

## СТАТЬИ

УДК 616-092.9:611.018.53

**ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА  
ФОРМООБРАЗОВАНИЯ У МАКРОФАГОВ МЫШЕЙ  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГРАНУЛЕМАТОЗЕ****Ильин Д.А. ORCID ID 0009-0006-5410-8393**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»,  
Новосибирск, Российская Федерация, e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru*

Характер распространения заболеваемости туберкулезным гранулематозом определяет актуальность исследования его патогенеза, в котором макрофагам отводится значимая роль. Участие макрофагов в основных звеньях патогенеза туберкулезного гранулематоза детерминировано спецификой осуществления у них процессов формообразования, как отражения механизмов клеточной дифференцировки. Цель исследования состояла в оценке характера реализации цитофизиологического процесса формообразования у макрофагов различных классов ядерности в условиях экспериментального моделирования инфекционного гранулематоза. Материалом исследования являлись культуры перитонеальных клеток интактных и инфицированных мышей. Методы исследования состояли в цитологическом анализе макрофагов с учетом признаков идентификации процессов их формообразования. Результаты исследования указывают, что по сравнению с контролем в культурах экспериментальных групп прогрессивно возрастала относительная численность макрофагов с цитоморфологическими признаками выделения эндоплазмы и эктоплазмы, структуризации эндоплазмы, дифференцировки строения эктоплазмы. Максимальные значения этих показателей зарегистрированы на три месяца наблюдения. Интенсивность указанных процессов у многоядерных макрофагов значительно превосходила таковую у одноядерных в культурах всех используемых групп. В заключение следует заметить, что исследование формообразования макрофагов имеет научное значение для понимания механизмов их дифференцировки. Прикладное значение этих исследований определяется ролью макрофагов в патогенезе туберкулезного гранулематоза, что содействует разработке патогенетически аргументированных методов его терапевтической коррекции.

**Ключевые слова:** макрофаги, процессы формообразования, клеточная дифференцировка, многоядерные клетки, туберкулезный гранулематоз

**STUDY OF CYTOPHYSIOLOGICAL PROCESS OF FORMATION IN  
N MOUSE MACROPHAGES WITH EXPERIMENTAL GRANULOMATOSIS****Ilin D.A. ORCID ID 0009-0006-5410-8393**

*Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center  
of Fundamental and Translational Medicine", Novosibirsk, Russian Federation,  
e-mail: ilindenis.ilin@yandex.ru*

The nature of the spread of tuberculosis granulomatosis determines the relevance of the study of its pathogenesis, in which macrophages play a significant role. The participation of macrophages in the main links of the pathogenesis of tuberculous granulomatosis is determined by the specifics of their formation processes, as a reflection of the mechanisms of cellular differentiation. The purpose of the study was to assess the nature of the cytophysiological formation process in macrophages of various classes of nuclearity under experimental modeling of infectious granulomatosis. The research material was peritoneal cell cultures of intact and infected mice. The research methods consisted in cytological analysis of macrophages, taking into account the principles of identification of their formation processes. The results of the study indicate that, in comparison with the control, the relative number of macrophages with cytomorphological signs of endoplasmic and ectoplasmic separation, endoplasmic structuring, and ectoplasmic differentiation increased progressively in the cultures of the experimental groups. The maximum values of these indicators were recorded for three months of follow-up. The intensity of these processes in multinucleated macrophages significantly exceeded that of mononuclear ones in the cultures of all the groups used. In conclusion, it should be noted that the study of macrophage formation is of scientific importance for understanding the mechanisms of their differentiation. The applied significance of these studies is determined by the role of macrophages in the pathogenesis of tuberculous granulomatosis, which contributes to the development of pathogenetically reasoned methods for its therapeutic correction.

**Keywords:** macrophages, processes of formation, cellular differentiation, multinucleated cells, tuberculous granulomatosis

**Введение**

Современные исследования вопросов эпидемиологии туберкулеза представляют интерес в плане оценки характера его распространения [1-3]. Наряду с легочным туберкулезом [4] отмечаются и другие его формы. Например, существуют абдоминальный

[5] и кожный туберкулез [6], туберкулезный менингит [7]. Наличие внелегочных форм туберкулеза указывает на существование серьезной проблемы, стоящей перед современной медициной. Очевидно, что особенности распространения заболеваемости туберкулезом определяют, в частности,

актуальность изучения его патогенеза. Интерес представляют цитологические и иммунологические аспекты гранулематозного воспаления [8, с. 55]. Значение макрофагов в патогенезе туберкулеза получило свое освещение в ряде научных публикаций [9-11].

Целесообразно отметить роль экспериментальных методов исследования цитофизиологических реакций макрофагов и их многоядерных производных, изученных на базе информативных технологий иммуноцитохимического анализа и функциональных тестов, включая оценку процессов экспрессии макрофагами цитокинов и реализации этими клетками их фагоцитозной активности [12]. Интерес имеет также изучение продукции макрофагами гидролитических ферментов и образования многоядерных макрофагальных производных [13]. Исследование этих процессов имеет значение в приложении к проблеме патогенеза туберкулезного гранулематоза. Далее заметим, что мультинуклеация макрофагов, вероятно, обуславливает их функциональный потенциал. Действительно, многоядерные макрофаги имеют высокий уровень их цитофизиологической активности в отношении продукции медиаторов и фагоцитозной способности [12].

Справедливо считать, что класс ядерности макрофагов является одной из их базисных характеристик. Рациональным методологическим подходом было бы отнесение процессов мультинуклеации макрофагов к морфологическим проявлениям цитофизиологического процесса их дифференцировки, вследствие которого они приобретают специфические функциональные характеристики, что непосредственно сопряжено с реакциями клеточного формообразования. Поэтому целесообразно рассмотрение вопросов формообразования и реализации функциональной активности макрофагов, причем дифференцировка клеток, являющаяся фундаментальным молекулярно-клеточным процессом, вероятно, имеет тесную сопряженность с механизмами макрофагальной мультинуклеации. Взаимосвязь механизмов образования многоядерных макрофагов и их формообразования – составляющих их дифференцировки, требует детального изучения.

Поскольку реализация процесса клеточного расплывания и характер локализации ядер обусловлены перестройками элементов цитоскелета [14, с. 18] и представляют собой отражение реакций формообразования макрофагов, носящих дифференцировочный смысл, то было бы логичным считать, что и осуществление таких типов формообразующих целлюляр-

ных реакций, как выделение эндоплазмы и эктоплазмы, структуризация последней, а также приобретение клеткой дифференцированного строения эктоплазмы в своей основе имеют аналогичные причины ввиду изменения локализации субклеточных структур.

Комплексная оценка указанных цитофизиологических реакций может проводиться на базе цитологического анализа морфофункциональных характеристик макрофагов, что содействует пониманию особенностей осуществления их формообразования и мультинуклеации, относясь к процессу дифференцировки макрофагов. Уточнение аспектов его исполнения способствует пониманию соответствующих вопросов патогенеза туберкулезного гранулематоза с целью последующей разработки эффективных методов его терапевтической коррекции, имеющих в основе избирательный контроль процессов макрофагальной дифференцировки.

**Цель исследования** – оценить характер реализации цитофизиологического процесса формообразования у макрофагов различных классов ядерности в условиях экспериментального моделирования инфекционного гранулематоза.

#### **Материалы и методы исследования**

В качестве материала исследования выступали макрофагосодержащие культуры перитонеальных клеток мышей линии BALB/c. Контрольная и экспериментальные группы были сформированы из культур перитонеальных клеток, выделенных соответственно от интактных и БЦЖ-инфицированных мышей указанной линии и эксплантированных *in vitro*. Животных содержали в условиях прямого доступа к воде и пище. Выведение мышей из эксперимента проводили методом дислокации шейных позвонков под эфирным наркозом через 1, 2, 3, 6 месяцев после их БЦЖ-инфицирования. Внутривентрикулярные инъекции вакцины БЦЖ проводили мышам в дозе 0,5 мг. Инкубацию клеточных культур осуществляли в течение 48 часов в среде 199 при температуре 37°C.

Цитологический анализ препаратов культур перитонеальных клеток реализовали методами световой микроскопии. Определяли относительное количество макрофагов с цитоморфологическими признаками выделения эктоплазмы и эндоплазмы. Оценивали величины относительной численности макрофагов с признаками специализации структуры эндоплазмы, к которым относили обособление комплекса органелл, визуализируемого в виде плотной области, находящейся непосредственно вокруг

и между ядер, а также прилегающей к нему по периферии светлой зоны, имеющей везикулярное строение, что ассоциировано с присутствием цистерн эндоплазматического ретикулаума. Проводили определение относительной частоты встречаемости макрофагов с признаками дифференцирования строения эктоплазмы, к которым причисляли наличие плащевидного распластывания краевой зоны цитоплазмы, занимающей значительную площадь клетки, а также нередкое присутствие профилированного контура, в том числе с цитоплазматическими выростами. Анализ всех указанных признаков морфофункциональной дифференцировки клеток, связанной с процессом их формообразования, проводили дифференцированно для субпопуляций мононуклеарных и многоядерных макрофагов. Используя методы математической статистики, определяли величины средней арифметической и стандартной ошибки средней оцениваемых параметров, достоверность различий значений которых принимали при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Реализация комплексного цитологического анализа структурно-функциональных характеристик макрофагов и их полиядерных форм дает основания утверждать, что по сравнению с контролем в культурах перитонеальных клеток экспериментальных групп отмечено прогрессивное возрастание относительной численности одноядерных и многоядерных макрофагов с цитоморфологическими признаками процессов выделения эктоплазмы и эндоплазмы, при значительном превалировании многоядерных макрофагальных производных в отношении указанного цитофизиологического процесса с максимальным уровнем учитываемого показателя на 3 месяца наблюдения и существенным сниже-

нием его величины на 6 месяцев проведения эксперимента относительно предыдущего периода (табл.).

Аналогичная тенденция в динамике изменения уровней показателей структуризации эндоплазмы и дифференцировки строения эктоплазмы в субпопуляциях одноядерных и полинуклеарных макрофагов наблюдалась при оценке отмеченных параметров в культурах перитонеальных клеток экспериментальных групп по сравнению с соответствующим контролем (табл.). При этом уровни интенсивности реализации процессов структуризации эндоплазмы и дифференцировки строения эктоплазмы у многоядерных макрофагов существенно превосходили степень их активности у одноядерных макрофагов (табл.), что указывает на высокий уровень функциональной способности полинуклеаров. В частности, на 2-й и 3-й месяцы наблюдения относительная численность многоядерных макрофагов с признаками дифференцировки строения эктоплазмы значительно превосходила величину аналогичного показателя у одноядерных макрофагов (табл.), что свидетельствует о потенциальной способности мультинуклеаров к реализации их интегративной функции и последующему увеличению их класса ядерности вследствие осуществления такого механизма макрофагальной мультинуклеации, как клеточная фузия.

В культурах экспериментальных групп наблюдалось прогрессивное увеличение интенсивности процессов формообразования одноядерных и полинуклеарных макрофагов с максимальным уровнем активности этих цитофизиологических реакций в основной период гранулемогенеза, причем напряженность реализации процессов формообразования у многоядерных макрофагов существенно превосходила таковую у одноядерных.

Анализ формообразования макрофагов БЦЖ-инфицированных мышей (%)

Учет структурных характеристик	Тип	Контроль	БЦЖ 1 месяц	БЦЖ 2 месяца	БЦЖ 3 месяца	БЦЖ 6 месяцев
Разделение на эктоплазму и эндоплазму	О	20,5±2,0	25,5±2,2	39,5±3,6*	47,5±2,6*	22,3±2,0
	М	39,3±2,6	44,5±3,6	56,3±4,2*	73,8±4,2*	41,5±2,7
Специализация строения эндоплазмы	О	12,3±1,1	22,3±2,0*	29,3±2,6*	36,5±2,7*	15,5±1,5
	М	28,8±2,6	34,5±3,4	43,8±4,2*	58,8±5,5*	26,3±2,4
Дифференциация структуры эктоплазмы	О	14,8±1,0	19,8±1,1*	22,3±2,0*	26,3±2,4*	12,3±1,1
	М	25,3±2,0	30,8±2,6	39,5±3,0*	53,8±4,2*	23,5±2,3

Примечание: составлено автором на основе полученных данных в ходе исследования; \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем; О – одноядерные макрофаги; М – многоядерные макрофаги.

Было бы логичным считать, что многоядерные макрофаги, имеющие высокий уровень цитофизиологического потенциала, обладают выраженной функциональной способностью, обуславливающей их активное участие в механизмах клеточной дифференцировки, сопряженных с процессами формообразования макрофагов.

При обсуждении аспектов дифференцирования структуры эктоплазмы можно заметить, что распластывание краевой зоны цитоплазмы и образование цитоплазматических выростов, в том числе цитоплазматических отростков и ламеллоподий, нередко сопутствуют дифференцированию строения терминальной зоны цитоплазмы, выражающемуся в существенном возрастании периметра клеточного контура, что содействует интерцеллюлярной интеграции путем межклеточных контактов и фузии клеток. Если учесть роль фузии макрофагов в качестве механизма их мультиноклеации, то становится понятным значение исследований процессов, предшествующих формированию многоядерных макрофагов. Высоким уровнем цитофизиологической активности многоядерных макрофагов обусловлена их роль в качестве важных участников клеточных процессов, чем определяется целесообразность исследования значения многоядерных макрофагов в продуцировании регуляторных и ферментных белков, что детерминирует роль макрофагов в клеточных реакциях, определяющих патогенез туберкулезного гранулематоза.

В то же время логичным представляется предположение о том, что интегративные функции макрофагов, реализуемые посредством контактных взаимодействий, могут считаться следствием процесса дифференцированного строения эктоплазмы. Причем участие макрофагов в интегративных межклеточных взаимодействиях имеет соответствующую цитофизиологическую направленность в плане контроля и синхронизации внутриклеточных и интерцеллюлярных процессов. Тогда как разделение на эктоплазму и эндоплазму, вероятно, содействует оптимизации осуществления комплекса цитоплазматических отношений и, следовательно, способствует реализации внутриклеточных процессов синхронизации синтеза регуляторных, ферментных и структурных белков – участников широкого спектра молекулярно-клеточных механизмов патогенеза туберкулезного гранулематоза. Изучение продукции макрофагами и их многоядерными производными провоспалительных цитокинов и гидролитических ферментов содействует исследованию соответственно аспектов реализации этими

клетками их провоспалительного и прореструктурирующего потенциалов, что в очевидной форме обладает высокой степенью актуальности в отношении рассмотрения вопросов соответственно гранулемогенеза и некроза тканей – осложнения туберкулезного гранулематоза.

Далее заметим, что наблюдаемые у макрофагов специализация структуры эндоплазмы, как и выделения эктоплазмы и эндоплазмы и дифференциации структуры эктоплазмы, обусловлены ролью перестройки элементов цитоскелета, носящих определенный характер, что имеет вероятной цитофизиологической целью оптимизацию синтеза, аккумуляции и перераспределения продуцируемых белков, являющихся участниками контролирующих и исполнительных механизмов последующих гистиоцитарных процессов и составляющими ряда внутриклеточных структур.

В плане перспективных исследований участия макрофагов в процессах их формообразования можно отметить целесообразность изучения особенностей модифицирования эктоплазмо-эндоплазматических и ядерно-цитоплазматических соотношений, в обоих случаях детерминированных ролью перестройки элементов цитоскелета и направленных на оптимизацию субцеллюлярных отношений, обуславливающую адекватность исполнения комплекса внутриклеточных процессов. Вероятно, что использование информативных методов иммуноцитохимического анализа при идентификации белковых компонентов цитоскелета и последующей оценке модифицирования характера организации его строения с целью уточнения особенностей перестройки элементов такового окажет содействие в изучении вышеуказанных процессов.

Определение объема продуцируемых макрофагами регуляторных и ферментных белков позволит оценить значение соответствующих факторов в реализации каскада молекулярно-клеточных процессов с участием различных субпопуляций макрофагов. Целесообразно указать на необходимость детального изучения специфики экспрессии макрофагами молекул клеточной поверхности, обеспечивающих процессы интеграции и фузии макрофагов, что информативно при идентификации этих молекул в краевой зоне клеток с привязкой к исследованию дифференциации структуры эктоплазмы.

Вероятно, что M1/M2-поляризация макрофагов [15] может считаться проявлением клеточной дифференцировки. Не исключено, что в этом смысле следует говорить о цитофизиологической направленности



данного процесса. Формообразующие реакции модифицирования структуры эктоплазмы и эндоплазмы имеют очевидное морфологическое выражение, и речь может идти о процессе морфофункциональной дифференцировки макрофагов. Поэтому целесообразно проведение исследований сопряженности обоих типов процессов макрофагальной дифференцировки. Вероятна взаимосвязь формообразования и мультинуклеации макрофагов, исследование сопряженности которых, в обоих случаях обладающих значением как механизмов клеточной дифференцировки, позволит уточнить этот фундаментальный цитофизиологический аспект.

Рассмотренные типы формообразующих процессов определяются активными перестройками элементов цитоскелета, в частности обуславливающими распластывание краевой зоны цитоплазмы, что содействует контакту клеток перед их слиянием. Причем фузия макрофагов является ведущим механизмом их мультинуклеации в рассматриваемых патологических условиях [13]. В то же время очевиден факт участия перестроек элементов цитоскелета в реализации амитотического деления ядер [14, с. 18]. Поэтому вполне понятно, что ролью перестроек элементов цитоскелета макрофагов детерминированы оба процесса их дифференцировки – формообразование и мультинуклеация макрофагов вследствие их фузии и амитотического деления ядер.

Не исключено, что дальнейшее изучение процессов мультинуклеации и формообразования макрофагов, обуславливающих соответственно возрастание их функциональной активности и оптимизацию внутриклеточных процессов, определяющуюся адекватным характером их субцеллюлярных отношений ввиду приобретения клетками дифференцированного строения их эндоплазмы, детерминирующих в первом случае значимую роль многоядерных макрофагов в качестве активных участников межклеточных взаимодействий, а во втором – позволяющих им реализоваться вследствие обеспечения внутриклеточных механизмов их осуществления, будет содействовать пониманию фундаментального характера взаимосвязи обоих цитофизиологических процессов макрофагальной дифференцировки.

### Заключение

В рассматриваемых патологических условиях интенсивность формообразующих процессов выделения эндоплазмы и эктоплазмы, структуризации эндоплазмы и дифференцировки строения эктоплазмы имела зависимость от сроков наблюдения и клас-

сов ядерности макрофагов. Оптимизация интрацеллюлярных отношений вследствие выделения эндоплазмы и эктоплазмы и ее результат – модифицирование функциональной способности макрофагов, структуризация эндоплазмы и следствие этого процесса – обеспечение адекватного синтеза белков и их аккумуляции в эндоплазматическом ретикулуле для реализации интрацеллюлярных процессов и межклеточных интеракций, а также наличие дифференцированной структуры эктоплазмы и ее итог – эффективные контактные интерцеллюлярные взаимодействия и клеточная мультинуклеация, имеющая результатом возрастание цитофизиологической активности макрофагов, обуславливают процессы их формообразования. Они носят характер клеточной дифференцировки, и особенности их осуществления в условиях инфекционного гранулематоза имеют определяющее значение для реализации его основных патогенетических звеньев, непосредственно сопряженных с ролью макрофагов и их полиядерных производных, характеризующихся высокой функциональной способностью, обуславливающей их патогенетическое значение.

Успешное изучение отмеченных цитофункциональных реакций макрофагов, обуславливающих фундаментальные механизмы клеточной дифференцировки и сопряженных с ней, обладает теоретическим значением и требует их систематизации с целью разработки комплексной классификации процессов формообразования и дифференцировки макрофагов. Понимание патогенетического смысла процессов формообразования и дифференцировки макрофагов в условиях инфекционного гранулематоза оказывает содействие в уточнении ряда аспектов реализации патогенеза туберкулезного гранулематоза, что способствует разработке патогенетически обоснованных методов терапевтической коррекции этого инфекционного гранулематоза.

### Список литературы

1. Dhamnetiya D., Arora S., Jha R.P. Tuberculosis burden in India and its control from 1990 to 2019: Evidence from global burden of disease study 2019 // *Indian journal of tuberculosis*. 2023. Vol. 70. Is. 1. P. 87-98. DOI: 10.1016/j.ijtb.2022.03.016.
2. Mane S.S., Shrotriya P. Current Epidemiology of Pediatric Tuberculosis // *Indian Journal of Pediatrics*. 2024. Vol. 91. Is. 7. P. 711-716. DOI: 10.1007/s12098-023-04910-4.
3. Zimmer A.J., Clinton J.S., Oga-Omenka C., Heitkamp P., Nawina Nyirenda C., Furin J., Pai M. Tuberculosis in times of COVID-19 // *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2022. Vol. 76. Is. 3. P. 310-316. DOI: 10.1136/jech-2021-217529.
4. Sun W., He X., Zhang X., Wang X., Lin W., Wang X., Liang Y. Diagnostic value of lncRNA NORAD in pulmonary tuberculosis and its regulatory role in Mycobacterium tuberculosis infection of macrophages // *Microbiology and Immunology*. 2022. Vol. 66. Is. 9. P. 433-441. DOI: 10.1111/1348-0421.12986.

5. Sartoris G., Seddon J.A., Rabie H., Nel E.D., Schaaf H.S. Abdominal Tuberculosis in Children: Challenges, Uncertainty, and Confusion // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020. Vol. 9. Is. 2. P. 218-227. DOI: 10.1093/jpids/piz093.
6. Kaul S., Kaur I., Mehta S., Singal A. Cutaneous tuberculosis. Part I: Pathogenesis, classification, and clinical features // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2023. Vol. 89. Is. 6. P. 1091-1103. DOI: 10.1016/j.jaad.2021.12.063.
7. Huynh J., Donovan J., Phu N.H., Nghia H.D.T., Thuong N.T.T., Thwaites G.E. Tuberculous meningitis: progress and remaining questions // *The Lancet Neurology*. 2022. Vol. 21. Is. 5. P. 450-464. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00435-X.
8. Шкурупий В.А. Туберкулезный гранулематоз. Цитофизиология и адресная терапия. М.: ПАМН, 2007. 536 с. ISBN 978-5-7901-0098-7.
9. Lewinsohn D.M., Lewinsohn D.A. New Concepts in Tuberculosis Host Defense // *Clinics in Chest Medicine*. 2019. Vol. 40. Is. 4. P. 703-719. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.07.002.
10. Russell D.G., Simwela N.V., Mattila J.T., Flynn J., Mwandumba H.C., Pisu D. How macrophage heterogeneity affects tuberculosis disease and therapy // *Nature Reviews Immunology*. 2025. Vol. 25. Is. 5. P. 370-384. DOI: 10.1038/s41577-024-01124-3.
11. Sun Q., Shen X., Ma J., Lou H., Zhang Q. Activation of Nrf2 signaling by oltipraz inhibits death of human macrophages with mycobacterium tuberculosis infection // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2020. Vol. 531, Is. 3. P. 312-319. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.07.026.
12. Il'in D.A., Arkhipov S.A., Shkurupy V.A. In Vitro Study of Cytophysiological Characteristics of Multinuclear Macrophages from Intact and BCG-Infected Mice // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. Vol. 160. Is. 5. P. 668-671. DOI: 10.1007/s10517-016-3245-1.
13. Il'in D.A. Multinucleation and Apoptosis of Macrophages in BCG-Infected Mice and Production of Cathepsins and Matrix Metalloproteinases in These Cells // *Cell and Tissue Biology*. 2025. Vol. 19. Is. 1. P. 60-65. DOI: 10.1134/S1990519X25010079.
14. Ильин Д.А. Многоядерные макрофаги. Новосибирск: Наука, 2011. 56 с. ISBN 978-5-02-018974-4.
15. Il'in D.A., Shkurupy V.A. The In Vitro M1/M2 Polarization of Macrophages of BCG-Infected Mice // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020. Vol. 169. Is. 4. P. 467-469. DOI: 10.1007/s10517-020-04910-w.

**Конфликт интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** The author declares no conflict of interest.