

## Возможность использования тела Гоффа в качестве источника аутологичных стволовых клеток

А.В. Корель<sup>1</sup>, И.И. Ким<sup>2</sup>, Е.Л. Строкова<sup>1</sup>, Н.Ю. Пахомова<sup>1</sup>, А.Ф. Гусев<sup>1</sup>, А.М. Зайдман<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна  
630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

<sup>2</sup> НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –  
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН  
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

### Резюме

Стволовые клетки являются основой для создания тканеинженерных конструкций в регенеративной медицине. Наиболее хорошо изученные источники стволовых клеток – эмбрион и костный мозг. Использование эмбриональных клеток связано с этическими проблемами, забор костного мозга сопровождается инвазивными процедурами. Использование жировой ткани в качестве источника стволовых клеток позволяет обойти эти проблемы, но ее забор требует дополнительных вмешательств, что не исключает возникновения косметических дефектов. Цель исследования – изучить возможность применения мезенхимальных стволовых клеток (МСК), выделенных из жирового тела Гоффа. **Материал и методы.** В качестве источника МСК использовали удаляемые во время операции образцы ткани тела Гоффа (8 случаев), в качестве контроля – МСК, полученные из жировой ткани человека (6 случаев). МСК выделяли по ферментативной методике. На третьем пассаже методом проточной цитометрии выполняли фенотипирование со специфическими антителами против CD34, CD45, CD73, CD90, CD105. Дифференцировку в хондро- и остеогенном направлении проводили на третьем пассаже соответствующими дифференцировочными средами. Хондрогенную дифференцировку подтверждали окраской альциановым синим, остеогенную – окраской по фон Косса. **Результаты и их обсуждения.** Обнаружено достоверное снижение уровня экспрессии CD105, увеличение экспрессии CD73, CD34 и отсутствие адекватной дифференцировки в стандартных условиях дифференцировочных сред МСК, выделенными из тела Гоффа, по сравнению с контролем. Полученные данные указывают на несоответствие клеток, выделяемых из тела Гоффа, требованиям, предъявляемым к МСК. **Заключение.** Тело Гоффа не может использоваться в качестве источника стандартизованных МСК.

**Ключевые слова:** тело Гоффа, жировая ткань, CD-маркеры, дифференцировка, мезенхимальные стволовые клетки.

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

**Автор для переписки:** Гусев А.Ф., e-mail: agusev@niito.ru

**Для цитирования:** Корель А.В., Ким И.И., Строкова Е.Л., Пахомова Н.Ю., Гусев А.Ф., Зайдман А.М. Возможность использования тела Гоффа в качестве источника аутологичных стволовых клеток. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2020; 40 (6): 4–11. doi: 10.15372/SSMJ20200601

## Possibility of using the infrapatellar (Hoffa's) fat pad as a source of autologous stem cells

A.V. Korel<sup>1</sup>, I.I. Kim<sup>2</sup>, E.L. Strokov<sup>1</sup>, N.Yu. Pakhomova<sup>1</sup>, A.F. Gusev<sup>1</sup>, A.M. Zaydman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyan  
630091, Novosibirsk, Frunze str., 17

<sup>2</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –  
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

## Abstract

Stem cells are the basis for the creation of tissue-engineered structures in regenerative medicine. The most well-studied sources of stem cells are the embryo and bone marrow. The use of embryonic cells is associated with ethical problems, and the collection of bone marrow is accompanied by invasive procedures. Using adipose tissue as a source of stem cells avoids these problems. But the collection of adipose tissue requires additional interventions, which does not exclude the occurrence of cosmetic defects. Aim of the study was to investigate the possibility of using mesenchymal stem cells (MSCs) isolated from the infrapatellar (Hoffa's) fat pad. **Material and methods.** As a source of MSCs, tissue samples of Hoffa's fat pad removed during the operation were used (8 cases), as a control – MSCs isolated from human adipose tissue (6 cases). MSCs were isolated using an enzymatic method. At the 3rd passage, phenotyping with specific antibodies against CD34, CD45, CD73, CD90, CD105 was performed by flow cytometry. Differentiation in the chondro- and osteogenic direction was carried out at the 3rd passage with the appropriate differentiation media. Chondrogenic differentiation was confirmed by staining with alcian blue, osteogenic – staining according to von Kossa. **Results and discussion.** Statistically significant decrease in CD105 expression, increase in CD73, CD34 expression and lack of adequate differentiation under standard conditions of differentiation media by MSCs isolated from the Hoffa's fat pad compared to control was found. The data obtained indicate a discrepancy between the cells isolated from the Hoffa's fat pad and the requirements for MSCs. **Conclusion.** The infrapatellar (Hoffa's) fat pad cannot be used as a source of standardized MSCs.

**Key words:** infrapatellar (Hoffa's) fat pad, adipose tissue, CD markers, differentiation, mesenchymal stem cells.

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

**Correspondence author:** Gusev A.F., e-mail: agusev@niito.ru

**Citation:** Korel A.V., Kim I.I., Strokova E.L., Pakhomova N.Yu., Gusev A.F., Zaydman A.M. Possibility of using the infrapatellar (Hoffa's) fat pad as a source of autologous stem cells. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (6): 4–11. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200601

## Введение

Тканевая инженерия – одно из перспективных направлений репаративной медицины. Ее основной задачей является создание конструкций, отвечающих требованиям: полностью восполнять объем утраченной ткани, обладать высокой регенеративной способностью за счет наличия клеток, способных к пролиферации, тканеспецифическому синтезу и формированию ткани *de novo*, а также обладать иммунореактивностью. Стволовые клетки представляют собой многообещающий источник для лечения широкого спектра заболеваний, особенно тех, при которых разрушенные клетки или ткани необходимо заменить новыми. Классическими источниками стволовых клеток являются эмбриональная ткань и костный мозг, однако работа с ними осложнена [1]: использование клеток, выделенных из эмбрионов, связано с этическими проблемами, забор костного мозга предполагает инвазивные и болезненные процедуры. В поисках наиболее подходящего источника стволовых клеток была предложена жировая ткань. Забор осуществляется из ткани взрослых пациентов при наличии их информированного согласия (отсутствие этических запретов) с минимальными болевыми ощущениями, в большинстве случаев эта ткань выбрасывается (косметические процедуры липосакции при ожирении). Мезенхимальные стволовые клетки

(МСК), выделенные из жировой ткани, обладают способностью дифференцироваться во множество клеточных линий [2].

Стволовые клетки из жировой ткани обладают дополнительными преимуществами по сравнению со стволовыми клетками из костного мозга, в частности, их относительное количество намного больше: только от 0,001 до 0,01 % мононуклеарных клеток в костном мозге являются стволовыми [3], а из 1 г жировой ткани можно выделить  $5 \times 10^3$  МСК, т.е. в 500 раз больше [4]. Таким образом, МСК, полученные из жировой ткани, являются наиболее подходящей популяцией стволовых клеток для нужд практической регенеративной медицины, так как практически лишены недостатков, присущих эмбриональным стволовым и индуцированным плюрипотентным клеткам. Аутологичное происхождение исключает иммуногенность.

Тело Гоффа представляет собой рыхлую дельчатую ткань, которая располагается впереди, под коленной чашечкой, в синовиальных крыловидных складках между бедренной и большеберцовой костью. Основными функциями этой ткани являются защита костей коленного сустава (она располагается в складках синовиальной оболочки, которые прикрывают поверхности, лишённые хряща), амортизация (уменьшает трение, помогает мягко и равномерно распределить вес, нагрузку), участие в обмене веществ. В результате

травм и чрезмерной нагрузки возникает асептический воспалительный процесс, который приводит к болезни Гоффа: формирование фиброзных рубцов; разрастание жирового тела; нарушения подвижности сустава [5, 6]. Впервые эту болезнь охарактеризовал немецкий ортопед Albert Hoffa в 1904 г. (синдром Гоффа – Кастерта, травматический липоартрит) [5, 7]. Вместе с тем было решено исследовать тело Гоффа как источник МСК для формирования тканеспецифичных конструкций.

Цель настоящей работы – исследование возможности использования стволовых клеток, выделяемых из тела Гоффа, для создания тканеинженерных конструкций.

## Материал и методы

Работа выполнена в рамках НИР «Разработка биомедицинских регенерирующих имплантатов для травматологии и ортопедии», рег. № АААА-А18-118030690022-4, одобрена на заседании локального этического комитета Новосибирского НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна МЗ РФ (выписка из протокола заседания ЛЭК: 014/17-2 от 25.05.2017). У всех пациентов было взято информированное согласие на участие в исследовании. В качестве источника МСК использовали удаляемые во время операции образцы ткани тела Гоффа (7 случаев в возрасте от 64 лет до 71 года и один – 37 лет). Для сравнения были выделены МСК из жировой ткани области спины (3 случая, здоровые люди 21–56 лет, операция по липосакции) и живота (3 случая, здоровые лица 40–64 лет, операция по липосакции), материал был объединен в группу «подкожный жир». Выделение МСК производилось по ферментативной методике [8]. Посев клеток осуществляли с плотностью  $6 \times 10^4$  клеток/см<sup>2</sup> на желаемый размер культурального флакона со средой, содержащей DMEM/F12, 10 % фетальной бычьей сыворотки (FBS) и 1 % пенициллина и стрептомицина. Флаконы термостатировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при температуре 37 °С и 5 % CO<sub>2</sub>, клетки пассировали один раз в трое суток. Фотодокументирование осуществляли прижизненно в условиях фазового контраста при помощи инвертированного микроскопа CX-40 (Olympus Corporation, Япония).

Клеточный материал, выделенный из жировой ткани, фенотипировали на третьем–пятом пассаже методом проточной цитометрии со специфическими антителами против CD34, CD45, CD73, CD90, CD105 с помощью цитофлуориметра FACSCanto II (BD Biosciences, США).

Дифференцировку в остео- и хондрогенном направлении проводили на третьем пассаже ком-

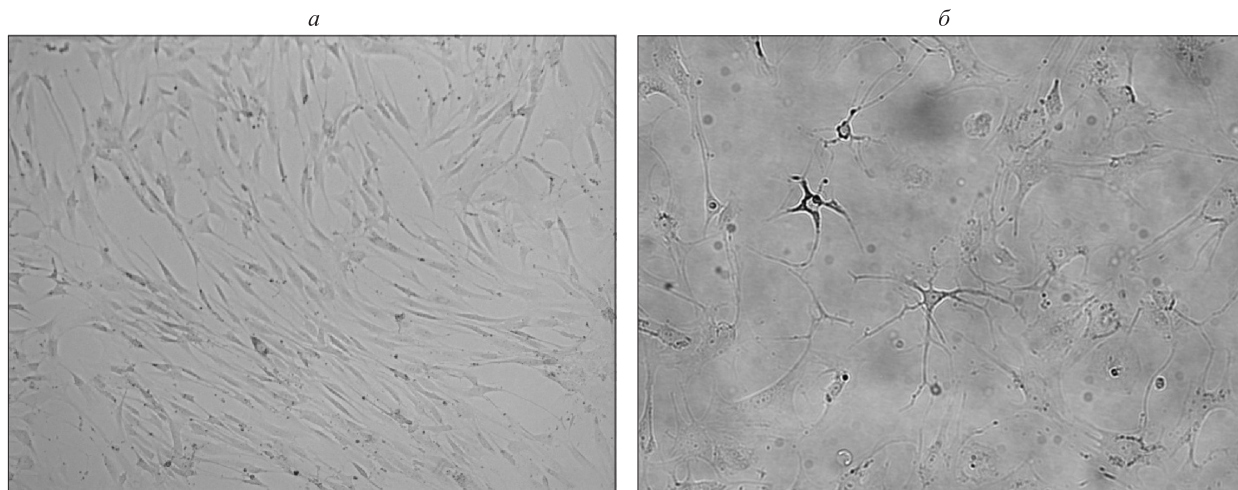
мерческими дифференцировочными средами (соответственно MesenCult® Osteogenic Stimulatory Kit (Human) и MesenCult™-ACF Chondrogenic Differentiation Kit (Human), Канада) по протоколам производителя в течение 21 дня в чашках Петри диаметром 100 мм (Techno Plastic Products AG, Швейцария), на дно которых укладывали покровные стекла для последующих морфологических исследований клеток в процессе культивирования. Среду меняли один раз в трое суток. После 21 суток инкубирования клетки дважды промывали забуференным 0,9%-м раствором NaCl (без Ca<sup>++</sup> и Mg<sup>++</sup>), настилали 10%-й формалин и фиксировали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем удаляли раствор формалина, дважды отмывали клетки деионизованной водой и окрашивали для выявления направления дифференцировки. Хондрогенную дифференцировку подтверждали окраской альциановым синим (рН 2,5), остеогенную – окраской по фон Косса. Оценку морфологических характеристик выделенных клеток проводили под микроскопом Carl Zeiss (Германия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (*M*), среднееквадратическое отклонение (*SD*), и представляли в виде  $M \pm SD$ . Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Все исследованные образцы имели хорошую адгезию к культуральному пластику. При исследовании в фазовом контрасте в чашках Петри с МСК, выделенными из области спины и абдоминальной области, клетки имели вытянутую узкую цитоплазму и удлиненное ядро, также наблюдались фибробластоподобные клетки с овальным ядром (рис. 1, а). На первых пассажах в линиях МСК, выделенных из тела Гоффа, помимо клеток с узкой цитоплазмой и удлиненным ядром и фибробластоподобных клеток с овальными ядрами наблюдалось большое количество «звездчатых» клеток округлой формы с множественными выростами цитоплазмы и округлым ядром, которые при культивировании полностью не элиминировались из культуры клеток (рис. 1, б).

МСК, выделенные из тела Гоффа, экспрессировали маркеры CD73 и CD34 в большей степени, чем полученные из подкожного жира (таблица, рис. 2, 3), в то время как маркер CD105 – в меньшей степени; в отношении экспрессии CD90 статистически значимого различия не выявлено.



**Рис. 1.** МСК, выделенные из жировой ткани абдоминальной области (а) и жировой ткани тела Гоффа (б). Фазовый контраст. Увеличение  $\times 200$

**Fig. 1.** MSCs isolated from adipose tissue of the abdominal region (a) and from adipose tissue of the Hoffa's fat pad. Phase contrast. Magnification  $\times 200$

Обнаружено снижение дифференцировочно-го потенциала МСК, выделенных из тела Гоффа. В ходе инкубирования обеих клеточных линий в хондрогенной дифференцировочной среде клетки постепенно приобретали характерный для хондробластов фенотип: округлую форму с небольшими цитоплазматическими отростками, центрально расположенное ядро с 1–2 ядрышками. После инкубирования МСК, выделенных из тела Гоффа, в хондрогенной среде в течение 21 дня наблюдались редкие слабо альциан-позитивно окрашенные участки межклеточного матрикса (рис. 4, а), в то время как для МСК, выделенных из подкожного жира, характерен интенсивно окрашенный матрикс (рис. 4, б).

МСК, выделенные из тела Гоффа и из подкожного жира, были помещены в остеогенную дифференцировочную среду на 21 день. В ходе дифференцировки клетки приобрели следующий фенотип: призматическую форму с тонкими цитоплазматическими отростками, крупным овальным ядром с 1–2 ядрышками. При окраске

клеток по фон Косса, выделенных из тела Гоффа, выявлены редкие гранулы кальция (рис. 5, а), в полученных из подкожного жира регистрировались крупные многочисленные гранулы кальция и крупные кальцификаты (рис. 5, б).

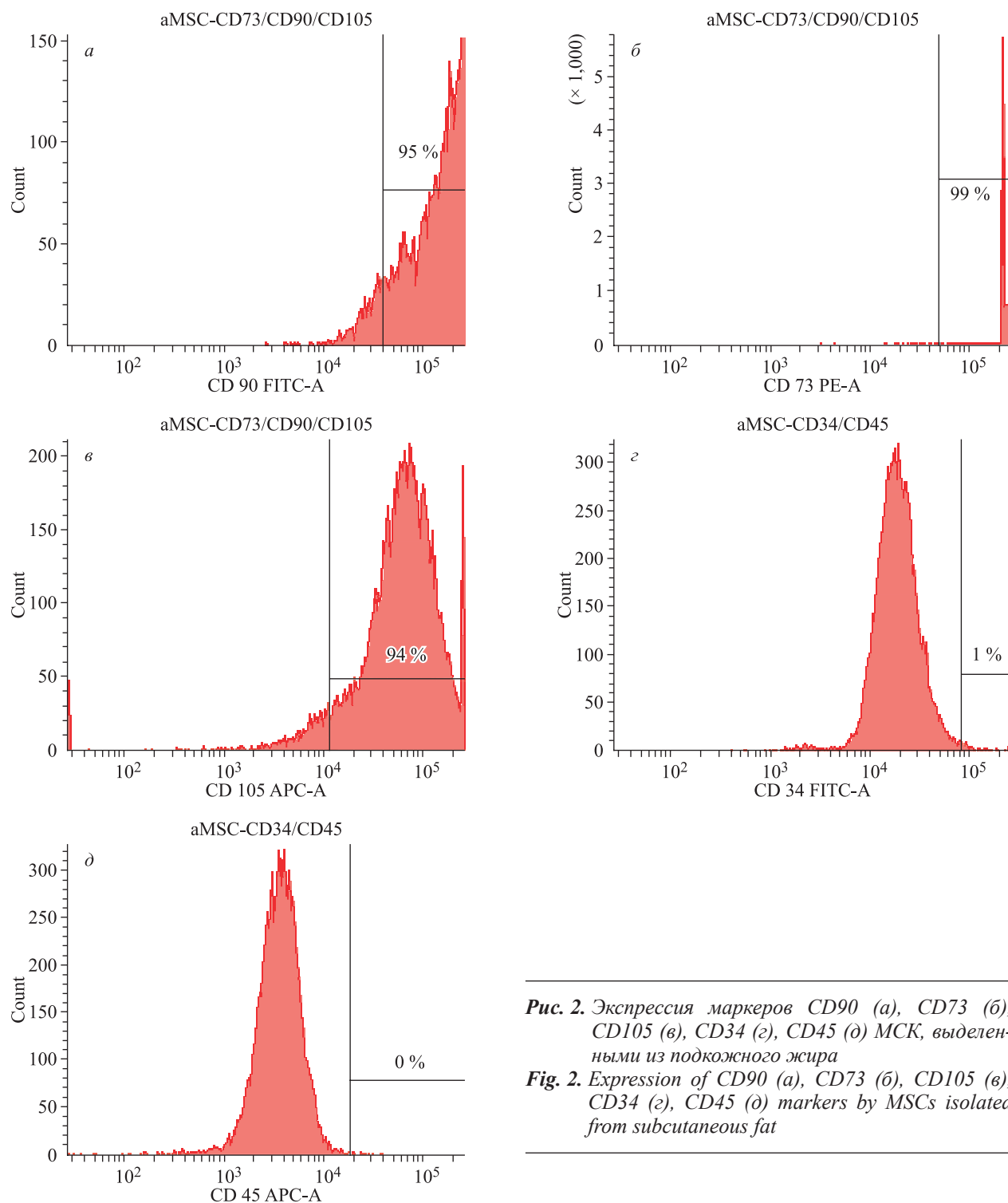
### Обсуждение

В связи с развитием в последние годы клеточной и тканевой терапии потребности в стволовых клетках значительно возросли. Особенно широкое распространение получила жировая ткань как надежный источник МСК, способных в культуральных средах дифференцироваться в клетки соединительнотканного дифферона (хондро- и остеобласты). С этих позиций казалось полезным использовать жировое тело Гоффа, которое удаляется во время операций, т.е. его получение не требует дополнительных вмешательств. Как показали результаты исследования, клетки, выделенные из тела Гоффа, существенно отличаются от МСК, полученных из подкожной жировой ткани.

**Таблица.** Результаты CD-типирования клеток МСК, выделенных из тела Гоффа, области спины и из абдоминальной области

**Table.** Results of CD typing of MSC cells isolated from the Hoffa's fat pad, back and abdominal areas

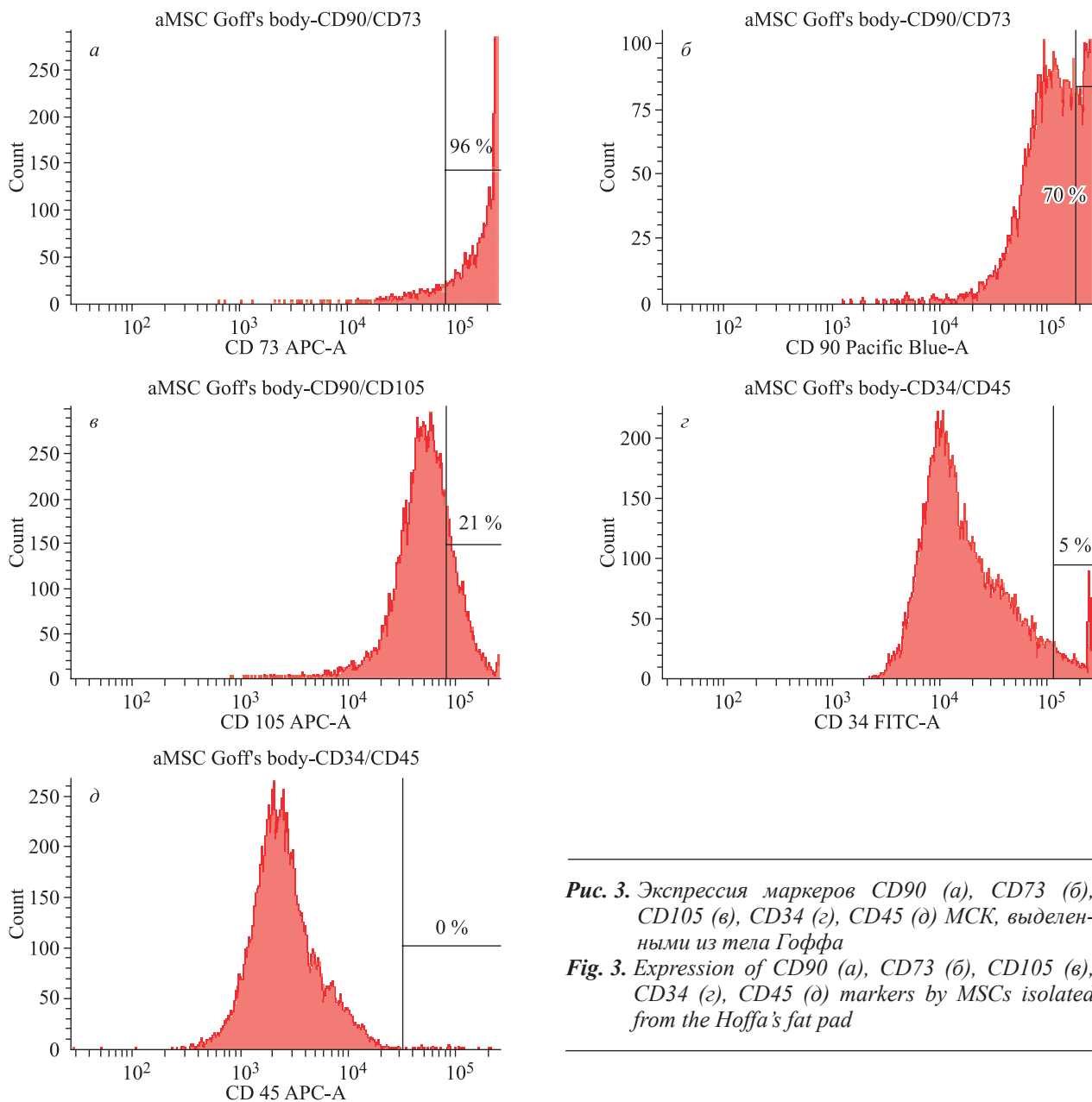
CD-маркер, %	Тело Гоффа	Область спины живота	<i>p</i>
CD90	90,01 $\pm$ 12,34	95,85 $\pm$ 1,95	0,393
CD73	98,06 $\pm$ 2,98	94,05 $\pm$ 1,52	0,017
CD105	71,86 $\pm$ 21,88	94,82 $\pm$ 1,27	0,040
CD34	2,43 $\pm$ 2,76	0,11 $\pm$ 0,04	0,001



**Рис. 2.** Экспрессия маркеров CD90 (а), CD73 (б), CD105 (в), CD34 (г), CD45 (д) МСК, выделенными из подкожного жира  
**Fig. 2.** Expression of CD90 (a), CD73 (б), CD105 (в), CD34 (г), CD45 (д) markers by MSCs isolated from subcutaneous fat

Клетки, выделенные из тела Гоффа и подкожной жировой ткани, имели хорошую адгезию к культуральному пластику. К третьему пассажу МСК, выделенные из подкожной жировой ткани, образовывали хороший монослой однородных фибробластоподобных клеток, тогда как в культурах МСК, полученных из тела Гоффа, помимо фибробластоподобных клеток встречались звездчатые клетки, предположительно макрофаги (см. рис. 2, б).

Данные проточной цитометрии указывают на достоверное снижение экспрессии маркера CD105 и значимое увеличение экспрессии CD73 и CD34 МСК, выделенными из тела Гоффа, по сравнению с экспрессией соответствующих маркеров МСК, полученными из подкожной жировой ткани; величины последних соответствуют стандартам Международного общества клеточной терапии (ISCT) [9], величины первых – не



**Рис. 3.** Экспрессия маркеров CD90 (а), CD73 (б), CD105 (e), CD34 (z), CD45 (d) МСК, выделенными из тела Гоффа

**Fig. 3.** Expression of CD90 (a), CD73 (б), CD105 (e), CD34 (z), CD45 (d) markers by MSCs isolated from the Hoffa's fat pad

соответствуют, что связано с особенностями структуры и функции тела Гоффа. Повышение экспрессии CD34 может указывать на неоднородность выделяемого из тела Гоффа клеточного пула: большое количество примитивных гемопоэтических и эндотелиальных клеток, преадипоцитов. Кроме того, у выделенных из жировой ткани тела Гоффа нарушены дифференцировочные и синтетические потенции, что связано с метаболической неполноценностью или особенностью ее функций.

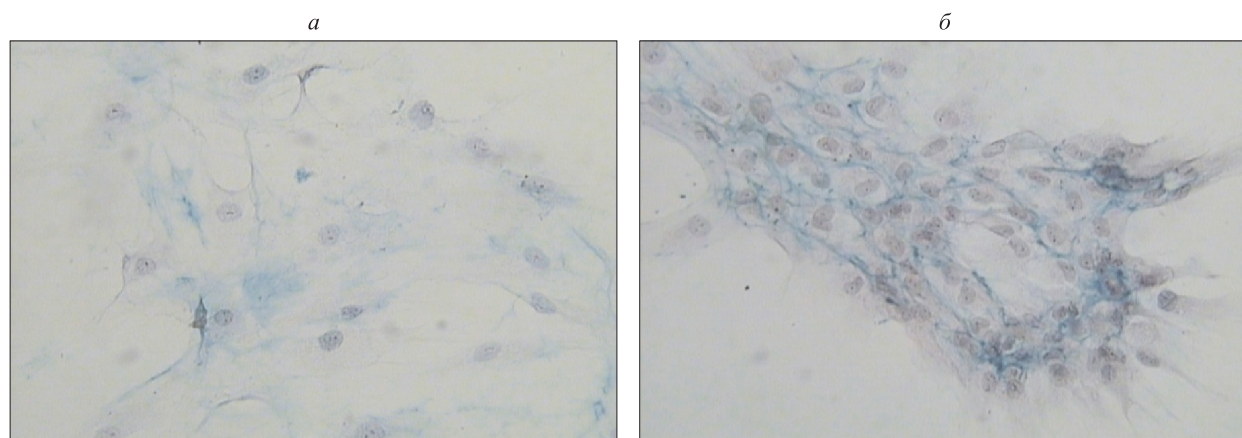
Таким образом, полученные результаты указывают на несоответствие клеток, выделяемых из тела Гоффа, требованиям Международного общества клеточной терапии, предъявляемым к МСК [9]. Исходя из этого, тело Гоффа не может рассма-

триваться в качестве источника стандартизованных МСК для создания аутологичных тканеинженерных конструкций с заданными стандартными характеристиками.

## Выводы

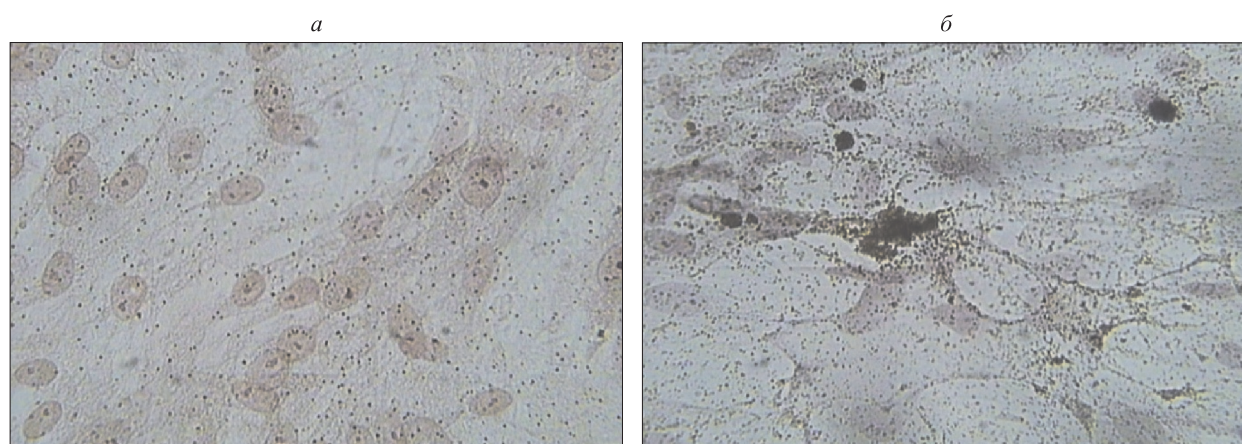
1. Клетки, выделенные из жировой ткани тела Гоффа, в культуральной среде помимо МСК содержат примеси гемопоэтических, эндотелиальных клеток и преадипоцитов.

2. МСК, выделенные из жировой ткани тела Гоффа, имеют низкий дифференцировочный и синтетический потенциал, что не позволяет использовать их для создания тканеинженерных конструкций.



**Рис. 4.** Культура МСК, выделенных из тела Гоффа (а) и жировой ткани абдоминальной области (б), третий пассаж, 21 день культивирования в хондрогенной дифференцировочной среде. Окраска альциановым синим. Увеличение  $\times 200$

**Fig. 4.** Culture of MSCs isolated from Hoffa's body (a) and from adipose tissue of the abdominal region (b), passage 3, 21 days of cultivation in a chondrogenic differentiation medium. Staining with alcian blue. Magnification  $\times 200$



**Рис. 5.** Культура МСК, выделенных из тела Гоффа (а) и жировой ткани абдоминальной области (б), третий пассаж, 21 день культивирования в остеогенной дифференцировочной среде. Окраска по фон Косса. Увеличение  $\times 200$

**Fig. 5.** Culture of MSCs isolated from Hoffa's body (a) and from adipose tissue of the abdominal region (b), passage 3, 21 days of cultivation in an osteogenic differentiation medium. Staining according to von Kossa. Magnification  $\times 200$

3. Жировая ткань тела Гоффа не может использоваться в качестве источника стандартизованных МСК для регенеративной медицины.

### Список литературы / References

1. Lenoir N. Europe confronts the embryonic stem cell research challenge. *Science*. 2000; 287 (5457): 1425–1427. doi: 10.1126/science.287.5457.1425

2. Мовчан К.Н., Романенков Н.С. Методики выделения мезенхимальных стволовых клеток из аутологичной жировой ткани. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2016; (2). Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24416>

Movchan K.N., Romanenkov N.S. Adipose derived stem cells isolation techniques. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2016; (2). [In Russian]. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24416>

3. Mizuno H. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine in the field of plastic and reconstructive surgery. *Journal of Oral Biosciences*. 2013; 55 (3): 132–136. doi: 10.1016/j.job.2013.04.005

4. McDaniel J.S., Antebi B., Pilia M., Hurtgen B.J., Belenkiy S., Necsoiu C., Cancio L.C., Rathbone C.R., Batchinsky A.I. Quantitative assessment of optimal bone marrow site for the isolation of porcine mesenchy-

mal stem cells. *Stem Cells Int.* 2017; 2017: 1836960. doi: 10.1155/2017/1836960

5. Стулов А.С., Тарасов А.Н. Диагностика болезни Гоффа методом магнитно-резонансной томографии. *Травматология и ортопедия России.* 2019; 25 (2): 134–140. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-2-134-140

Stulov A.S., Tarasov A.N. Diagnosis of Hoffa's disease by magnetic resonance imaging. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2019; 25 (2): 134–140. [In Russian]. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-2-134-140

6. Higor G., Eric Y.C., Karen C.C., Christine B.C. MR imaging of extrasynovial inflammation and impingement about the knee. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2014; 22 (4): 725–741. doi: 10.1016/j.mric.2014.07.011

7. Карасева Т.Ю., Карасев Е.А., Островских Л.А. Современные методы диагностики и лечения боль-

ных с синдромом Гоффа–Кастерта. *Гений ортопедии.* 2008; 2: 81–83.

Karaseva T.Yu., Karasev E.A., Ostrovskikh L.A. The current techniques of diagnostics and treatment of patients with Hoffa–Kastert syndrome. *Geniy ortopedii = Genius of Orthopaedic.* 2008; 2: 81–83. [In Russian].

8. Chen Y.J., Liu H.Y., Chang Y.T., Cheng Y.H., Mersmann H.J., Kuo W.H., Ding S.T. Isolation and differentiation of adipose-derived stem cells from porcine subcutaneous adipose tissues. *J. Vis. Exp.* 2016; 109: e53886. doi:10.3791/53886

9. Dominici M., le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop D.J., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006; 8 (4): 315–317. doi: 10.1080/14653240600855905

#### Сведения об авторах:

Анастасия Викторовна Корель, к.б.н., ORCID: 0000-0002-2945-3658, e-mail: AKorel@niito.ru

Ирина Иннокентьевна Ким, к.м.н., ORCID: 0000-0002-7380-2763, e-mail: kii5@yandex.ru

Елена Леонидовна Строчкова, ORCID: 0000-0002-5789-6982, e-mail: estrokhova-1985-10-14@mail.ru

Наталья Юрьевна Пахомова, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9575-4096, e-mail: NPahomova@niito.ru

Аркадий Федорович Гусев, к.м.н., ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: agusev@niito.ru

Алла Михайловна Зайдман, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-6613-1615, e-mail: AZaydman@niito.ru

#### Information about the authors:

Anastasia V. Korel, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2945-3658, e-mail: AKorel@niito.ru

Irina I. Kim, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-7380-2763, e-mail: kii5@yandex.ru

Elena L. Strokova, ORCID: 0000-0002-5789-6982, e-mail: estrokhova-1985-10-14@mail.ru

Natalia Yu. Pakhomova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9575-4096, e-mail: NPahomova@niito.ru

Arkady F. Gusev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1572-0089, e-mail: agusev@niito.ru

Alla M. Zaydman, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-6613-1615, e-mail: AZaydman@niito.ru

Поступила в редакцию 24.09.2020

Принята к публикации 05.10.2020

Received 24.09.2020

Accepted 05.10.2020