

РАЗРАБОТКА И ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 3D-ВАКЦИН ДЛЯ ОНКОТЕРАПИИ

Г.Ц. Дамбаев¹, И.А. Хлусов¹✉, О.В. Кокорев^{1,2}, В.Э. Гюнтер²

¹ Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

² Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Томск, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования: разработка 3D-вакцин – гибридных конструкций, несущих здоровые или аутологичные мертвые опухолевые клетки на пористом внеклеточном матриксе из никелида титана (ПВМНТ).

Проведено экспериментальное исследование эффекта и пилотное изучение возможности клинического применения у 10 пациентов с солидными опухолями IV стадии различной локализации (поджелудочная железа, кишечник, легкие и бронхи, яичник, голова и шея) и 3 онкогематологических больных (лимфобластная лимфосаркома, хронический миелолейкоз (ХМЛ)).

В экспериментальной части исследования были использованы мыши-самцы линий СВА/СаЛас и АКР/Ю. Пористые внеклеточные матрицы из никелида титана пропитывались суспензией с клетками костного мозга мышей СВА и культивировались в течение 8 нед в длительной культуре Dexter. Было показано, что в течение 1–6 нед *in vitro* инкубации клеток костного мозга на ПВМНТ доля миелокариоцитов, выделяющихся из пор матрикса в жидкую среду, варьировала в пределах 58–82%.

После имплантации ПВМНТ с клетками фетальной печени мышам АКР/Ю со спонтанным лимфолейкозом гибридная конструкция успешно приживалась, спустя 30 дней выраженных изменений в лейкоцитарной формуле крови не наблюдалось. Через 3–4 нед после имплантации наблюдалось 3-кратное повышение уровня эритроцитов с фетальным гемоглобином, в норме не встречающихся у взрослых мышей АКР/Ю. Также наблюдалось статистически значимое увеличение (на 274%, $p < 0,05$) числа ретикулоцитов крови и на 26% снижалась активность опухолевого процесса.

У онкологических больных с солидными опухолями уровень SH-групп эритроцитов крови возрастал в 1,5–2,3 раза через 2 мес после имплантации гибридных конструкций, несущих аутологичные мертвые опухолевые клетки, обработанные *in vitro*. Аутоонкотерапевтические имплантаты уже через 3–4 нед после подкожного введения онкологическим больным приводили к восстановлению показателей системы крови. Наиболее активно (в 2–3 раза) повышались значения отдельных показателей клеточного иммунитета, в частности число NK-клеток, активных (CD25+) и апоптозных лимфоцитов (CD95+ маркер). С 3-го мес наблюдения повышался уровень гуморального иммунитета (иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы). Клинически активация иммунитета сопровождалась стабилизацией процесса либо уменьшением объема и фрагментацией первичных узлов солидных опухолей.

У онкогематологических больных наблюдалось повышение экспрессии CD95-маркера на лейкоцитах периферической крови. Так, у пациента с ХМЛ имплантация гибридной конструкции на фоне терапии малыми дозами цитостатиков (миелосан, гидроксимочевина) способствовала 6-месячной гематологической ремиссии при нормальных значениях общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови.

Показано, что здоровые клетки в ПВМНТ сохраняют жизнеспособность, и он позволяет им размножаться как в системе *in vitro*, так и в системе *in vivo*. Установлена возможность клинического использования ПВМНТ, несущего аутологичные мертвые опухолевые клетки, обработанные *in vitro*, с целью улучшения противоопухолевого иммунитета, ускорения восстановления показателей крови у онкологических больных и достижения частичной ремиссии.

Ключевые слова: биосовместимость, тканевая инженерия, скаффолд из пористо-проницаемого никелида титана, онкотерапия.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Дамбаев Г.Ц., Хлусов И.А., Кокорев О.В., Гюнтер В.Э. Разработка и пилотное исследование 3D-вакцин для онкотерапии // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 57–67. doi 10.52581/1814-1471/81/06

ELABORATION AND PILOT STUDY OF 3D VACCINES FOR ONCOTHERAPY

G.Ts. Dambayev¹, I.A. Khlusov¹✉, O.V. Kokorev^{1,2}, V.E. Gunther²

¹ Siberian State Medical University,
Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk State University,
Tomsk, Russian Federation

Abstract

The purpose of the study was to study the possibility of using intracorporeal constructs *in vivo* with healthy or autologous dead tumor cells on porous extracellular matrix of titanium nickelide (PEMTN).

We aimed to determine the advantage of the effect of this method on the change in the immunological status of cancer patients in comparison with patients receiving traditional treatment.

The study used CBA and AKR/JY mice and studied 10 patients with solid stage IV tumors of various localization (pancreas, intestines, lungs, ovary, head and neck) and 3 oncohematological patients (lymphoblastic lymphosarcoma, chronic myeloid leukemia (CML)).

PEMTN was seeded with a suspension with bone marrow cells from CBA mice and cultured for 8 weeks in a long-term Dexter culture. It was shown that after 6 weeks of incubation of bone marrow cells on PEMNT *in vitro*, the proportion of bone marrow cells produced from the pores of the matrix into the liquid medium varied within 58–82%, which corresponded to the figures of the 1st week of incubation.

After implantation of PEMTN with fetal liver cells in AKR/JY mice with spontaneous lympholeukemia, the implant successfully engrafted and after 30 days, no noticeable fluctuations in the leukocyte count were observed. After 3–4 weeks implantation, a 3-fold increase in the level of erythrocytes with fetal hemoglobin, which is not normally found in adult AKR/JY mice, was observed. There was also an increase (by 274%, $p < 0.05$) in the number of blood reticulocytes and a 26% decrease in the activity of the tumor process.

In cancer patients with solid tumors, the level of SH-groups erythrocytes of blood increased 1.5–2.3 times 2 months after the implantation of hybrid oncotherapy implants carrying autologous apoptized tumor cells, treated *in vitro*. This implants, already 3–4 weeks after implantation in oncopatients, restored the blood system parameters. The most active (2–3 times) increased individual indicators of cellular immunity, in particular the number of NK cells, active (CD25+) and apoptotic lymphocytes (CD95+ marker). From the 3rd month of the study, the level of humoral immunity increased (immunoglobulins, circulating immune complexes). Clinically, the activation of immunity was accompanied by the stabilization of the process or a decrease in the volume and fragmentation of the primary nodes of solid tumors.

In oncohematological patients, an increase in the CD95 marker in the peripheral cells of blood was observed. Therefore, in a patient with CML, the implantation, which followed therapy with low doses of cytostatics (myelosan, hydroxyurea) and the immune effect of the implantation, led to a 6-month hematological remission with normal values of the total number of leukocytes and leukocyte blood count.

It has been shown that healthy cells in this matrix retain their viability and it allows them to multiply both in the *in vitro* system and in the *in vivo* system. The possibility of clinical use of PEMNT carrying autologous dead tumor cells treated *in vitro* with the aim of improving antitumor immunity, accelerating the recovery of blood counts in cancer patients and achieving partial remission has been shown.

Keywords: biocompatibility, cell tissue engineering, porous TiNi-based alloy scaffold, oncotherapy.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Dambayev G.Ts., Khlusov I.A., Kokorev O.V., Gunther V.E. Elaboration and pilot study of 3D vaccines for oncotherapy. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):57–67. doi 10.52581/1814-1471/81/06

ВВЕДЕНИЕ

Для многих социально значимых заболеваний (злокачественные новообразования, заболе-

вания почек, сахарный диабет) лекарственная терапия и трансплантация донорских органов продолжает оставаться единственной возможностью спасения и продления жизни пациента

[1, 2]. Клеточная трансплантация является альтернативным методом трансплантации органов. Данный метод имеет ряд преимуществ: позволяет преодолеть острый дефицит донорских органов; снизить опасность развития осложнений после хирургического вмешательства; предотвратить торможение регенераторного восстановительного процесса в пораженном органе; стоимость клеточной трансплантации ниже по сравнению с органными трансплантациями; возможны повторные трансплантации в порядке ожидания подходящего для пересадки органа. При этом криоконсервация позволяет сохранять клетки длительное время [3, 4]. Клеточные трансплантации могут применяться у большого числа больных, в некоторых случаях дают возможность отказаться от иммуносупрессивных препаратов [5, 6].

Клеточные трансплантации опробованы при различных заболеваниях: онкологических, острой и хронической печеночной недостаточности, сахарном диабете и иммунодефицитных состояниях [7, 8]. Терапевтические эффекты клеточных трансплантаций связаны не только с заместительной терапией и регенеративными эффектами, но и с иммунологическими реакциями (вакциноterapia, реакция «трансплантат против опухоли») [9, 10]. Тем не менее, существуют проблемы клеточной терапии (строгий отбор пациентов, иммунные реакции хозяина, расселение трансплантированных клеток в организме, быстрая их утилизация, краткосрочный эффект лечения), которые можно решить либо минимизировать с помощью применения носителей-инкубаторов (scaffold) для клеточного материала. Скаффолды позволяют развивать технологии выращивания и имплантации искусственных органов, пролонгации терапевтических эффектов трансплантированных клеток.

В настоящее время наиболее распространены и эффективными прототипами естественного внеклеточного матрикса для тканевой инженерии являются трехмерные имплантируемые скаффолды (матрицы, матриксы) на основе современных биосовместимых материалов [11, 12]. Применение многочисленных имплантационных биоматериалов (натуральных, синтетических, керамических, децеллюляризованных тканей, композитов и др.) в качестве матриксов для трансплантируемых клеток может осложняться их механическими, химическими, токсическими, канцерогенными, антигенными и другими характеристиками [13, 14]. Препятствием к применению в отечественной хирургической практике импортных внеклеточных матриксов является то обстоятельство, что многие из них не имеют разрешения для клинического использования в Российской Федерации.

В практике российских лечебных учреждений 25 лет активно используются сплавы на основе никелида титана, обладающие оптимальными физико-химическими и биомедицинскими свойствами [15, 16], делающими его «невидимым» для гомеостатических систем организма.

Цель исследования: разработка, экспериментальное и клиническое тестирование 3D-вакцин на основе гибридных конструкций, несущих здоровые или аутологичные мертвые опухолевые клетки на пористом внеклеточном матриксе из никелида титана (ПВМНТ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в эксперименте (культивирование *ex vivo* и *in vivo*) и в клинике (мониторинг пациентов, страдающих злокачественными опухолями).

В экспериментальной части *ex vivo* исследований клетки костного мозга вымывали из бедренной кости мыши линии СВА/СаЛас препаративной средой RPMI-1640 с 5% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), разводили полной культуральной средой (без гидрокортизона) до требуемой концентрации жизнеспособных мононуклеаров. Затем во взвесь миелокарицитов помещали конструкцию из никелида титана размером $4 \times 4 \times 10$ мм. Через 24 ч ПВМНТ переносили в другие пробирки, определяли число заселившихся в него клеток и выращивали в течение 6 нед при температуре 37°C и 5% CO_2 в культуральной среде следующего состава: 12,5% ЭТС, 12,5% лошадиной сыворотки, 300 мг/л L-глутамина, $2,5 \cdot 10^{-5}$ М 2-меркаптоэтанол, 10^{-6} гидрокортизона гемисукцината и 75% RPMI-1640. Каждую неделю в течение 4 нед заменяли половину среды свежеприготовленным раствором. Считали число ядродержащих, а также жизнеспособных (при помощи 0,4%-го трипанового синего) миелокарицитов в культуральной среде, оценивали морфологию клеток. Количество коммитированных прекурсоров грануломоноцитопоза (КОЕ-ГМ) и гранулоцитопоза (КОЕ-Г) в жидкой фазе определяли методом колониеобразования в метилцеллюлозной культуре ткани при клонировании миелокарицитов в течение 7 сут. В качестве стимуляторов роста применяли супернатант стимулированных ФГА спленоцитов мыши (10%) в комбинации с рекомбинантным Г-КСФ человека (6 нг/мл).

Имплантируемая конструкция для коррекции спонтанного лимфолейкоза мышей AKR/JY ($n = 10$) состояла из ПВМНТ, насыщенной фетальными гепатоцитами мышей 5-недельной гестации в конечной концентрации $0,5 \cdot 10^6$ на 1 конструкцию из ПВМНТ. Под эфирным наркозом

8–10-месячным мышам на печень укладывали ПВМНТ конструкцию.

Контрольная группа состояла из 10 ложно-оперированных животных. Через 4 дня после операции и на 4, 5, 7 и 9-й мес у мышей изучали состояние системы крови. Оценка состояния органов системы крови (костный мозг, периферическая кровь, тимус, селезенка) требовалась для определения эффективности работы имплантатов и причин гибели животных [17].

В клинической части исследования осуществляли субъективную и объективную (состояние системы крови, иммунный статус, направленность основного процесса) оценку состояния 10 онкологических и 3 онкогематологических больных до введения аутоонкотерапевтических имплантатов и в разные сроки (1 нед – 6 мес) после введения. Гибридные конструкции создавали путем засеивания ПВМНТ аутологичными опухолевыми клетками, взятыми у пациентов с последующим коротким (в течение 24 ч) прекультивированием *in vitro* в среде DMEM с 300 мг/л L-глутамина и 40 мкг/мл гентамицина, содержащей 10% ЭТС либо гомологичной сыворотки крови пациента. Конструкции культивировали 48 ч. Гибель опухолевых клеток вызывали тепловым шоком при температуре 45 °С в течение 60 мин в суховоздушном термостате. Затем конструкции с клетками культивировали 48 ч в физиологическом растворе до полной гибели (при исследовании МТТ-тестом) опухолевых клеток и вводили пациентам посредством троакарной имплантации в прямую мышцу живота под местной анестезией.

Гибель опухолевых клеток при гипертермии изучали на нескольких линиях опухолевых клеток, как растущих в суспензии (К-562), так и адгезирующих к поверхности (аденокарцинома Эрлиха, MCF-7, Hela). Исследование цитотоксического эффекта физико-химического воздействия проводили с помощью теста МТТ. Было показано, что все линии клеток, как отдельно в культуре, так и засеянные на ПВМНТ, не дают окраски в тесте МТТ непосредственно после 60-минутного воздействия при температуре 45 °С. В дальнейшем тестировали жизнеспособность опухолевых клеток в течение 48 ч после окончания гипертермического воздействия. Наиболее устойчивой линией оказалась опухолевая линия Hela, которая давала окраску в тесте МТТ только через 24 ч нахождения в изотоническом растворе NaCl.

Панель гибридных имплантатов является продуктом ноу-хау, разрешена к клиническому применению приказом Минздрава РФ (протокол Комитета по новой медицинской технике № 11 от 03.12.1999).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью *t*-критерия

Стьюдента и *T*-критерия Вилкоксона. Интегральный показатель (ИП), характеризующий снижение (< 100%) либо увеличение (> 100%) суммы изучаемых показателей относительно их исходных величин, вычисляли как описано нами ранее [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поскольку аутоонкотерапевтические имплантаты предполагают комбинацию биоматериала(ов) и живых клеток для длительного нахождения в организме [13], на первом этапе мы изучили влияние ПВМНТ на жизнедеятельность клеток *ex vivo* и *in vivo*. Длительное культивирование клеток костного мозга согласно модели, предложенной M. Dexter, оказалось удобной системой для их изучения.

Через 6 нед инкубации на ПВМНТ *in vitro* доля выживших клеток костного мозга, продуцируемых из пор матрикса в жидкую среду, варьировала в пределах 58–82%, что соответствовало значениям 1-й нед инкубации. При этом культура отдельных клеток на ПВМНТ приобретала свойства, сближающие ее с нативной тканью. Так, молодые, близкие к стволовым, клетки (например, родоначальные клетки-предшественники гранулоцитопоеза и грануломоноцитопоеза, КОЕ-Г, ГМ) находились внутри пор и плохо выходили в окружающую среду (так называемый костномозговой барьер).

В дальнейшем изучали поведение гибридных имплантатов (ПВМНТ и фетальные гепатоциты) в организме мышей AKR/JY, страдающих спонтанной Т-клеточной лимфомой. Лимфома имеет свойства и гематосаркомы, и солидной опухоли, что было удобным для аппроксимации полученных данных в онкологическую практику.

Оказалось, что имплантат успешно приживается, так как за исключением первоначального нейтрофильного лейкоцитоза, обусловленного стресс-реакцией на оперативное вмешательство, в последующие 3 мес заметных колебаний лейкоцитарной формулы не наблюдалось. Более того, через 3–4 нед после введения в организм искусственная печень человека начинала активно работать. Об этом свидетельствует 3-кратное повышение уровня эритроцитов с фетальным гемоглобином, происходящих из эритроидных прекурсоров фетальных гепатоцитов и в норме практически не встречающихся у взрослых мышей [19]. Одним из положительных эффектов является постимплантационная активация эритрона животных, что проявлялось в статистически значимом увеличении (на 274%, $p < 0,05$) числа ретикулоцитов в крови. Кроме того, на 26% снижалась активность опухолевого процесса, что было обусловлено, вероятно, развитием реакции

трансплантат против опухоли. Очень важным для дальнейших исследований следует признать развитие в 33% случаев реакции трансплантат против хозяина (РТПХ).

С одной стороны, иммунологический конфликт свидетельствует о созревании фетальных клеток, слабо экспрессирующих антигены главного комплекса гистосовместимости, в зрелую иммуногенную ткань. В этом случае речь уже не может идти об эмбриональной терапии, сталкивающейся с острыми этическими проблемами. С другой стороны, зафиксированный уровень РТПХ при таком количестве пересаженного мышам клеточного материала можно считать умеренным, по-видимому, вследствие иммуноизолирующих барьерных свойств ПВМНТ.

Таким образом, экспериментальный блок исследований показал, что в системах *in vitro* и *in vivo* отдельные клетки, пересаженные на ПВМНТ, созревают и формируют функциональную тканевую структуру. Это позволяет такие гибридные имплантаты, содержащие ПВМНТ, перевести в разряд гибридных искусственных органов, предназначенных для временной либо постоянной замены утраченной функции природного прототипа,

Трансплантируемые клетки используются организмом-реципиентом, как правило, в качестве строительного материала. Введение клеток на скаффолде из ПВМНТ позволяет трансплантату сформировать собственное микроокружение, защищаться от иммунных клеток хозяина (и таким образом опосредованно активировать их), обмениваться информацией, брать на себя утраченные либо сниженные функции хозяина, т.е. вести себя как дополнительный орган для заместительной терапии. Механизмы заместительной терапии с помощью имплантации гибридных искусственных органов с разной композицией клеток изучали у пациентов с онкозаболеваниями. Несмотря на многообразие иммунных нарушений при злокачественном росте, известно, что, как правило, развитие опухоли сопровождается у людей и животных угнетением процессов неспецифической резистентности организма, развитием вторичного иммунодефицитного состояния, связанного с нарушением, прежде всего, реакций клеточного иммунитета. Это обуславливает повышенную чувствительность таких больных к инфекционным осложнениям, включая сепсис, кожные инфекции и др. [20, 21].

Следует подчеркнуть, что имплантация аутоонкотерапевтических имплантатов на ПВМНТ пациентам с онкозаболеваниями вызывала системный иммуномодулирующий эффект, проявляющийся в оптимизации и повышении индексов иммунограммы. Распределение иммунных

показателей сдвигалось в область высоких значений (рис. 1).

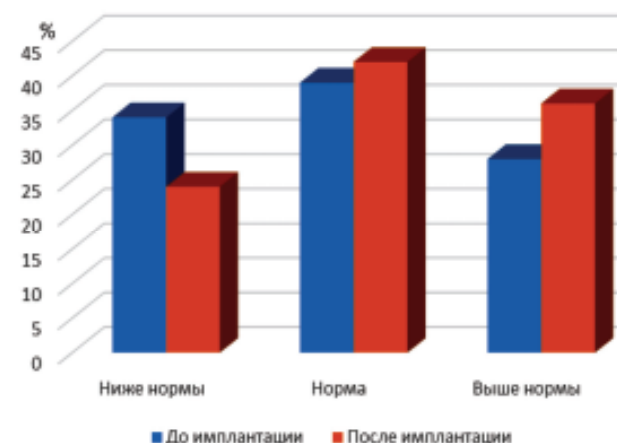


Рис. 1. Распределение показателей иммунитета у онкологических больных до введения аутоонкотерапевтических имплантатов и в разные сроки после введения

Fig. 1. Distribution of immunity parameters in cancer patients before the introduction of autooncotherapeutic implants and at different times after the introduction

Помимо иммуномодулирующего эффекта, в основе предложенного метода коррекции лежит ослабление свободнорадикальных и гипоксических процессов. Механизмом защиты клеток и маркером перекисного окисления липидов являются сульфгидрильные (SH) группы эритроцитов, концентрация которых значительно снижена у пациентов с онкозаболеваниями [20, 21]. SH-группам и глутатиону (содержит 90% всех SH-групп) принадлежит решающая роль в газотранспортной функции эритроцитов, сохранении энергетики клетки, предохранении ферментов от инактивации, гемоглобина и других белков – от окислительного денатурирования, и мембран – от воздействия перекисей [22]. Другими словами, это интегральный показатель направленности окислительно-восстановительных, анаболических, катаболических и дезинтоксикационных реакций организма.

В наших экспериментах восстановление уровня SH-групп у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, после имплантации аутоонкотерапевтических конструкций (рис. 2) оказалось маркером уменьшения гипоксии тканей и интоксикации организма. Вместе с тем, повышение (до уровня здоровых людей) числа сульфгидрильных групп в эритроцитах периферической крови, обусловленное ретикулоцитарной реакцией костного мозга на имплантацию, выступало в качестве одного из механизмов защиты тканей от перекисного окисления липидов. Ретикулоциты (молодые эритроциты) имеют высокое содержание суб-

страта [22]. При этом нормализация клеточных функций наступает не ранее 3–4 нед от начала лечения вследствие смены дефектных пулов на полноценные клетки [20]. Интересно, что в случае введения аутоонкотерапевтических имплантатов эффект проявлялся именно в эти сроки и регистрировался на фоне активной апоптотической гибели лейкоцитов периферической крови.

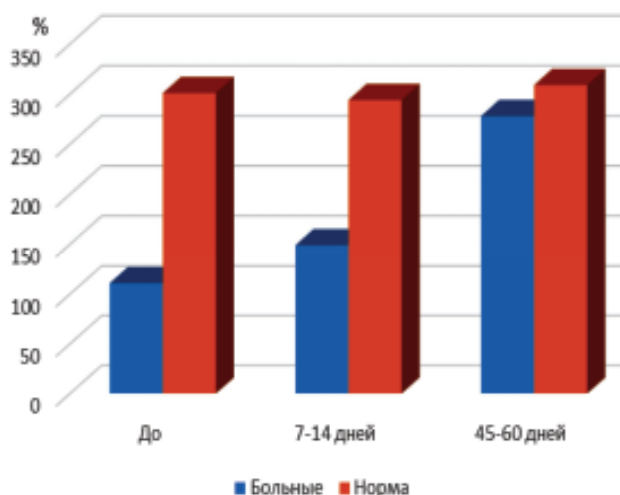


Рис. 2. Уровень SH-групп эритроцитов у онкологических больных до введения имплантатов с онкотерапевтическим эффектом и в разные сроки после введения

Fig. 2. The level of SH-groups of erythrocytes in cancer patients before the introduction of implants with an oncotherapeutic effect and at different times after the introduction

Одним из наиболее старых и вновь возрождающихся методов лечения злокачественных опухолей является биотерапия, осуществляемая путем активизации естественных защитных механизмов или введения убитых опухолевых аутоклеток [23]. В полной мере принципы биотерапии имеют место в случае аутоонкотерапевтических имплантатов на ПВМНТ, обладающих при экспериментальном злокачественном росте противоопухолевым, иммуномодулирующим и адаптогенным эффектами [16]. В связи с этим определялась возможность нового метода активной специфической иммунотерапии больных с опухолями, неоперабельными либо резистентными к радио- и химиотерапии. Исследуемая группа включала 10 пациентов с солидными опухолями IV стадии с различной локализацией (поджелудочная железа, кишечник, легкое и бронхи, яичник, голова и шея) и 3 онкогематологических больных (лимфобластная лимфосаркома, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз (ХМЛ)). Соблюдался индивидуальный подход к онкологическим больным, ко-

торым применялись различные варианты терапии: 1) иммунореабилитация; 2) иммунокоррекция; 3) оба варианта одновременно.

Аутоонкотерапевтические имплантаты из ПВМНТ создавались по оригинальной биотехнологии в зависимости от вида и локализации опухоли с привлечением аутогенного клеточного материала. Таким образом, была сформирована и постоянно совершенствуется панель имплантатов, позволяющих разнообразно управлять направленностью корректирующей терапии.

Не следует рассматривать разрабатываемый нами метод как альтернативу современным способам лечения рака, которые применяются в комплексе, дополняя друг друга. Так, первичный скрининг показал, что аутоонкотерапевтические имплантаты уже через 3–4 нед после имплантации онкологическим больным, получавшим массивные курсы химио- либо рентгенотерапии, вызывали восстановление показателей системы крови, что важно для непрерывности противоопухолевой терапии. Предлагаемый метод может заменить либо дополнить многократные инъекции дорогих и не всегда эффективных препаратов рекомбинантных факторов роста.

Аутоонкотерапевтические имплантаты обладали активными иммуномодулирующими свойствами: 3-месячный мониторинг за 17 показателями иммунного статуса показал, что ответ иммунной системы на имплантацию напоминает стресс-реакцию на экстремальные раздражители (таблица). В первые 2 нед у пациентов с солидными опухолями отмечалось уменьшение значений интегральных иммунологических показателей (фаза шока) в периферической крови (до 71% от опухолевого контроля, $p < 0,05$). С 3-й нед показатели возрастали (реакция тревоги) и стабилизировались в течение последующих 3 месяцев на статистически значимом уровне 140–160% от опухолевого контроля (фаза резистентности).

Наиболее активно (в 2–3 раза) повышались значения отдельных показателей клеточного иммунитета, в частности число НК-клеток, активных (CD25+) и апоптотических лимфоцитов (CD95+ маркер) (рис. 3). CD95+ (Fas, APO-1) является рецептором Fas-лиганда, который принадлежит к семейству факторов некроза опухолей [24, 25], обладающих противоопухолевым, апоптотическим, противовоспалительным и антимикробным действием [26], которое реализуется в том числе через Т-киллеры и НК-клетки иммунологического надзора [24, 25]. В совокупности эти данные могут служить косвенным подтверждением противоопухолевого действия применяемой терапии.

Иммунограмма пациентов с солидными опухолями до введения аутоонкотерапевтических имплантатов и в различные сроки после введения

Immunogram of patients with solid tumors before the introduction of auto-oncoterapeutic implants and at various times after the introduction

Показатель	Апоптоз CD95+	Активные лимфоциты CD25+	CD3+	CD4+	CD8+	CD 16+ NK-клетки	CD22+ В-лимфоциты	IgM	IgG	IgA	Комп-лемент	ЦИК
$X \pm m$	$11,7 \pm 1,9$	$16,3 \pm 4,5$	$61,9 \pm 3,6$	$58,4 \pm 5,2$	$39,6 \pm 3,2$	$20,6 \pm 3,4$	$22,3 \pm 3,9$	$2,0 \pm 0,6$	$13,9 \pm 2,7$	$2,0 \pm 0,7$	$61,6 \pm 6,4$	$133,8 \pm 33,5$
Норма	12	12	55–80	39–55	24–35	15–18	9–30	0,8–2,5	8–16	0,7–3,0	40–80	40–100
Срок наблюдения	Исследуемые и интегральные показатели (ИП) у онкологических пациентов, % от исходного (до имплантации матриц) значения											
1 нед	150	133	94	104	96	110	–	33	69	84	132	39
ИП = 88												
2 нед	33	31	84	88	88	63	–	9	89	126	86	28
ИП = 71, $p \leq 0,05$												
3 нед	350	–	99	91	121	89	83	79	105	119	161	91
ИП = 110												
1 мес	178	188	103	98	86	140	200	142	133	89	104	122
ИП = 136, $p \leq 0,05$												
2 мес	733	600	72	83	58	350	89	12	88	100	38	106
ИП = 164												
3 мес	200	358	117	101	86	165	193	236	166	205	105	171
ИП = 141, $p \leq 0,05$												

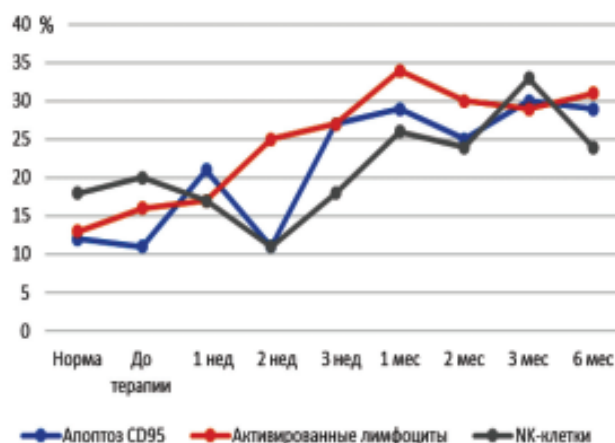


Рис. 3. Некоторые показатели клеточного иммунитета у здоровых и онкологических больных в различные сроки после подкожной имплантации гибридных конструкций, несущих аутологичные мертвые опухолевые клетки, обработанные *in vitro*

Fig. 3. Some indicators of cellular immunity in healthy and oncological patients at various times after subcutaneous implantation of hybrid constructs carrying autologous dead tumor cells treated *in vitro*

С 3-го мес исследования повышался уровень гуморального иммунитета (иммуноглобулины,

циркулирующие иммунные комплексы) (см. таблицу), что может быть критической точкой повторной терапии вследствие способности гуморальных факторов способствовать опухолевой прогрессии [27, 28].

Клинически активация иммунитета сопровождалась стабилизацией процесса либо уменьшением объема и фрагментацией первичных узлов солидных опухолей, дегидратацией злокачественных клеток, что было документально зафиксировано при помощи рентгенологических, эндоскопических методов и ядерно-магнитного резонанса, по крайней мере, у 4 пациентов.

У онкогематологических больных повышение уровня CD95-маркера в периферической крови свидетельствовало о гибели злокачественных клеток после разработанной нами иммунокоррекции. На данном этапе она наиболее эффективна в отношении хронических лейкозов, вероятно, в силу быстротечности острых форм заболевания. Так, в случае ХМЛ интенсивная многокурсовая полихимиотерапия позволила лишь в 2 раза снизить клеточность злокачественного клона в крови, достигавшую 55 г/л.

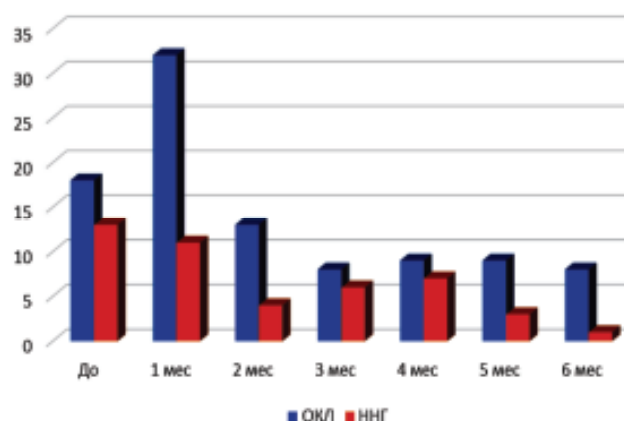


Рис. 4. Состояние периферической крови у пациента с хроническим миелолейкозом до и после подкожной имплантации гибридных конструкций, несущих аутологичные мертвые опухолевые клетки, обработанные *in vitro*: ОКЛ – общее количество лейкоцитов, ННГ – незрелые нейтрофильные гранулоциты. По оси абсцисс – время после имплантации; по оси ординат – количество клеток, г/л (для ОКЛ), % (для ННГ)

Fig. 4. Peripheral blood status in a patient with chronic myeloid leukemia before and after subcutaneous implantation of hybrid constructs carrying autologous dead tumor cells treated *in vitro*: ОКЛ – total leukocyte count, ННГ – immature neutrophilic granulocytes. The abscissa shows the time after implantation; along the y-axis - the number of cells, g/l (for ОКЛ), % (for ННГ)

В отличие от существующей техники вакцино-терапии злокачественных опухолей, проводимой в отсутствие иммуносупрессивных воздействий [29, 30], иммунокоррекция при помощи гибридных искусственных органов, созданных на основе аутологичного материала, допускает применение цитостатических препаратов. В частности, у пациента с ХМЛ последовавшее после интенсивной терапии сочетание малых доз цитостатиков (миелосан, гидроксимочевина) и иммунного эффекта имплантации привело к 6-месячной гематологической ремиссии при нормальных значениях общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в исследовании результаты свидетельствуют о существовании ниши и перспективности развития подхода к онкотерапии и коррекции осложнений классических методов химио- и рентгенотерапии на основе гибридных конструкций, несущих аутологичные мертвые опухолевые клетки, обработанные *in vitro*. Подобные имплантаты встраиваются в сложную иерархию межтканевых и иммунологических взаимоотношений и активно участвуют в восстановлении гомеостаза организма-опухоленосителя.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дедов И.И., Лисуков И.А., Лаптев Д.Н. Современные возможности применения стволовых клеток при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2014. № 2. С. 20–28.
2. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А. и др. Коррекция хронической печеночной недостаточности при трансплантации клеток печени в виде суспензии и клеточно-инженерных конструкций (экспериментальное исследование) // Вестник РАМН. 2013. № 4. С. 44–51.
3. Мельникова Е.В., Меркулова О.В., Борисевич И.В., Меркулов В.А. От клеточных технологий к биомедицинским клеточным продуктам: опыт использования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека в Российской Федерации // Цитология. 2018. Т. 60, № 4. С. 231–240.
4. Плеханов А.Н., Товаришинов А.И. Современные подходы к диагностике и лечению печеночной недостаточности (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2016. Т. 1, № 4 (110). С. 156–161.
5. Резник О.Н., Кузьмин Д.О., Скворцов А.Е., Резник А.О. Биобанки – неоценимый ресурс трансплантации. История, современное состояние, перспективы // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. 18, № 4. С. 123–132.
6. Шагидулин М.Ю. Разработка и экспериментальное исследование клеточно-инженерных конструкций печени для лечения печеночной недостаточности: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 268 с.
7. Wang C.H. Current trends and recent advances in diagnosis, therapy, and prevention of hepatocellular carcinoma // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2015. Vol. 16, № 9. P. 3595–3604.
8. Wang Y. Lineage restriction of human hepatic stem cells to mature fates is made efficient by tissue specific biomatrix scaffolds // Hepatology. 2011. Vol. 53, № 1. P. 293–305.
9. Лежнин Ю.Н., Христинченко А.Ю., Ратникова Н.М. и др. Клеточная иммунотерапия – современный подход к лечению онкологических заболеваний // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, № 3. С. 313–340.
10. Подольцева Э.И. Реакция «трансплантат против опухоли» – перспективный метод иммунотерапии злокачественных новообразований // Практическая онкология. 2003. № 3 (150). С. 175–182.
11. Gao Q, Zhu X, Lü Y. et al. Strategies to choose scaffold materials for tissue engineering // Chinese Journal of Biotechnology. 2016. Vol. 32, № 2. P. 172–184.
12. Агапова О.И. Биоинженерные конструкции на основе фиброина шелка и спидроина для регенеративной медицины и тканевой инженерии (обзор) // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9, № 2. С. 190–206.
13. Хенч Л., Джонс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей. М.: Техносфера, 2007. 304 с.

14. Eltom A., Zhong G., Muhammad A. Scaffold Techniques and Designs in Tissue Engineering Functions and Purposes: A Review // *Advances in Materials Science and Engineering*. 2019; ArticleID 3429527. P. 1-13.
15. Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Чекалкин Т.А. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Томск: МИЦ, 2011. 534 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 1).
16. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Зиганшин Р.В. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в хирургии. Томск: МИЦ, 2012. 398 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 11).
17. Антюфеева А.А., Луцки М.В. Создание экспериментальных моделей патологических состояний // *Международный студенческий научный вестник*. 2015. № 2. С. 110–111.
18. Дыгай А.М., Хлусов И.А., Аксиненко С.Г. и др. Адренергический контроль продукции гуморальных регуляторов гемопоэза при цитостатической миелодепрессии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995. № 2. С. 135–140.
19. Laurenti E., Göttgens B. From haematopoietic stem cells to complex differentiation landscapes // *Nature*. 2018. Vol. 553. P. 408–426.
20. Dzutsev A., Badger J., Perez-Chanona E. et al. Microbes and Cancer // *Ann. Rev. Immunol.* 2017. № 35. P. 199–228.
21. Taur Y., Pamer E. Microbiome mediation of infections in the cancer setting // *Taur and Pamer Genome Medicine*. 2016. Vol. 8, № 40. P. 1–7.
22. Karstena E., Herberta B. The emerging role of red blood cells in cytokine signalling and modulating immune cells // *Blood Reviews*. 2020. № 4. P. 1–11.
23. Ottaiano A., Cassata A., Capozzi M. Biotherapies in Solid Tumors: Are Negative Results Still of Low Priority for Publication? // *Front. Oncol.* 2018. № 8(62). P. 1–2.
24. Сепиашвили Р.И., Бережная Н.М. Система иммунитета как регулятор тканевого гомеостаза (регенерация, репарация, ремоделирование) // *Аллергология и иммунология*. 2015. Т. 16, № 1. С. 127–137.
25. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В. Апоптоз в иммунологических процессах // *Аллергология и иммунология*. 2015. Т. 16, № 1. С. 101–107.
26. Marengo B., Nitti M., Furfaro A. et al. Redox Homeostasis and Cellular Antioxidant Systems: Crucial Players in Cancer Growth and Therapy // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; Article ID 6235641. P. 1–16.
27. Anastakis D., Petanidis S., Kalyvas S. Mechanisms and Applications of Interleukins in Cancer Immunotherapy // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. № 16. P. 1691–1710.
28. Lippitz B., Harris R. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis // *Oncoimmunology*. 2016. Vol. 5, № 5. P. e1093722. 1–12.
29. Pan R., Chung W., Chu M. Recent Development and Clinical Application of Cancer Vaccine: Targeting Neoantigens // *Journal of Immunology Research*. 2018. Article ID 4325874. P. 1–9.
30. Yang W., Zhu G., Wang S. et al. In Situ Dendritic Cell Vaccine for Effective Cancer Immunotherapy // *ACSNano*. 2019. Vol. 13, № 3. P. 3083–3094.

REFERENCES

1. Dedov I.I. Sovremennyye vozmozhnosti primeneniya stvolovykh kletok pri saharhom diabete [Modern possibilities for using stem cells in Diabetes Mellitus]. *Sakharnyy diabet – Diabetes*. 2014; 2:20–28. (In Russ.).
2. Gautier S.V., Shagidulin M.Yu., Onishchenko N.A. et al. Korrektsiya hronicheskoy pechenochnoy nedostatochnosti pri transplantatsii kletok pecheni v vide suspensii i kletочно-инженерных конструкций (экспериментальное исследование) [Correction of chronic liver failure during transplantation of liver cells in the form of a suspension and cell-engineering structures (experimental study)]. *Vestnik RAMN – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;4:44–51 (In Russ.).
3. Melnikova Ye.V., Merkulova O.V., Borisevich I.V., Merkulov V.A. Ot kletочnykh tehnologiy k biomeditsinskim kletочnym produktam: opyt ispol'zovaniya preparatov na osnove zhiznesposobnykh kletok cheloveka v Rossiyskoy Federatsii [From cellular technologies to biomedical cell products: practice in the use of drugs based on viable human cells in the Russian Federation]. *Citologiya – Cytology*. 2018;60(4):231–240. (In Russ.).
4. Plekhanov A.N., Tovarshinov A.I. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu pechenochnoy nedostatochnosti (obzor literatury) [Current approach to diagnosis and treatment for liver failure (Literature review)]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(4):156–161 (In Russ.).
5. Reznik O.N., Kuzmin D.O., Skvortsov A.E., Reznik A.O. Biobanki – neotsenimyiy resurs transplantatsii. Istoriya, sovremennoye sostoyaniye, perspektivy [Biobanks are an essential tool for transplantation. History, current state, perspectives]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2016;18(4):123–132 (In Russ.).
6. Shagidulin M.Yu. Razrabotka i eksperimental'noye issledovaniye kletочно-инженерных конструкций pecheni dlya lecheniya pechenochnoy nedostatochnosti: dis. ... d-ra med. nauk [Development and experimental study

- of cell-engineering structures of the liver for the treatment of liver failure: Dis. Dr. Med. Sci.]. Moscow, 2015. 268 p. (in Russ)].
7. Wang C.H. Current trends and recent advances in diagnosis, therapy, and prevention of hepatocellular carcinoma. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015;16(9):3595–3604.
 8. Wang Y. Lineage restriction of human hepatic stem cells to mature fates is made efficient by tissue specific bio-matrix scaffolds. *Hepatology.* 2011;53(1):293-305.
 9. Lezhnin Yu.N., Khristichenko A.Yu., Ratnikova N.M. et al. Kletochnaya immunoterapiya – sovremennyy podkhod k lecheniyu onkologicheskikh zabolevaniy [Cellular immunotherapy: a modern approach to treatment of oncological diseases]. *Meditinskaya immunologiya – Medical Immunology.* 2018;20(3):313-340 (in Russ)].
 10. Podoltseva E.I. Reaktsiya «transplantat protiv opukholy» – perspektivnyy metod immunoterapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Graft-versus-tumor reaction is a promising method of immunotherapy for malignant neoplasms]. *Prakticheskaya onkologiya – Practical oncology.* 2003;3(150):175-182 (in Russ)].
 11. Gao Q., Zhu X., Lü Y. et al. Strategies to choose scaffold materials for tissue engineering. *Chinese Journal of Biotechnology.* 2016;32(2):172-184.
 12. Agapova O.I. Bioinzhenernye konstrukcii na osnove fibroina shelka i spidroina dlya regenerativnoy meditsiny i tkanevoy inzhenerii (obzor) [Silk fibroin and spidroin bioengineering constructions for Regenerative Medicine and Tissue Engineering (review)]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine.* 2017;9(2):190-206 (in Russ.)).
 13. Khench L., Dzhons D. Biomaterialy, iskusstvennye organy i inzhiniring tkaney [Biomaterials, artificial organs and tissue engineering]. Moscow, Tekhnosfera Publ., 2007. 304 p. (In Russ.)).
 14. Eltom A., Zhong G., Muhammad A. Scaffold Techniques and Designs in Tissue Engineering Functions and Purposes: A Review. *Advances in Materials Science and Engineering.* 2019;ArticleID 3429527. 1-13.
 15. Gunther V.E., Khodorenko V.N., Chekalkin T.L. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy* [Medical materials and shape memory implants]. Tomsk, MITS Publ., 2011. 534 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 1 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 1]). (In Russ.).
 16. Dambayev G.Ts., Gunther V.E., Ziganshin R.V. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Implantaty s pamyat'yu formy v khirurgii* [Medical materials and shape memory implants. Shape memory implants in surgery. Vol. 11]. Tomsk, MITS Publ., 2012. 398 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 11 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 11]). (In Russ.).
 17. Antyufeyeva A.A., Lushchik M.V. Sozdaniye eksperimentalnykh modeley patologicheskikh sostoyaniy [Creation of experimental models of pathological conditions]. *Mezhdunarodnyi studencheskiy nauchnyy vestnik – International Student Scientific Bulletin.* 2015;2:110-111. (In Russ.)).
 18. Dygay A.M., Khlusov I.A., Aksinenko S.G. et al. Adrenergicheskiy kontrol' produktsii gumoral'nykh regulyatorov gemopoeza pri tsitostaticheskoy miyelodepressii [Adrenergic control of the production of humoral regulators of hematopoiesis in cytostatic myelodepression]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1995; 2: 135-140. (In Russ.)).
 19. Laurenti E., Göttgens B. From haematopoietic stem cells to complex differentiation landscapes. *Nature.* 2018;553:408-426.
 20. Dzutsev A., Badger J., Perez-Chanona E. et al. Microbes and Cancer. *Annu. Rev. Immunol.* 2017;35:199-228.
 21. Taur Y., Pamer E. Microbiome mediation of infections in the cancer setting. *Taur and Pamer Genome Medicine.* 2016;8:40:1-7.
 22. Karstena E., Herberta B. The emerging role of red blood cells in cytokine signalling and modulating immune cells. *Blood Reviews.* 2020;4:1-11.
 23. Ottiano A., Cassata A., Capozzi M. Biotherapies in Solid Tumors: Are Negative Results Still of Low Priority for Publication? *Front. Oncol.* 2018;8(62):1-2.
 24. Sepiashvili R.I., Berezhnaya N.M. Sistema immuniteta kak regulyator tkanevogo gomeostaza (regeneratsiya, reparatsiya, remodelirovaniye) [The immune system as a regulator of tissue homeostasis (regeneration, repair, remodeling)]. *Allergologiya i immunologiya – Allergology and Immunology.* 2015;16(1):127-137. (In Russ.)).
 25. Sepiashvili R.I., Shubich M.G., Kolesnikova N.V. Apoptoz v immunologicheskikh protsessakh [Apoptosis in immunological processes]. *Allergologiya i immunologiya – Allergology and Immunology.* 2015;16(1):101-107 (In Russ.)).
 26. Marengo B., Nitti M., Furfaro A. et al. Redox Homeostasis and Cellular Antioxidant Systems: Crucial Players in Cancer Growth and Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2016; Article ID 6235641. 1-16.
 27. Anastakis D., Petanidis S., Kalyvas S. Mechanisms and Applications of Interleukins in Cancer Immunotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:1691-1710.
 28. Lippitz B., Harris R. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis. *Oncoimmunology.* 2016; 5(5): e1093722. 1-12.

29. Pan R., Chung W., Chu M. Recent Development and Clinical Application of Cancer Vaccine: Targeting Neoantigens. *Journal of Immunology Research*. 2018; Article ID 4325874. 1-9.
30. Yang W., Zhu G., Wang S. et al. *In Situ* Dendritic Cell Vaccine for Effective Cancer Immunotherapy. *ACS Nano*. 2019;13(3):3083–3094.

Сведения об авторах

Дамбаев Георгий Цыренович – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

e-mail: dambaev@vtomske.ru

Хлусов Игорь Альбертович  – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>

e-mail: khlovov63@mail.ru

Кокорев Олег Викторович – д-р мед. наук, вед. научн. сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов, лаборатории медицинских сплавов и имплантатов с памятью формы ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36); доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0003-3690-0177>

e-mail: kokorevov@yandex.ru

Гюнтер Виктор Эдуардович – заслуженный деятель науки РФ, д-р техн. наук, профессор кафедры физики металлов физического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

e-mail: gunther47@mail.ru

Information about authors:

Georgiy Ts. Dambayev, Honored Worker of Science of Russia, Dr. Med. sci., Professor, Corresponding member of RAS, head of the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

e-mail: dambaev@vtomske.ru

Igor A. Khlovov , Dr. Med. sci., Professor, Professor, the Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>

e-mail: khlovov63@mail.ru

Oleg V. Kokorev, Dr. Med. sci., leading researcher, the Laboratory of Superelastic Interfaces, Laboratory of Medical Alloys and Shape Memory Implants, National Research Tomsk State University (30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia); Associate Professor, the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the Course of CLD, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-3690-0177>

e-mail: kokorevov@yandex.ru

Victor E. Gunther, Honored Worker of Science of the Russia, Dr. Techn. Sci., Professor, the Department of Physics of Metals, Physical Faculty, National Research Tomsk State University (36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

e-mail: gunther47@mail.ru

Поступила в редакцию 27.12.2021; одобрена после рецензирования 20.01.2022; принята к публикации 25.02.2022
The paper was submitted 27.12.2021; approved after reviewing 20.01.2022; accepted for publication 25.02.2022