Заживление ран представляет собой сложный многоступенчатый процесс, который включает ряд различных типов клеток и требует жесткой регуляции биохимических и биомеханических сигналов [32]. Фибробласты ремоделируют ВКМ внутри раны, для того чтобы механически обеспечить стабильность и «подложку» для других клеток и факторов роста. На ранних стадиях заживления ран дермальные фибробласты инфильтрируют очаг поражения и секретируют белки ВКМ, такие как коллаген и эластин. Между ВКМ и фибробластами существует двусторонняя механическая связь посредством интегринов, связанных с внутриклеточными механочувствительными адаптерами

и сигнальными белками (см. ниже), благодаря которым происходит перестройка и ремоделирование ВКМ в соответствии с механическим напряжением. Эти двунаправленные динамические механические связи между клеткой и ее окружением имеют решающее значение для структуры и функции ткани, а их нарушения, скорее всего, способствуют формированию келоидов [33]. Известно, что участки кожи, подвергающиеся сильному растяжению и сжатию, проявляют повышенную восприимчивость к развитию келоидных рубцов [34].

Таким образом, клетки соединительной ткани чувствительны к различным механическим стимулам, которые участвуют в регуляции их дифференцировки, размножения и функционирования. Отсюда следует практический вывод: дозируемое и направляемое напряжение или, наоборот, снятие такового, может явиться средством воздействия на архитектуру соединительной ткани и сигналом к ее перестройке.

Влияние механических стимулов на развитие нервной системы

До сих пор развитие нервной системы рассматривали в значительной степени в контексте биохимии, молекулярной биологии и генетики. Считается, что большинство клеток нервной системы реагируют только на химические сигналы. Однако появляется все больше свидетельств того, что нервная система также интегрирует механическую информацию для регуляции дифференцировки нейронных клеток-предшественников, миграции нейронов, роста аксонов и дендритов, образования извилин коры [8]. Исследования *in vitro* показывают, что многие типы нейронов, а также глиальных клеток реагируют на механические сигналы на протяжении всего своего развития [35].

Нейроны имеют длинные отростки, которые находятся под механическим напряжением [36, 37]. В более широком масштабе нервная ткань развивающихся организмов также находится под напряжением [38]. Взрослая нервная ткань механически неоднородна: установлена разница между механическими свойствами белого и серого вещества моз-

га [35, 38, 39]. Кроме того, жесткость взрослой мозговой ткани увеличивается с возрастом [40]. Таким образом, в процессе развития механические свойства нервной ткани подвержены изменениям и клетки сталкиваются с различными механическими сигналами в зависимости от местоположения и стадии развития. Можно предположить, что на определенной стадии развития жесткость кортикальной ткани может превысить критический порог, способствуя тем самым переходу от нейрогенеза к глиогенезу [8]. Повышенная экспрессия глиальных фибриллярных кислотных белков в астроцитах приводит к увеличению жесткости нервной ткани, что вызывает или, по крайней мере, способствует снижению нейрогенеза [41]. Напротив, дифференцировка шванновских клеток и клеток-предшественников олигодендроцитов, которые являются глиальными клетками, увеличивается с увеличением жесткости [42, 43].

Складчатость коры головного мозга млекопитающих приводит к распределению механических напряжений в извилинах [44]. Нейробласты начинают дифференцироваться раньше в верхней части извилин, чем в их основании, они раньше увеличиваются в размерах, и степень развития их дендритов значительно более выражена, что указывает на то, что механическое напряжение может быть вовлечено в развитие клеток-предшественников. Подтверждают эту гипотезу исследования, демонстрирующие, что механическое напряжение *in vitro* приводит к дифференцировке нервных стволовых клеток в сторону зрелых нейрональных клеток [45].

Многие типы нейрональных клеток адаптируют свою морфологию, в частности число, длину и структуру ветвления своих нейритов, к жесткости своего субстрата *in vitro*, включая ганглиозные клетки спинного мозга млекопитающих, нейроны спинного мозга и гиппокампа, но не всегда нейроны коры головного мозга [46, 47]. Рост нейритов — это механический процесс, и как таковой он вполне может быть обусловлен взаимодействием между нейритами и механической средой *in vivo*. От начала роста нейритов до установления синаптических связей с клеткой-мишенью и формирования устойчивых нейронных сетей они постоянно находятся под механическим напряжением [36, 48]. Напряжение выше или ниже определенного порога стимулирует рост или ретракцию нейритов соответственно [37, 49] (рис. 1).

В.Ж. Pfister и соавт. [50] показали, что механическое натяжение индуцирует экстремальный рост растяжения интегрированных аксонных трактов с поразительной скоростью и протяженностью (8 мм/сут). Это показывает, что аксональное удлинение в основном ограничено относительным

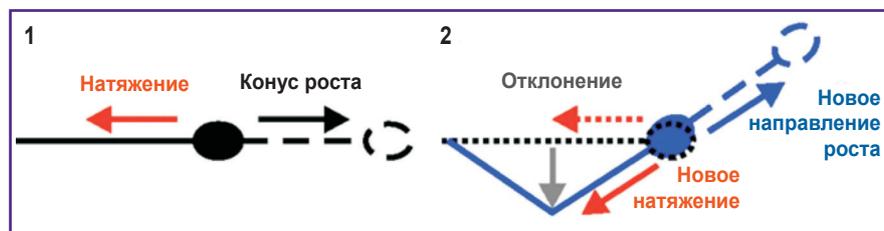


Рис. 1. Схема распределения сил во время роста нейрита:

1 — первоначально конус роста движется (черная стрелка) в направлении, противоположном натяжению, действующему вдоль нейрита (красная стрелка); 2 — когда нейрит отклоняется (серая стрелка), сила перераспределяется и нейрит меняет направление своего роста, чтобы снова противостоять натяжению [8]

отсутствием натяжения. Соответственно, когда нейроны культивируются на гибком субстрате, длина нейритов значительно увеличивается с увеличением растяжения субстрата, и нейриты предпочтительно выравниваются вдоль направления растяжения [45].

Аналогичным образом напряжение может влиять на окончательную морфологию нейронных сетей. Как только нейрит соединяется со своей целью, напряжение способствует его стабилизации; в то же время он вызывает ретракцию или элиминацию коллатеральных нейритов [51]. Таким образом, напряжение может служить сигналом для аксонального и дендритного выживания, а снижение напряжения может, следовательно, способствовать остановке роста [52]. Как только нейронная сеть соединится, нарастание механического напряжения приведет к укорочению вовлеченных нейритов, тем самым способствуя компактности нейронных схем [53].

Есть предположение, что напряжение способствует формированию синапса [49]. Данные экспериментов *in vivo* показывают, что напряжение вдоль аксонов может активно регулироваться нейронами и даже участвовать в функционировании синапсов. Напряжение аксонов дрозофилы, например, способствует скоплению нейромедиаторных везикул в пресинаптических терминалях в нервно-мышечном соединении [36], и оно модулирует локальную и глобальную динамику везикул [54]. Следовательно, механическое напряжение в аксонах нейронов и вдоль них может способствовать не только формированию нейронной сети, но и, в конечном счете, регуляции функционирования нейронов.

Гипотеза дифференциального расширения коры больших полушарий предполагает центральную роль механических сил, возникающих в процессе развития коры. В этой гипотезе также предполагается, что тангенциальное расширение кортикальных областей, которое обусловлено локальной усиленной пролиферацией клеток, а также изменениями их размеров и форм, является движущей силой для формирования борозд и извилин [55]. Согласно другой модели, кортикальная складчатость обусловлена не серым веществом, а напряжением в белом веществе, которое создается кортико-кортикальными и кортико-подкорковыми связями [56]. Оба механизма не являются взаимоисключающими и, вероятно, вносят совместный вклад в формирование мозга.

Таким образом, многие события в ходе развития нервной системы, по-видимому, контролируются механическими стимулами. Клеточная восприимчивость к механическим стимулам может использоваться как дополнительный уровень контроля процессов развития и как фундаментальный способ взаимодействия с изменяющейся средой. Следовательно, механические воздей-

ствия на нервную систему, особенно в процессе ее роста и развития, могут служить причиной различных нарушений, а также выступать в качестве лечебных факторов.

Механотрансдукция

Механические сигналы с макроуровня могут проходить на клеточный и субклеточный уровни через тензосегрированную систему, состоящую из ВКМ, цитоскелета и ядерного матрикса, вплоть до ДНК [3].

Механические стимулы передаются клеткам через ВКМ — структурированную макромолекулярную сеть, которая создает каркас для поддержки и взаимодействия клеток [57, 58]. Матрикс состоит из волокнистых белков (коллагена, эластина, ламинина, фибронектина), гликозаминогликанов (например, гиалуроновой кислоты) и протеогликанов (хондроитин сульфат, гепаран-сульфат, кератансульфат), а также из растворимых компонентов (цитокины, факторы роста и несколько классов протеаз). Все компоненты ВКМ выступают в качестве посредников, передающих механические воздействия на клетки [57, 59, 60], приводят к деформации мембран, которые, если они достаточно велики, могут вызвать конформационные изменения трансмембранных белков и передаваться на цитоскелет и ядро [8].

Механотрансдукция — это преобразование механических стимулов во внутриклеточный биохимический ответ. Молекулярные основы клеточной механотрансдукции до сих пор недостаточно изучены. Возможные кандидаты, обсуждаемые в настоящее время в качестве клеточных тензодатчиков, включают активированные растяжением ионные каналы; кавеолы; сайты фосфорилирования; сайты клеточной адгезии, включая молекулы клеточной адгезии, такие как интегрины и кадгерин; белки, связывающие данные молекулы с цитоскелетом (винкулин и талин); сигнальные белки (фокальная киназа адгезии) и адаптерные белки (p130Cas); цитоскелет и само ядро (рис. 2). Другими возможными ключевыми игроками в механотрансдукции являются прямые физические эффекты, напряженно-зависимый экзо- и эндоцитоз [61–64].

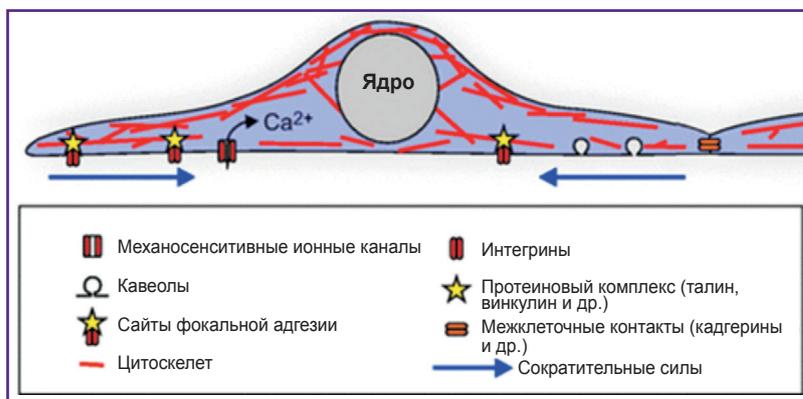


Рис. 2. Возможные тензодатчики в клетке [8]

Механическое растяжение клеточных мембран изменяет транспортную активность механосенситивных ионных каналов в результате конформационных изменений или напряжения в липидном бислое [65] и доменах ворот самого канала [66, 67]. Большинство исследованных каналов реагируют на клеточное растяжение, но не на сжатие. Деформации могут возникать и в кальциевых ионных каналах, вызывая изменения их проницаемости для кальция, который является вторичным мессенджером и может активировать некоторые сигнальные пути [68]. В частности, механосенситивные кальциевые каналы, по-видимому, играют ключевую роль в хондрогенной дифференцировке МСК [69].

Белки-интегрины (пронизывающие цитолемму насквозь) связывают цитоскелет через фокальные адгезивные комплексы и функционируют как прямая связь между ВКМ и внутриклеточной средой. Фокальные адгезивные комплексы — сенсорные элементы, которые соединяют плазматическую мембрану клетки с внеклеточным матриксом, — играют решающую роль в восприятии механических сигналов ее внешней среды и регулировании реакций [70]. Нанотопография ВКМ может влиять на поведение клеток, изменяя взаимодействие с интегринными и/или фокальными адгезивными комплексами.

Механические стимулы могут передаваться от плазматической мембраны через цитоскелет непосредственно к ядерной мембране и связанным с ней белкам. Этот процесс не требует биохимической сигнализации и может происходить в гораздо более коротких временных масштабах (около 1 мс против 5–10 с) [11]. Чтобы ощутить внеклеточные механические сигналы, ядро должно быть физически соединено с мембраносвязанными фокальными адгезивными комплексами. В работе A.J. Maniotis и соавт. [71] впервые продемонстрировано существование механической связи между плазматической мембраной и ядром.

Во всех клетках цитоскелет действует как динамическая машина, которая собирает внешние силы, приложенные к клетке из микроокружения, и реагирует, генерируя силы тяги/сжатия, передаваемые другим молекулярным компонентам внутри или снаружи клеток, в том числе усиливая свою структуру путем образования новых волокон напряжения [72]. Эта модель основана на концепции тенсегрити, с помощью которой живые клетки организуют свой цитоскелет как жесткий провод, который немедленно реагирует на внешние механические напряжения, стабилизирующие его форму [73]. Интегринсвязанные микротрубочки и микрофиламенты деформируются, что приводит к переориентации цитоскелетных нитей и перераспределению ядрышек. Эти данные свидетельствуют о том, что внешняя механическая сила может не только деформировать ядро, но и индуцировать реорганизацию его геномного содержимого, потенциально регулируя экспрессию генов. Это распространение силы опосредовано как промежу-

точными филаментами, так и F-актином, который является основным игроком в передаче механических стимулов к ядру [1]. Как правило, напряжение генерируется внутри сократительных микрофиламентов актомиозина, а микротрубочки противостоят силам сжатия [74]. Такие механически управляемые изменения в клеточной структуре не только обеспечивают эффективную передачу сил в ядро, но и динамически настраивают архитектуру нуклеоскелета и связанную с ним экспрессию генов, тем самым физически влияя на биологический ответ [11].

Известно, что ядерная архитектура, являющаяся функцией как хроматина, так и структуры нуклеоскелета, изменяется при дифференцировке стволовых клеток и различается у различных типов соматических клеток. Механические стимулы служат важными эффекторами дифференцировки, а также вызывают специфические для стимулов изменения в ядерной архитектуре. Это происходит в процессе механотрансдукции, когда внеклеточные механические силы активируют сигнальные каскады цитоплазматического происхождения и сигнальные каскады, возникающие в ядре [75].

Механические изменения на плазматической мембране приводят к последующему нуклеоцитоплазматическому перемещению различных регуляторов транскрипции. Сигнализация с помощью Wnt/ β -катенина является одним из таких путей [76]. Этот путь включает транслокацию стабилизированного β -катенина к ядру, где он связывается с факторами транскрипции для регуляции транскрипции целевых генов, в свою очередь регулирующих дифференцировку и пролиферацию [77]. Сигнализация с помощью Wnt/ β -катенина признана критической для выделения линии МСК и развития скелета, а также для заживления переломов [78].

Недавние исследования показали, что несколько микроРНК (эволюционно сохраненные короткие некодирующие РНК) чувствительны к различным механическим стимулам и играют жизненно важную роль в различных физиологических и патологических процессах, включая дифференцировку клеток, пролиферацию, апоптоз и развитие рака. Накопленные данные свидетельствуют о том, что почти 40% сообщений о чувствительных к физической нагрузке микроРНК относятся к скелетным мышцам, и в меньшей степени — к костям *in vivo* [79]. МикроРНК чувствительны к различным механическим стимулам при регулировании дифференцировки остеогенных клеток и формировании костной ткани [80–82]. Однако функциональная роль и механизмы механочувствительности микроРНК до конца не изучены. Установлено, что механосенситивные микроРНК участвуют в остеогенной дифференцировке за счет изменения экспрессии этих микроРНК при механических стимулах. Обнаружены механочувствительные микроРНК, которые служат ингибиторами остеогенной дифференцировки [79, 81]. Интересно, что одна и та же микроРНК может

играть противоположные роли в дифференцировке различных остеогенных клеток, подвергнутых разным механическим раздражителям [83–85]. При старении костеобразование снижается. В работе [86] молекула miR-188 была идентифицирована как ключевой регулятор возрастного переключения дифференцировки МСК с остеобластов на адипоциты.

В последнее время ядерная оболочка также была признана механосенсорным элементом, регулирующим как биохимическое, так и физическое сцепление ядра с экстраядерным клеточным цитоскелетом и таким образом — прямое сцепление с клеточной мембраной и ВКМ. Были выявлены различные механизмы, посредством которых ядерная оболочка и связанные с ней белки непосредственно реагируют на механические возмущения [87–89].

В ядерной оболочке существует специализированная структура, известная как линкер-комплекс нуклеоскелета и цитоскелета (linker of nucleoskeleton and cytoskeleton — LINC), который обеспечивает функциональную связь между опорными структурами цитоплазматического и ядерного компартментов [90]. Комплексы LINC состоят из доменсодержащих белков Sad1/UNC-84 (SUN), расположенных на внутренней ядерной мембране, и доменсодержащих белков Klarischt/ANC-1/sine homology (KASH), которые находятся на внешней ядерной мембране [91]. Комплексы LINC позволяют ядру воспринимать сигналы из внеклеточной механической среды, связывая ядро с актином и микротрубочками, а следовательно, и с ВКМ [92]. Подавление комплекса LINC и связанного с ним нуклеоскелета, как это происходит при старении или уменьшении механических стимулов, снижает адаптационные возможности клетки и может способствовать развитию таких заболеваний, как остеопения, саркопения, прогерия и ожирение [9].

Еще одной структурой ядерной мембраны с механосенситивными свойствами является ядерный поровый комплекс (nuclear pore complex — NPC) — сложный комплекс нуклеопоринов, обеспечивающий пассивный и облегченный транспорт веществ между ядром и цитоплазмой [93]. Современное понимание механочувствительности ядерной оболочки путем активации NPC и его возможного влияния на физиологию и патологию все еще остается недостаточным [94]. В настоящее время существуют две теории, касающиеся механического открытия поры: первая теория предполагает, что напряжения внутри клетки растягивают ядерную оболочку, увеличивая размер пор [95]; вторая, которую еще предстоит доказать, состоит в том, что клеточные внутренние силы действуют на ядерную часть ядерной поры и именно на корзину, которая образована восемью нуклеоплазматическими нитями, приводящими к вращательной симметрии [96]. Внешняя сила, исходящая от цитоскелета и действующая на корзину, может развернуть сеть, облегчая прохождение факторов транскрипции, собранных в корзине. Точно известно, что в клетке, подвергну-

той механической стимуляции, увеличивается поток транскрипционных факторов в ядро [94].

В дополнение к прямым механическим воздействиям ядро также реагирует на механохимическую стимуляцию через осмотическую нагрузку. Гипотоническая среда индуцирует расширение хроматина и набухание ядра, в то время как гиперосмотическая — быструю конденсацию хроматина [97], что повышает жесткость ядра [98]. Повреждение тканей вызывает осмотическое набухание клеток и ядер по краю раны. Индуцированное набуханием растяжение ядерной мембраны активирует воспалительный сигнальный каскад через изменение ферментно-липидных взаимодействий. Эти исследования показывают, что ядро может непосредственно реагировать на механические воздействия, причем изменения как в регуляции генов, так и в механических свойствах самого ядра не зависят от биохимических реакций в цитоплазме [99].

Клеточная механочувствительность зависит от механических свойств клетки и ее компонентов. Так, S.D. Thorpe и D.A. Lee [75] предполагают, что по мере того, как клетка реагирует на механический стимул или резко меняет свою функцию, как это происходит при дифференцировке или заболевании, она изменяет механические свойства как ядра, так и цитоскелета, чтобы обеспечить дополнительную механочувствительность. Было продемонстрировано, что множественные эпизоды механического воздействия на ВКМ сенсбилизируют клетки к будущим событиям механической нагрузки [98, 100]. Несколько последовательных эпизодов механической деформации вызывают состояние конденсации хроматина, которое сохраняется в течение по меньшей мере 5 дней в отсутствие деформации. Это состояние усиленной конденсации хроматина, по всей вероятности, приводит к увеличению ядерной жесткости, которая в результате силового баланса в клетке способна также увеличивать предварительное напряжение цитоскелета, что может способствовать возникновению специфических механосенсорных механизмов к последующим механическим возмущениям. Механические проблемы обратимо увеличивают количество очаговых спаек и связанных с ними структур цитоскелета, чтобы адаптироваться к ним [101].

Таким образом, элементы клеточной мембраны, цитоскелета и ядра участвуют в механотрансдукции. Происхождение реакции механотрансдукции в клетке может направлять характер биохимического ответа определенным образом. Клеточная механочувствительность зависит от ее механических свойств, а они в свою очередь могут меняться под действием механических стимулов. Подобно химическим сигнальным путям, в клеточной механотрансдукции участвует более одного механизма. Кроме того, отдельные механические и химические сигналы могут активировать сходные или одинаковые нисходящие сигнальные пути и таким образом взаимодействовать друг

с другом [68]. Однако проблема восприятия механических раздражителей различными клетками все еще требует дальнейшего изучения.

Использование механических воздействий для лечения

Из изложенного следует, что различные механические методы воздействия на организм (рис. 3) могут иметь лечебное значение при широком круге заболеваний.

В конце прошлого века было показано, что регулярные дозированные движения способствуют наиболее функциональному расположению коллагеновых волокон, создавая адекватный тип соединительной ткани и сводя к минимуму разрастание рубцовой ткани [102]. Физическая или терапевтическая нагрузка может снижать количество внутримолекулярных поперечных соединений между альфа-цепочками молекулы коллагена и межмолекулярных поперечных соединений между коллагеновыми фибриллами, филаментами и волокнами, увеличивая интенсивность обмена коллагена [14].

Хорошо известно, что физические упражнения — естественный метод исследования влияния механической нагрузки на формирование костной ткани *in vivo* — значительно улучшают параметры трабекулярной кости, ее минеральную плотность и механическую прочность. Для профилактики остеопороза особенно эффективны циклические, желательны ежедневные, физические нагрузки, такие как ходьба, бег, катание на велосипеде и плавание [103, 104]. Именно циклическая деформация скелета (меняющиеся сжатие и растяжение) ингибирует адипогенез и стимулирует процессы осте- и хондрогенеза [105]. Доказано, что циклическая физическая активность снижает риск дегенеративного остеоартроза/остеоартрита по сравнению с малоподвижным образом жизни [106, 107]. Правильно подобранные упражнения задерживают необходимость операции по замене сустава, снижают потребность в протезировании на 44% и уменьшают симптомы остеоартроза/остеоартрита независимо от возраста [108–110]. Следовательно, регулярная физи-

ческая активность положительно сказывается на состоянии костной ткани, подвижности суставов и может использоваться для профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Применение высокочастотных, низкоинтенсивных вибраций (осцилляций) имитирует эффекты физических упражнений для улучшения функции опорно-двигательного аппарата [111]. Осцилляции стимулируют остеогенез МСК и замедляют их превращение в адипоциты в костном мозге [112]. Низкоинтенсивный импульсный ультразвук направляет хондрогенную дифференцировку МСК крыс, способствуя формированию ВКМ и увеличивая экспрессию хондрогенных маркеров [113]. Применение низкоинтенсивных вибраций может способствовать заживлению ран у мышей с сахарным диабетом [114, 115].

Комплекс LINC имеет решающее значение для восприятия высокочастотных колебаний низкой интенсивности, которые влияют на дифференцировку МСК [9]. Вибрация низкой интенсивности активирует фокальную киназу адгезии и последующее ремоделирование цитоскелета в МСК, увеличивает ремоделирование F-актина вокруг перинуклеарной области и потенциально влияет на механическую связь по всей клетке. Механические методы лечения, такие как вибрация низкой интенсивности, сначала стимулируют образование более прочной связи между цитоплазматическим и ядерным цитоскелетами и таким образом делают клетку более чувствительной к механическим или биохимическим сигналам в целом. Неудивительно, что применение низкоинтенсивной вибрации усиливает реакцию и на другие механические или биохимические факторы, в том числе на повторное воздействие низкоинтенсивной вибрации, которое более эффективно, чем однократное, для подавления адипогенеза МСК [31, 114]. Обобщая реакции на уровне организма, короткие, но повторяющиеся тренировки могут быть более эффективными в достижении некоторых результатов, чем одна более длительная тренировка [116].

В экспериментальных исследованиях механочувствительности различных клеток и механотрансдукции используются достаточно слабые механические воздействия — 3–4 г/см², вызывающие деформации клеток на 10–12% от их первоначальных размеров [117–119].

К механическим воздействиям на ткани организма можно отнести и мануальные методы лечения, в том числе остеопатическую манипулятивную терапию (ОМТ). Остеопатия — область клинической медицины, основанная на системном подходе и использующая на всех этапах (профилактики, диагностики, лечения и реабилитации) оказания медицинской помощи пациентам с соматическими дисфункциями мануальные методы, восстанавливающие способности организма к самокоррекции

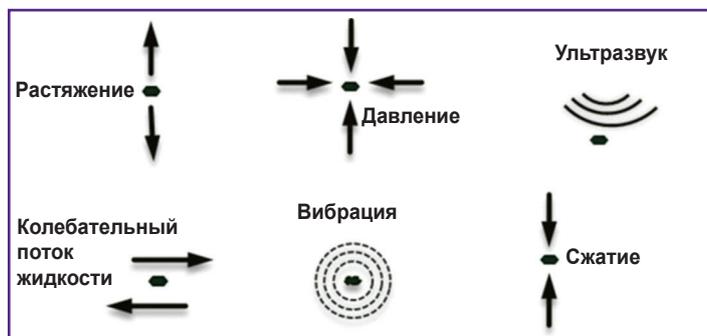


Рис. 3. Варианты механических воздействий на ткани и органы [1]

[120]. ОМТ — форма физического манипулирования телом для устранения соматических дисфункций с целью улучшения здоровья и функций организма. Соматические дисфункции — это потенциально обратимое структурно-функциональное нарушение в тканях и органах, проявляющееся пальпаторно определяемыми ограничениями различных видов движений и подвижности [121]. Типичные диагностические индикаторы для соматических дисфункций, определяемые пальпаторно, — это нарушения биомеханических свойств тканей: ненормальность текстуры ткани (вязкости, эластичности, жесткости), асимметрия, ограничение движения и подвижности [122]. Предлагается несколько моделей формирования соматических дисфункций, в каждой из которых тензегрированная система фасций выступает в качестве основного интерфейса между всеми системами организма, обеспечивая тем самым структурную и функциональную основу для его гомеостатического потенциала и реализации врожденных способностей к исцелению [123–125].

Практикующие остеопатию врачи используют широкий спектр мануальных методов механического воздействия на различные структуры, которые можно разделить на структуральные (воздействие на опорно-двигательный аппарат), висцеральные и краниальные. Общей чертой остеопатических техник является мягкое, неповреждающее, «до тканевого барьера», безболезненное воздействие на ткани, направленное на восстановление подвижности [126–128]. Эффективность ОМТ объясняется воздействием на механорецепторы [129], фасции, суставы, мышцы [130]. Высказано предположение о том, что мануальные воздействия через ВКМ могут передаваться на клетки соединительной ткани и вызывать их реакции, в том числе отсроченные вследствие снятия напряжения в области соматических дисфункций. Чувствительные к механическим сигналам фибробласты служат инструментом, необходимым для понимания терапевтического эффекта ОМТ [130, 131].

Исследования *in vitro* (моделирование управляемых механических воздействий) демонстрируют, как ОМТ может влиять на поведение фибробластов, их пролиферацию и участие в воспалительной реакции (снижение секреции провоспалительных интерлейкинов) [132, 133]. В настоящее время мы очень мало знаем об адаптации фибробластов при наличии такого стимула, как ОМТ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять их поведение под влиянием ОМТ и выбрать лучший остеопатический подход к лечению пациента.

Исследований и предположений о том, что краниальные остеопатические техники, которые улучшают функционирование центральной нервной системы, особенно у детей раннего возраста [120], запускают механотрансдукцию в нервных клетках и влияют на их развитие, в доступной литературе не обнаружено.

Эффекты механических влияний на структуры нервной системы *in vivo* крайне трудно изучать. Это исследование будущего.

Заключение

Чтобы процветать, живые организмы должны чувствовать, реагировать и в конечном счете адаптироваться к своей физической среде на клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. Адаптация инициируется на уровне клетки, где развиваются механосенсорные комплексы, позволяющие переводить механические сигналы в биологически значимые реакции. В последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в выявлении многих механизмов, с помощью которых клетки воспринимают и реагируют как на статические, так и на динамические механические сигналы, инициируя сигнальные события, которые приводят к дифференциальной экспрессии генов и изменениям в архитектуре цитоскелета [134]. Эти результаты указывают на способность клетки дифференцировать различные типы механических сигналов из разных источников.

Все клетки имеют развитые структуры, позволяющие им распознавать механические сигналы и реагировать на них [135, 136]. В настоящее время мы знаем, что различные типы механических стимулов управляют всеми биологическими функциями, включая дифференцировку, размножение, функционирование и метаболизм [137, 138]. Эти перестройки естественным образом зависят от сил, действующих на клетки (без которых не было бы движения), и от сопротивления клеток и клеточных групп этим силам, которое обусловлено их вязкоупругими свойствами. Эти фундаментальные и важные параметры до сих пор в значительной степени игнорировались, но ясно, что рассмотрение их могло бы обеспечить новое понимание процессов развития в целом [8] и объяснить эффекты механических методов лечения.

Мануальные методы лечения (массаж, мануальная терапия, ОМТ и т.д.) оказывают механическое воздействие на ткани тела пациента. Чем слабее эти воздействия (ОМТ), тем более регуляторный характер они имеют, вызывая широкий спектр лечебных эффектов. Исследования механосенситивных молекул и структур цитоскелета могут обосновать интересные терапевтические стратегии для лечения заболеваний с сильным механобиологическим компонентом [139] и эффекты мануальных методов лечения.

Вклад авторов: Ю.П. Потехина — идея и написание текста; А.И. Филатова — поиск статей; Е.С. Трегубова — редактирование; Д.Е. Мохов — идея и редактирование.

Финансирование исследования. Работа не имеет источников финансирования.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Referenses

1. Boeri L., Albani D., Raimondi M.T., Jacchetti E. Mechanical regulation of nucleocytoplasmic translocation in mesenchymal stem cells: characterization and methods for investigation. *Biophys Rev* 2019; 11(5): 817–831, <https://doi.org/10.1007/s12551-019-00594-3>.
2. Петров К.Б. Концепция миовисцерофасциальных связей внутренних органов. *Мануальная медицина* 1994; 8: 5–11.
Petrov K.B. The concept of myoviscerofascial connections of internal organs. *Manual'naya meditsina* 1994; 8: 5–11.
3. Ingber D.E., Wang N., Stamenovic D. Tensegrity, cellular biophysics, and the mechanics of living systems. *Rep Prog Phys* 2014; 77(4): 046603, <https://doi.org/10.1088/0034-4885/77/4/046603>.
4. Hamant O., Inoue D., Bouchez D., Dumais J., Mjolsness E. Are microtubules tension sensors? *Nat Commun* 2019; 10(1): 2306, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10207-y>.
5. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань, как единая система. *Терапевтический архив* 1984; 56(5): 6–12.
Serov V.V., Shekhter A.B. Connective tissue as a single system. *Terapevticheskij arhiv* 1984; 56(5): 6–12.
6. Шехтер А.Б., Берченко Г.Н. Фибробласты и развитие соединительной ткани: ультраструктурные аспекты биосинтеза, фибрилlogenеза и катаболизма коллагена. *Архив патологии* 1995; 3: 13.
Shekhter A.B., Berchenko G.N. Fibroblasts and connective tissue development: ultrastructural aspects of biosynthesis, fibrillogenesis and collagen catabolism. *Arhiv patologii* 1995; 3: 13.
7. Jansen K.A., Donato D.M., Balcioglu H.E., Schmidt T., Danen E.H.J., Koenderink G.H. A guide to mechanobiology: where biology and physics meet. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853(11 Pt B): 3043–3052, <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.05.007>.
8. Franze K. The mechanical control of nervous system development. *Development* 2013; 140(15): 3069–3077, <https://doi.org/10.1242/dev.079145>.
9. Uzer G., Rubin C.T., Rubin J. Cell mechanosensitivity is enabled by the LINC nuclear complex. *Curr Mol Biol Rep* 2016; 2(1): 36–47, <https://doi.org/10.1007/s40610-016-0032-8>.
10. Henderson J.T., Shannon G., Veress A.I., Neu C.P. Direct measurement of intranuclear strain distributions and RNA synthesis in single cells embedded within native tissue. *Biophys J* 2013; 105(10): 2252–2261, <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.09.054>.
11. Wang N., Tytell J.D., Ingber D.E. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 75–82, <https://doi.org/10.1038/nrm2594>.
12. Bishop J.E., Rhodes S., Laurent G.J., Low R.B., Stirewalt W.S. Increased collagen synthesis and decreased collagen degradation in right ventricular by pressure overload. *Cardiovasc Res* 1994; 28(10): 1581–1585, <https://doi.org/10.1093/cvr/28.10.1581>.
13. Жукова Т.В., Кот Ю.Г., Перский Е.Э. Возможный механизм участия механического напряжения стенок сосудов в возрастном развитии склероза. *Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Серія: Біологія* 2006; 729(3): 21–24.
Zhukova T.V., Kot Yu.G., Persky E.E. The possible mechanism of the participation of the aorta's tensile stress in age-associated sclerosis. *Visnik Kharkivsk'ogo natsional'nogo universitetu im. V.N. Karazina. Seriya: Biologiya* 2006; 729(3): 21–24.
14. Жукова Т.В. О некоторых изменениях структуры коллагена под действием механического напряжения. *Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Серія: Біологія* 2005; 709(1–2): 39–43.
Zhukova T.V. Influence of mechanical stress — straine on same strucural propertiese of collagene's molecule. *Visnik Kharkivsk'ogo natsional'nogo universitetu im. V.N. Karazina. Seriya: Biologiya* 2005; 709(1–2): 39–43.
15. Шехтер А.Б., Николаев А.В., Берченко Г.Н. Заживление ран как ауторегуляторный процесс и механизм стимулирующего действия коллагена. *Архив патологии* 1977; 5: 25.
Shekhter A.B., Nikolaev A.V., Berchenko G.N. Wound healing as an autoregulatory process and collagen stimulating mechanism. *Arhiv patologii* 1977; 5: 25.
16. Huang X., Das R., Patel A., Nguyen T.D. Physical stimulations for bone and cartilage regeneration. *Regen Eng Transl Med* 2018; 4(4): 216–237, <https://doi.org/10.1007/s40883-018-0064-0>.
17. Arpornmaeklong P., Pripatnanont P., Kittidumkerng W., Mitarnun W. Effects of autogenous growth factors on heterotopic bone formation of osteogenic cells in small animal model. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40(4): 332–340, <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2011.05.006>.
18. Xin M., Yang Y., Zhang D., Wang J., Chen S., Zhou D. Attenuation of hind-limb suspension-induced bone loss by curcumin is associated with reduced oxidative stress and increased vitamin D receptor expression. *Osteoporos Int* 2015; 26(11): 2665–2676, <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3153-7>.
19. Sibonga J.D., Spector E.R., Johnston S.L., Tarver W.J. Evaluating bone loss in ISS astronauts. *Aerosp Med Hum Perform* 2015; 86(12 Suppl): A38–A44, <https://doi.org/10.3357/AMHP.EC06.2015>.
20. Ng A.H., Omelon S., Variola F., Allo B., Willett T.L., Alman B.A., Grynps M.D. Adynamic bone decreases bone toughness during aging by affecting mineral and matrix. *J Bone Miner Res* 2016; 31(2): 369–379, <https://doi.org/10.1002/jbmr.2702>.
21. Meyers V.E., Zayzafoon M., Douglas J.T., McDonald J.M. RhoA and cytoskeletal disruption mediate reduced osteoblastogenesis and enhanced adipogenesis of human mesenchymal stem cells in modeled microgravity. *J Bone Miner Res* 2005; 20(10): 1858–1866, <https://doi.org/10.1359/JBMR.050611>.
22. Moerman E.J., Teng K., Lipschitz D.A., Lecka-Czernik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR- γ 2 transcription factor and TGF- β /BMP signaling pathways. *Aging Cell* 2004; 3(6): 379–389, <https://doi.org/10.1111/j.1474-9728.2004.00127.x>.
23. Ozcivici E., Luu Y.K., Adler B., Qin Y.X., Rubin J., Judex S., Rubin C.T. Mechanical signals as anabolic agents in bone. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(1): 50–59, <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.239>.
24. Moon M.Y., Kim H.J., Choi B.Y., Sohn M., Chung T.N., Suh S.W. Zinc promotes adipose-derived mesenchymal stem cell proliferation and differentiation towards a neuronal fate. *Stem Cells Int* 2018; 2018: 5736535, <https://doi.org/10.1155/2018/5736535>.

25. Le W., Yao J. The effect of myostatin (GDF-8) on proliferation and tenocyte differentiation of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Hand Surg Asian Pac* 2017; 22(2): 200–207, <https://doi.org/10.1142/S0218810417500253>.
26. Sun M., Chi G., Li P., Lv S., Xu J., Xu Z., Xia Y., Tan Y., Xu J., Li L., Li Y. Effects of matrix stiffness on the morphology, adhesion, proliferation and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Int J Med Sci* 2018; 15(3): 257–268, <https://doi.org/10.7150/ijms.2162>.
27. Chen Y.J., Huang C.H., Lee I.C., Lee Y.T., Chen M.H., Young T.H. Effects of cyclic mechanical stretching on the mRNA expression of tendon/ligament-related and osteoblast-specific genes in human mesenchymal stem cells. *Connect Tissue Res* 2008; 49(1): 7–14, <https://doi.org/10.1080/03008200701818561>.
28. Huang Y., Jia X., Bai K., Gong X., Fan Y. Effect of fluid shear stress on cardiomyogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells. *Arch Med Res* 2010; 41(7): 497–505, <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2010.10.002>.
29. Huang C.Y., Hagar K.L., Frost L.E., Sun Y., Cheung H.S. Effects of cyclic compressive loading on chondrogenesis of rabbit bone-marrow derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2004; 22(3): 313–323, <https://doi.org/10.1634/stemcells.22-3-313>.
30. Sittichokechaiwut A., Edwards J.H., Scutt A.M., Reilly G.C. Short bouts of mechanical loading are as effective as dexamethasone at inducing matrix production by human bone marrow mesenchymal stem cell. *Eur Cell Mater* 2010; 20: 45–57, <https://doi.org/10.22203/eCM.v020a05>.
31. Sen B., Xie Z., Case N., Styner M., Rubin C.T., Rubin J. Mechanical signal influence on mesenchymal stem cell fate is enhanced by incorporation of refractory periods into the loading regimen. *J Biomech* 2011; 44(4): 593–599, <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.11.022>.
32. Eming S.A., Martin P., Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med* 2014; 6(265): 265sr6, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>.
33. Schneider D., Wickstrom S.A. Force generation and transmission in keloid fibroblasts: dissecting the role of mechanosensitive molecules in cell function. *Exp Dermatol* 2015; 24(8): 574–575, <https://doi.org/10.1111/exd.12753>.
34. Harn H.I., Wang Y.K., Hsu C.K., Ho Y.T., Huang Y.W., Chiu W.T., Lin H.H., Cheng C.M., Tang M.J. Mechanical coupling of cytoskeletal elasticity and force generation is crucial for understanding the migrating nature of keloid fibroblasts. *Exp Dermatol* 2015; 4(8): 579–584, <https://doi.org/10.1111/exd.12731>.
35. Franze K., Janmey P.A., Guck J. Mechanics in neuronal development and repair. *Annu Rev Biomed Eng* 2013; 15: 227–251, <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071811-150045>.
36. Siechen S., Yang S., Chiba A., Saif T. Mechanical tension contributes to clustering of neurotransmitter vesicles at presynaptic terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(31): 12611–12616, <https://doi.org/10.1073/pnas.0901867106>.
37. Suter D.M., Miller K.E. The emerging role of forces in axonal elongation. *Prog Neurobiol* 2011; 94(2): 91–101, <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.04.002>.
38. Mayer M., Depken M., Bois J.S., Jülicher F., Grill S.W. Anisotropies in cortical tension reveal the physical basis of polarizing cortical flows. *Nature* 2010; 467(7315): 617–621, <https://doi.org/10.1038/nature09376>.
39. Christ A.F., Franze K., Gautier H., Moshayedi P., Fawcett J., Franklin R.J., Karadottir R.T., Guck J. Mechanical difference between white and gray matter in the rat cerebellum measured by scanning force microscopy. *J Biomech* 2010; 43(15): 2986–2992, <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.07.002>.
40. Sack I., Beierbach B., Wuerfel J., Klatt D., Hamhaber U., Papazoglou S., Martus P., Braun J. The impact of aging and gender on brain viscoelasticity. *Neuroimage* 2009; 46(3): 652–657, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.02.040>.
41. Lu Y.B., Iandiev I., Hollborn M., Körber N., Ulbricht E., Hirrlinger P.G., Pannicke T., Wei E.Q., Bringmann A., Wolburg H., Wilhelmsson U., Pekny M., Wiedemann P., Reichenbach A., Käs J.A. Reactive glial cells: increased stiffness correlates with increased intermediate filament expression. *FASEB J* 2011; 25(2): 624–631, <https://doi.org/10.1096/fj.10-163790>.
42. Cai L., Zhang L., Dong J., Wang S. Photocured biodegradable polymer substrates of varying stiffness and microgroove dimensions for promoting nerve cell guidance and differentiation. *Langmuir* 2012; 28(34): 12557–12568, <https://doi.org/10.1021/la302868q>.
43. Jagielska A., Norman A.L., Whyte G., Vliet K.J., Guck J., Franklin R.J. Mechanical environment modulates biological properties of oligodendrocyte progenitor cells. *Stem Cells Dev* 2012; 21(16): 2905–2914, <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0189>.
44. Xu G., Bayly P.V., Taber L.A. Residual stress in the adult mouse brain. *Biomech Model Mechanobiol* 2009; 8(4): 253–262, <https://doi.org/10.1007/s10237-008-0131-4>.
45. Chang Y.J., Tsai C.J., Tseng F.G., Chen T.J., Wang T.W. Micropatterned stretching system for the investigation of mechanical tension on neural stem cells behavior. *Nanomedicine* 2013; 9(3): 345–355, <https://doi.org/10.1016/j.nano.2012.07.008>.
46. Norman L.L., Aranda-Espinoza H. Cortical neuron outgrowth is insensitive to substrate stiffness. *Cell Mol Bioeng* 2010; 3: 398–414, <https://doi.org/10.1007/s12195-010-0137-8>.
47. Koch D., Rosoff W.J., Jiang J., Geller H.M., Urbach J.S. Strength in the periphery: growth cone biomechanics and substrate rigidity response in peripheral and central nervous system neurons. *Biophys J* 2012; 102(3): 452–460, <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.12.025>.
48. Xu G., Knutsen A.K., Dikranian K., Kroenke C.D., Bayly P.V., Taber L.A. Axons pull on the brain, but tension does not drive cortical folding. *J Biomech Eng* 2010; 132(7): 071013, <https://doi.org/10.1115/1.4001683>.
49. Ayali A. The function of mechanical tension in neuronal and network development. *Integr Biol (Camb)* 2010; 2(4): 178–182, <https://doi.org/10.1039/b927402b>.
50. Pfister B.J., Iwata A., Meaney D.F., Smith D.H. Extreme stretch growth of integrated axons. *J Neurosci* 2004; 24(36): 7978–7983, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1974-04.2004>.
51. Anava S., Greenbaum A., Ben Jacob E., Hanein Y., Ayali A. The regulative role of neurite mechanical tension in network development. *Biophys J* 2009; 96(4): 1661–1670, <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2008.10.058>.
52. Franze K., Gerdemann J., Weick M., Betz T., Pawlizak S., Lakadamyali M., Bayer J., Rillich K., Gögl M., Lu Y.B., Reichenbach A., Janmey P., Käs J. Neurite branch retraction is caused by a threshold-dependent mechanical impact. *Biophys J* 2009; 97(7): 1883–1890, <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.07.033>.

53. Van Essen D.C. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* 1997; 385(6614): 313–318, <https://doi.org/10.1038/385313a0>.
54. Ahmed W.W., Li T.C., Rubakhin S.S., Chiba A., Sweedler J.V., Saif T.A. Mechanical tension modulates local and global vesicle dynamics in neurons. *Cell Mol Bioeng* 2012; 5(2): 155–164, <https://doi.org/10.1007/s12195-012-0223-1>.
55. Ronan L., Voets N., Rua C., Alexander-Bloch A., Hough M., Mackay C., Crow T.J., James A., Giedd J.N., Fletcher P.C. Differential tangential expansion as a mechanism for cortical gyrification. *Cereb Cortex* 2014; 24(8): 2219–2228, <https://doi.org/10.1093/cercor/bht082>.
56. Herculano-Houzel S., Mota B., Wong P., Kaas J.H. Connectivity-driven white matter scaling and folding in primate cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(44): 19008–19013, <https://doi.org/10.1073/pnas.1012590107>.
57. Stanton A.E., Tong X., Yang F. Extracellular matrix type modulates mechanotransduction of stem cells. *Acta Biomater* 2019; 96: 310–320, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.06.048>.
58. Theocharis A.D., Skandalis S.S., Gialeli C., Karamanos N.K. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; 97: 4–27, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>.
59. Hassan A., Sapir L., Nitsan I., Greenblatt Ben-El R.T., Halachmi N., Salzberg A., Tzliil S. A change in ECM composition affects sensory organ mechanics and function. *Cell Rep* 2019; 27(8): 2272–2280, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.092>.
60. Mohammed D., Versaevel M., Bruyère C., Alaimo L., Luciano M., Vercauteren E., Procès A., Gabriele S. Innovative tools for mechanobiology: unraveling outside-in and inside-out mechanotransduction. *Front Bioeng Biotechnol* 2019; 7: 162, <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00162>.
61. Gortazar A.R., Martin-Millan M., Bravo B., Plotkin L.I., Bellido T. Crosstalk between caveolin-1/extracellular signal-regulated kinase (ERK) and β -catenin survival pathways in osteocyte mechanotransduction. *J Biol Chem* 2013; 288(12): 8168–8175, <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.437921>.
62. Eijkelkamp N., Quick K., Wood J.N. Transient receptor potential channels and mechanosensation. *Annu Rev Neurosci* 2013; 36: 519–546, <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170412>.
63. Uzer G., Fuchs R.K., Rubin J., Thompson W.R. Concise review: plasma and nuclear membranes convey mechanical information to regulate mesenchymal stem cell lineage. *Stem Cells* 2016; 34(6): 1455–1463, <https://doi.org/10.1002/stem.2342>.
64. Zhang H., Labouesse M. Signalling through mechanical inputs: a coordinated process. *J Cell Sci* 2012; 125(Pt 13): 3039–3049, <https://doi.org/10.1242/jcs.093666>.
65. Brohawn S.G., Su Z., MacKinnon R. Mechanosensitivity is mediated directly by the lipid membrane in TRAAK and TREK1 K⁺ channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(9): 3614–3619, <https://doi.org/10.1073/pnas.1320768111>.
66. Wu J., Lewis A.H., Grandl J. Touch, tension, and transduction — the function and regulation of piezo ion channels. *Trends Biochem Sci* 2017; 42(1): 57–71, <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.09.004>.
67. Chubinskiy-Nadezhdin V.I., Vasileva V.Y., Pugovkina N.A., Vassilieva I.O., Morachevskaya E.A., Nikolsky N.N., Negulyaev Y.A. Local calcium signalling is mediated by mechanosensitive ion channels in mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 482(4): 563–568, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.074>.
68. Ogneva I.V. Cell mechanosensitivity: mechanical properties and interaction with gravitational field. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 598461, <https://doi.org/10.1155/2013/598461>.
69. Uzielienė I., Bernotas P., Mobasher A., Bernotienė E. The role of physical stimuli on calcium channels in chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Int J Mol Sci* 2018; 19(10): 2998, <https://doi.org/10.3390/ijms19102998>.
70. Sastry S.K., Burridge K. Focal adhesions: a nexus for intracellular signaling and cytoskeletal dynamics. *Exp Cell Res* 2000; 261(1): 25–36, <https://doi.org/10.1006/excr.2000.5043>.
71. Maniotis A.J., Chen C.S., Ingber D.E. Demonstration of mechanical connections between integrins cytoskeletal filaments, and nucleoplasm that stabilize nuclear structure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(3): 849–854, <https://doi.org/10.1073/pnas.94.3.849>.
72. Burridge K., Wittchen E.S. The tension mounts: stress fibers as force-generating mechanotransducers. *J Cell Biol* 2013; 200(1): 9–19, <https://doi.org/10.1083/jcb.201210090>.
73. Ingber D.E. Tensegrity-based mechanosensing from macro to micro. *Prog Biophys Mol Biol* 2008; 97(2–3): 163–179, <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2008.02.005>.
74. Fraldi M., Palumbo S., Carotenuto A.R., Cutolo A., Deseri L., Pugno N. Buckling soft tensegrities: fickle elasticity and configurational switching in living cells. *J Mech Phys Solids* 2019; 124: 299–324, <https://doi.org/10.1016/j.jmps.2018.10.017>.
75. Thorpe S.D., Lee D.A. Dynamic regulation of nuclear architecture and mechanics — a rheostatic role for the nucleus in tailoring cellular mechanosensitivity. *Nucleus* 2017; 8(3): 287–300, <https://doi.org/10.1080/19491034.2017.1285988>.
76. Kang K.S., Robling A.G. New insights into Wnt-Lrp5/6- β -catenin signaling in mechanotransduction. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 246, <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00246>.
77. Niehrs C. The complex world of WNT receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(12): 767–779, <https://doi.org/10.1038/nrm3470>.
78. Hadjiargyrou M., Lombardo F., Zhao S., Ahrens W., Joo J., Ahn H., Jurman M., White D.W., Rubin C.T. Transcriptional profiling of bone regeneration. Insight into the molecular complexity of wound repair. *J Biol Chem* 2002; 277(33): 30177–30182, <https://doi.org/10.1074/jbc.M203171200>.
79. Chen Z., Zhang Y., Liang C., Chen L., Zhang G., Qian A. Mechanosensitive miRNAs and bone formation. *Int J Mol Sci* 2017; 18(8): E1684, <https://doi.org/10.3390/ijms18081684>.
80. Park J., Wada S., Ushida T., Akimoto T. The microRNA-23a has limited roles in bone formation and homeostasis *in vivo*. *Physiol Res* 2015; 64(5): 711–719, <https://doi.org/10.33549/physiolres.932901>.
81. Liu L., Liu M., Li R., Liu H., Du L., Chen H., Zhang Y., Zhang S., Liu D. MicroRNA-503-5p inhibits stretch-induced osteogenic differentiation and bone formation. *Cell Biol Int* 2017; 41(2): 112–123, <https://doi.org/10.1002/cbin.10704>.
82. Zuo B., Zhu J., Li J., Wang C., Zhao X., Cai G., Li Z., Peng J., Wang P., Shen C., Huang Y., Xu J., Zhang X., Chen X. MicroRNA-103a functions as a mechanosensitive microRNA to inhibit bone formation through targeting Runx2. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 330–345, <https://doi.org/10.1002/jbmr.2352>.
83. Sera S.R., Zur Nieden N.I. MicroRNA regulation of

skeletal development. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15(4): 353–366, <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0379-7>.

84. Luan X., Zhou X., Trombetta-eSilva J., Francis M., Gaharwar A.K., Atsawasuwan P., Diekwisch T.G.H. MicroRNAs and periodontal homeostasis. *J Dent Res* 2017; 96(5): 491–500, <https://doi.org/10.1177/0022034516685711>.

85. Gennari L., Bianciardi S., Merlotti D. MicroRNAs in bone diseases. *Osteoporos Int* 2017; 28(4): 1191–1213, <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3847-5>.

86. Li C.J., Cheng P., Liang M.K., Chen Y.S., Lu Q., Wang J.Y., Xia Z.Y., Zhou H.D., Cao X., Xie H., Liao E.Y., Luo X.H. MicroRNA-188 regulates age-related switch between osteoblast and adipocyte differentiation. *J Clin Invest* 2015; 125(4): 1509–1522, <https://doi.org/10.1172/JCI77716>.

87. Fedorchak G.R., Kaminski A., Lammerding J. Cellular mechanosensing: getting to the nucleus of it all. *Prog Biophys Mol Biol* 2014; 115(2–3): 76–92, <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2014.06.009>.

88. Navarro A.P., Collins M.A., Folker E.S. The nucleus is a conserved mechanosensation and mechanoreponse organelle. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2016; 73(2): 59–67, <https://doi.org/10.1002/cm.21277>.

89. Belaadi N., Aureille J., Guilluy C. Under pressure: mechanical stress management in the nucleus. *Cells* 2016; 5(2): 27, <https://doi.org/10.3390/cells5020027>.

90. Lombardi M.L., Jaalouk D.E., Shanahan C.M., Burke B., Roux K.J., Lammerding J. The interaction between nesprins and sun proteins at the nuclear envelope is critical for force transmission between the nucleus and cytoskeleton. *J Biol Chem* 2011; 286: 26743–26753, <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.233700>.

91. Hieda M. Signal transduction across the nuclear envelope: role of the LINC complex in bidirectional signaling. *Cells* 2019; 8(2): 124, <https://doi.org/10.3390/cells8020124>.

92. Ketema M., Sonnenberg A. Nesprin-3: a versatile connector between the nucleus and the cytoskeleton. *Biochem Soc Trans* 2011; 39(6): 1719–1724, <https://doi.org/10.1042/BST20110669>.

93. Garcia A., Rodriguez Matas J.F., Raimondi M.T. Modeling of the mechano-chemical behaviour of the nuclear pore complex: current research and perspectives. *Integr Biol (Camb)* 2016; 8(10): 1011–1021, <https://doi.org/10.1039/c6ib00153j>.

94. Donnalaja F., Jacchetti E., Soncini M., Raimondi M.T. Mechanosensing at the nuclear envelope by nuclear pore complex stretch activation and its effect in physiology and pathology. *Front Physiol* 2019; 10: 896, <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00896>.

95. Elosegui-Artola A., Andreu I., Beedle A.E.M., Lezamiz A., Uroz M., Kosmalska A.J., Oria R., Kechagia J.Z., Rico-Lastres P., Le Roux A.L., Shanahan C.M., Trepas X., Navajas D., Garcia-Manyes S., Roca-Cusachs P. Force triggers YAP nuclear entry by regulating transport across nuclear pores. *Cell* 2017; 171(6): 1397–1410.e14, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.10.008>.

96. Knochenhauer K.E., Schwartz T.U. The nuclear pore complex as a flexible and dynamic gate. *Cell* 2016; 164(6): 1162–1171, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.034>.

97. Irianto J., Swift J., Martins R.P., McPhail G.D., Knight M.M., Discher D.E., Lee D.A. Osmotic challenge drives rapid and reversible chromatin condensation in chondrocytes. *Biophys J* 2013; 104: 759–769, <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.01.006>.

98. Heo S.J., Thorpe S.D., Driscoll T.P., Duncan R.L., Lee D.A., Mauck R.L. Biophysical regulation of chromatin architecture instills a mechanical memory in mesenchymal stem cells. *Sci Rep* 2015; 5: 16895, <https://doi.org/10.1038/srep16895>.

99. Enyedi B., Jelcic M., Niethammer P. The cell nucleus serves as a mechanotransducer of tissue damage-induced inflammation. *Cell* 2016; 165(5): 1160–1170, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.016>.

100. Heo S.J., Cosgrove B.D., Dai E.N., Mauck R.L. Mechano-adaptation of the stem cell nucleus. *Nucleus* 2018; 9(1): 9–19, <https://doi.org/10.1080/19491034.2017.1371398>.

101. Sen B., Xie Z., Case N., Thompson W.R., Uzer G., Styner M., Rubin J. mTORC2 regulates mechanically induced cytoskeletal reorganization and lineage selection in marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Bone Miner Res* 2014; 29(1): 78–89, <https://doi.org/10.1002/jbmr.2031>.

102. Cummings G.S., Tillman L.J. Remodeling of dense connective tissue in normal adult tissues. In: *Dynamics of human biologic tissues contemporary perspectives in rehabilitation*. Vol. 8. Philadelphia; 1992; p. 45–73.

103. Sun X., Li F., Ma X., Ma J., Zhao B., Zhang Y., Li Y., Lv J., Meng X. The effects of combined treatment with naringin and treadmill exercise on osteoporosis in ovariectomized rats. *Sci Rep* 2015; 5: 13009, <https://doi.org/10.1038/srep13009>.

104. Ju Y.I., Sone T., Ohnaru K., Tanaka K., Fukunaga M. Effect of swimming exercise on three-dimensional trabecular bone microarchitecture in ovariectomized rats. *J Appl Physiol (1985)* 2015; 119(9): 990–997, <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00147.2015>.

105. Hanson A.D., Marvel S.W., Bernacki S.H., Banes A.J., van Aalst J., Lobo E.G. Osteogenic effects of rest inserted and continuous cyclic tensile strain on hASC lines with disparate osteodifferentiation capabilities. *Ann Biomed Eng* 2009; 37(5): 955–965, <https://doi.org/10.1007/s10439-009-9648-7>.

106. Ageberg E., Engstrom G., Gerhardsson de Verdier M., Roloff J., Roos E.M., Lohmander L.S. Effect of leisure time physical activity on severe knee or hip osteoarthritis leading to total joint replacement: a population-based prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13: 73, <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-73>.

107. Williams P.T. Effects of running and walking on osteoarthritis and hip replacement risk. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45(7): 1292–1297, <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182885f26>.

108. Krauss I., Steinhilber B., Haupt G., Miller R., Martus P., Janssen P. Exercise therapy in hip osteoarthritis — a randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 111(35–36): 592–599, <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0592>.

109. Quintrec J.L., Verlhac B., Cadet C., Breville P., Vetel J.M., Gauvain J.B., Jeandel C., Maheu E. Physical exercise and weight loss for hip and knee osteoarthritis in very old patients: a systematic review of the literature. *Open Rheumatol J* 2014; 8: 89–95, <https://doi.org/10.2174/1874312901408010089>.

110. Svege I., Nordsletten L., Fernandes L., Risberg M.A. Exercise therapy may postpone total hip replacement surgery in patients with hip osteoarthritis: a long-term follow-up of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1): 164–169, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203628>.

111. Yourek G., McCormick S.M., Mao J.J., Reilly G.C. Shear stress induces osteogenic differentiation of human

- mesenchymal stem cells. *Regen Med* 2010; 5(5): 713–724, <https://doi.org/10.2217/rme.10.60>.
- 112.** Uzer G., Pongkitwittoon S., Ete Chan M., Judex S. Vibration induced osteogenic commitment of mesenchymal stem cells is enhanced by cytoskeletal remodeling but not fluid shear. *J Biomech* 2013; 46(13): 2296–2302, <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.06.008>.
- 113.** Lee H.J., Choi B.H., Min B.H., Son Y.S., Park S.R. Low-intensity ultrasound stimulation enhances chondrogenic differentiation in alginate culture of mesenchymal stem cells. *Artif Organs* 2006; 30(9): 707–715, <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2006.00288.x>.
- 114.** Weinheimer-Haus E.M., Judex S., Ennis W.J., Koh T.J. Low-intensity vibration improves angiogenesis and wound healing in diabetic mice. *PLoS One* 2014; 9(3): e91355, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091355>.
- 115.** Uzer G., Thompson W.R., Sen B., Xie Z., Yen S.S., Miller S., Bas G., Styner M., Rubin C.T., Judex S., Burridge K., Rubin J. Cell mechanosensitivity to extremely low-magnitude signals is enabled by a LINCed nucleus. *Stem Cells* 2015; 33(6): 2063–2076, <https://doi.org/10.1002/stem.2004>.
- 116.** Francois M., Baldi J.C., Manning P.J., Lucas S.J., Hawley J.A., Williams M.J., Cotter J.D. 'Exercise snacks' before meals: a novel strategy to improve glycaemic control in individuals with insulin resistance. *Diabetologia* 2014; 57(7): 1437–1445, <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3244-6>.
- 117.** Iwawaki Y., Mizusawa N., Iwata T., Higaki N., Goto T., Watanabe M., Tomotake Y., Ichikawa T., Yoshimoto K. Mir-494-3p induced by compressive force inhibits cell proliferation in MC3T3-E1 cells. *J Biosci Bioeng* 2015; 120(4): 456–462, <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2015.02.006>.
- 118.** Wei F.L., Wang J.H., Ding G., Yang S.Y., Li Y., Hu Y.J., Wang S.L. Mechanical force-induced specific microRNA expression in human periodontal ligament stem cells. *Cells Tissues Organs* 2014; 199(5–6): 353–363, <https://doi.org/10.1159/000369613>.
- 119.** Chang M., Lin H., Luo M., Wang J., Han G. Integrated miRNA and mRNA expression profiling of tension force-induced bone formation in periodontal ligament cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2015; 51(8): 797–807, <https://doi.org/10.1007/s11626-015-9892-0>.
- 120.** Мохов Д.Е., Трегубова Е.С., Кузьмина Ю.О., Потехина Ю.П. Возможности применения остеопатических методов лечения у детей первого года жизни. *Вопросы практической педиатрии* 2018; 13(5): 91–97.
- Mokhov D.E., Tregubova E.S., Kuzmina Yu.O., Potekhina Yu.P. Possibility of using osteopathic methods of treatment in infants of the first year of life. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2018; 13(5): 91–97.
- 121.** Потехина Ю.П., Мохов Д.Е., Трегубова Е.С. Этиология и патогенез соматических дисфункций. *Клиническая патофизиология* 2017; 23(4): 16–26.
- Potekhina Yu.P., Mokhov D.E., Tregubova E.S. Etiology and pathogenesis of somatic dysfunctions. *Klinicheskaya patofiziologiya* 2017; 23(4): 16–26.
- 122.** Fryer G. Somatic dysfunction. *International J Osteopath Med* 2016; 22: 52–63, <https://doi.org/10.1016/j.ijosm.2016.02.002>.
- 123.** Tozzi P. A unifying neuro-fasciogenic model of somatic dysfunction: underlying mechanisms and treatment — part I. *J Bodyw Mov Ther* 2015; 19(2): 310–326, <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2015.01.001>.
- 124.** Tozzi P. A unifying neuro-fasciogenic model of somatic dysfunction — underlying mechanisms and treatment — part II. *J Bodyw Mov Ther* 2015; 19(3): 526–543, <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2015.03.002>.
- 125.** Liem T. A.T. Still's osteopathic lesion theory and evidence-based models supporting the emerged concept of somatic dysfunction. *J Am Osteopath Assoc* 2016; 116(10): 654–661, <https://doi.org/10.7556/jaoa.2016.129>.
- 126.** Kramp M.E. Combined manual therapy techniques for the treatment of women with infertility: a case series. *J Am Osteopath Assoc* 2012; 112(10): 680–684.
- 127.** Chaudhry H., Schleip R., Ji Z., Bukiet B., Maney M., Findley T. Three-dimensional mathematical model for deformation of human fasciae in manual therapy. *J Am Osteopath Assoc* 2008; 108(8): 379–390, <https://doi.org/10.7556/jaoa.2008.108.8.379>.
- 128.** Tozzi P. Selected fascial aspects of osteopathic practice. *J Bodyw Mov Ther* 2012; 16(4): 503–519, <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2012.02.003>.
- 129.** McGlone F., Cerritelli F., Walker S., Esteves J. The role of gentle touch in perinatal osteopathic manual therapy. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 72: 1–9, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.009>.
- 130.** Bordoni B., Zanier E. Understanding fibroblasts in order to comprehend the osteopathic treatment of the fascia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 860934, <https://doi.org/10.1155/2015/860934>.
- 131.** Потехина Ю.П. Роль соединительной ткани в организме. *Российский остеопатический журнал* 2015; 3–4: 92–104.
- Potekhina Yu.P. Role of connective tissue in the body. *Rossiiskij osteopaticeskij zhurnal* 2015; 3–4: 92–104.
- 132.** Meltzer K.R., Standley P.R. Modeled repetitive motion strain and indirect osteopathic manipulative techniques in regulation of human fibroblast proliferation and interleukin secretion. *J Am Osteopath Assoc* 2007; 107(12): 527–536.
- 133.** Meltzer K.R., Cao T.V., Schad J.F., King H., Stoll S.T., Standley P.R. In vitro modeling of repetitive motion injury and myofascial release. *J Bodyw Mov Ther* 2010; 14(2): 162–171, <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2010.01.002>.
- 134.** Thompson W.R., Rubin C.T., Rubin J. Mechanical regulation of signaling pathways in bone. *Gene* 2012; 503(2): 179–193, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.04.076>.
- 135.** Weaver V.M. Cell and tissue mechanics: the new cell biology frontier. *Mol Biol Cell* 2017; 28(14): 1815–1818, <https://doi.org/10.1091/mbc.e17-05-0320>.
- 136.** Hernández-Hernández V., Rueda D., Caballero L., Alvarez-Buylla E.R., Benítez M. Mechanical forces as information: an integrated approach to plant and animal development. *Front Plant Sci* 2014; 5: 265, <https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00265>.
- 137.** Zhang Y., Yu J., Bomba H.N., Zhu Y., Gu Z. Mechanical force-triggered drug delivery. *Chem Rev* 2016; 116(19): 12536–12563, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00369>.
- 138.** Argentati C., Morena F., Tortorella I., Bazzucchi M., Porcellati S., Emiliani C., Martino S. Insight into mechanobiology: how stem cells feel mechanical forces and orchestrate biological functions. *Int J Mol Sci* 2019; 20(21): 5337, <https://doi.org/10.3390/ijms20215337>.
- 139.** Eckes B., Krieg T., Wickstrom S.A. Role of integrin signalling through integrin-linked kinase in skin physiology and pathology. *Exp Dermatol* 2014; 23(7): 453–456, <https://doi.org/10.1111/exd.12429>.