

# РЕАКЦИЯ ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНОВ НА ИММУНИЗАЦИЮ Fc-ФРАГМЕНТАМИ IgG, НЕСУЩИМИ ЭПИТОПЫ, СПЕЦИФИЧНЫЕ К РЕГУЛЯТОРНОМУ РЕВМАТОИДНОМУ ФАКТОРУ

Бедулева Л.В.<sup>1,2</sup>, Сидоров А.Ю.<sup>1,2</sup>, Терентьев А.С.<sup>1,2</sup>, Фомина К.В.<sup>1,2</sup>,  
Меньшиков И.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Россия

**Резюме.** Ранее нами был выявлен новый фактор иммунорегуляции, получивший название регуляторный ревматоидный фактор (регРФ). В экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний продукция регРФ ассоциирована с устойчивостью животных к развитию аутоиммунного заболевания, а у животных, оказавшихся чувствительными к болезни, с ремиссией. Действие регуляторного ревматоидного фактора основано на киллинге активированных CD4T-лимфоцитов, экспрессирующих PD-1, что позволяет сдерживать экспансию лимфоцитов, в том числе аутореактивных. Эпитопы, специфичные к регРФ (регРФ эпитопы), могут быть индуцированы на Fc-фрагментах IgG. Иммунизация крыс гомологичными Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы, подавляет симптомы, лимфоцитарную инфильтрацию и ослабляет повреждение тканей-мишеней в нескольких экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний. Исследование механизмов активации регРФ-продуцирующих лимфоцитов Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы, выполненное *in vitro*, показало, что Fc-фрагменты IgG, несущие регРФ эпитопы, являются T-независимыми антигенами 2-го типа. Реакции иммунной системы, в частности лимфоидных органов, на T-независимые антигены 2-го типа, особенно белковой природы, плохо изучены. Целью настоящей работы было изучение реакций селезенки и лимфоузлов крыс на иммунизацию Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы. Крыс Wistar иммунизировали гомологичными Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы, подкожно в дозе 500 мкг. Контрольные животные получили инъекцию забуференного физиологического раствора. Иммунизация Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы, вызвала транзиторное увеличение регуляторного ревматоидного фактора в крови крыс с максимумом на 7-й день после иммунизации. Обнаружено, что иммунизация Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы, не вызывает реакцию регионарных и дистальных лимфоузлов крыс, но индуцирует образо-

## Адрес для переписки:

Бедулева Любовь Викторовна  
ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный  
университет»  
426034, Россия, г. Ижевск, ул. Университетская, 1.  
Тел./факс: 8 (3412) 91-64-26.  
E-mail: blv76@mail.ru

## Address for correspondence:

Liubov V. Beduleva  
Udmurt State University  
1 Universitetskaya St  
Izhevsk  
426034 Russian Federation  
Phone/fax: +7 (3412) 91-64-26.  
E-mail: blv76@mail.ru

## Образец цитирования:

Л.В. Бедулева, А.Ю. Сидоров, А.С. Терентьев,  
К.В. Фомина, И.В. Меньшиков «Реакция лимфоидных  
органов на иммунизацию Fc-фрагментами IgG,  
несущими эпитопы, специфичные к регуляторному  
ревматоидному фактору» // Российский  
иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 4. С. 763-768.  
doi: 10.46235/1028-7221-16653-ROL

© Бедулева Л.В. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

L.V. Beduleva, A.Yu. Sidorov, A.S. Terentiev, K.V. Fomina,  
I.V. Menshikov "Response of lymphoid organs to immunization  
with Fc fragments of IgG carrying epitopes specific to regulatory  
rheumatoid factor", Russian Journal of Immunology/  
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4,  
pp. 763-768.  
doi: 10.46235/1028-7221-16653-ROL

© Beduleva L.V. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16653-ROL

вание вторичных фолликулов селезенки, сохраняющихся не менее 28 дней. На 49-й день количество фолликулов с зародышевыми центрами в селезенке крыс, иммунизированных Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы, ниже, чем у контрольных крыс. Следовательно, реакция фолликулов селезенки на иммунизацию Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы, является транзиторной. Изменений в Т-клеточной зоне селезенки – периартериальных лимфоидных муфтах – у крыс, иммунизированных Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы, не выявлено. Таким образом, Fc-фрагменты IgG, несущие регРФ эпитопы, являясь Т-независимым антигеном 2-го типа, не вызывают реакцию лимфоузлов, но индуцируют образование зародышевых центров в селезенке, сохраняющихся несколько недель.

*Ключевые слова:* Fc-фрагменты IgG, регуляторный ревматоидный фактор, зародышевые центры, эпитопы, селезенка, Т-независимый антиген 2-го типа

## RESPONSE OF LYMPHOID ORGANS TO IMMUNIZATION WITH Fc FRAGMENTS OF IgG CARRYING EPITOPES SPECIFIC TO REGULATORY RHEUMATOID FACTOR

Beduleva L.V.<sup>a, b</sup>, Sidorov A.Yu.<sup>a, b</sup>, Terentiev A.S.<sup>a, b</sup>, Fomina K.V.<sup>a, b</sup>, Menshikov I.V.<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Udmurt State University, Izhevsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation

**Abstract.** Previously, we identified a new factor of autoimmunity downregulation, called regulatory rheumatoid factor (regRF). The production of regRF was associated with the resistance of animals to the experimental autoimmune diseases or with the remission in animals that are sensitive to the autoimmune diseases. The action of regulatory rheumatoid factor is based on the killing of activated CD4 T lymphocytes expressing PD-1, which makes it possible to restrain the expansion of lymphocytes, including autoreactive ones. RegRF-specific epitopes (regRF epitopes) can be induced on IgG Fc fragments. Immunization of rats with homologous IgG Fc fragments bearing regRF epitopes suppresses symptoms, lymphocytic infiltration and target tissue damage in several experimental models of autoimmune diseases. An *in vitro* study of the mechanisms of regRF-producing lymphocytes activation by IgG Fc fragments carrying regRF epitopes showed that IgG Fc fragments carrying regRF epitopes are T cell-independent antigens type 2. The reactions of the immune system, in particular in lymphoid organs, to T cell-independent antigens type 2, especially having a protein nature, are poorly studied. The purpose of this work is to study the reactions of the spleen and lymph nodes of rats to immunization with IgG Fc fragments carrying regRF epitopes. Wistar rats were immunized subcutaneously with 500 µg of homologous IgG Fc fragments carrying regRF epitopes. Control animals received an injection of phosphate-buffered saline. Immunization with IgG Fc fragments carrying regRF epitopes caused a transient increase of regulatory rheumatoid factor blood level with a maximum on day 7 after immunization. It was found that immunization with IgG Fc fragments carrying regRF epitopes does not cause a reaction in the regional and distal lymph nodes of rats, but induces the development of secondary follicles in spleen that exist for at least 28 days. On day 49, the number of follicles with germinal centers in the spleen of rats immunized with IgG Fc fragments carrying regRF epitopes was lower than in control rats. Consequently, the reaction of splenic follicles in rats immunized with IgG Fc fragments carrying regRF epitopes is transient. No changes were detected in the periarteriolar lymphoid sheaths (splenic T cell zone) in rats immunized with IgG Fc fragments carrying regRF epitopes. Thus, IgG Fc fragments carrying regRF epitopes, being a T cell-independent antigens type 2, do not cause a reaction in the lymph nodes, but induce the development of germinal centers in the spleen that exist for several weeks.

*Keywords:* IgG Fc fragments, regulatory rheumatoid factor, germinal centers, spleen, epitope, T cell-independent antigens type 2

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FEWS-2024-0002).

## Введение

Ранее нами был выявлен новый фактор иммунорегуляции, получивший название регуляторный ревматоидный фактор (регРФ) [2, 11]. В экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний продукция регРФ ассоциирована с устойчивостью животных к развитию аутоиммунного заболевания, а у животных, оказавшихся чувствительными к болезни, с ремиссией [2]. Действие регуляторного ревматоидного фактора основано на киллинге активированных CD4 T-лимфоцитов, экспрессирующих PD-1, что позволяет сдерживать экспансию лимфоцитов, в том числе аутореактивных [7]. Эпитопы специфичные к регРФ (регРФ эпитопы) могут быть индуцированы на Fc-фрагментах IgG. Иммунизация крыс гомологичными Fc-фрагментами IgG несущими регРФ эпитопы подавляет симптомы, лимфоцитарную инфильтрацию и ослабляет повреждение тканей-мишеней в нескольких экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний [1, 3, 4, 11]. Исследование механизмов активации регРФ-продуцирующих лимфоцитов Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы, выполненное *in vitro*, показало, что Fc-фрагменты IgG, несущие регРФ эпитопы, являются T-независимыми антигенами 2-го типа [12]. Реакции иммунной системы, в частности лимфоидных органов, на T-независимые антигены 2-го типа, особенно белковой природы, плохо изучены. Целью настоящей работы было изучение реакций селезенки и лимфоузлов на подкожную иммунизацию Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы.

## Материалы и методы

Крысы Wistar (n = 15) (питомник лабораторных животных «Рапполово», Россия) были иммунизированы Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы, в терапевтически эффективной дозе – 500 мкг однократно подкожно в заднюю часть спины. Контрольная группа крыс (n = 14) получила подкожную инъекцию ЗФР. У крыс еженедельно определяли уровень регРФ в крови. Через 28 и 49 дней после введения Fc-фрагментов IgG, несущих регРФ эпитопы, или инъекции ЗФР крыс подвергали эвтаназии, извлекали селезенку, проксимальные и дистальные дренирующие лимфоузлы (паховый и каудальный подмышечный). Готовили парафиновые срезы, которые окраши-

вали гематоксилином-эозином. На поперечных срезах селезенки и лимфоузлов подсчитывали количество вторичных фолликулов (фолликулы с зародышевыми центрами). Срезы селезенки были окрашены также FITC мечеными антителами к CD3 (Elabscience, Китай) и DAPI (Abcam, Великобритания) для изучения T-клеточных зон селезенки. Микроскоп Olympus B 53 (Япония) был предоставлен ЦКПП УдмФИЦ УрО РАН. Статистический анализ проводили с помощью GraphPad Prism 8.4.3. Достоверность различий оценивали с помощью t-теста. Отличия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Иммунизация Fc-фрагментами IgG вызвала транзиторное увеличение регРФ в крови крыс с максимумом на 7-й день после иммунизации. При исследовании регионарных (проксимальных) и дистальных лимфоузлов не было выявлено различий в количестве фолликулов с зародышевыми центрами (вторичных фолликулов) между крысами, иммунизированными Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ-эпитопы, и контрольными крысами как на 28-й, так и на 49-й день после иммунизации (табл. 1).

Анализ количества вторичных фолликулов в селезенке выявил, что на 28-й день у крыс, иммунизированных Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы, количество вторичных фолликулов значимо больше количества вторичных фолликулов у крыс, получивших инъекцию ЗФР (табл. 1). Как известно, вторичные фолликулы (фолликулы с зародышевыми центрами) представляют собой антигензависимые структуры – скопления пролиферирующих в ответ на антиген В-лимфоцитов. Следовательно, иммунизация Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы, вызывает пролиферацию фолликулярных В-лимфоцитов селезенки. Goud и соавт., изучая ответ селезенки и регионарных лимфоузлов на T-независимые антигены, показали, что подкожная иммунизация T-независимым антигеном 2-го типа TNP-Ficoll, как в растворе, так и эмульсии с адьювантом Фрейнда, не вызывала ответа В-лимфоцитов регионарных лимфатических узлов, в то время как в селезенке найден хороший ответ бляшкообразующих клеток [6]. Следовательно, обнаруженное нами увеличение количества вторичных фолликулов селезенки крыс в отсутствие реакции лимфоцитов лимфоузлов в ответ на подкожную иммунизацию Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ-эпитопы, согласуется с данными других исследователей о

**ТАБЛИЦА 1. КОЛИЧЕСТВО Фолликулов с зародышевыми центрами в лимфоузлах и селезенке крыс, иммунизированных Fc-фрагментами IgG, несущих regRF-эпитопы, и контрольных крыс, среднее±SD**

**TABLE 1. NUMBER OF FOLLICLES WITH GERMINAL CENTERS IN THE LYMPH NODES AND SPLEEN OF RATS IMMUNIZED WITH IgG Fc FRAGMENTS BEARING regRF EPITOPES AND CONTROL RATS, MEAN±SD**

	Лимфоузлы Lymph nodes				Селезенка Spleen	
	28-й день day 28		49-й день day 49		28-й день day 28	49-й день day 49
	(n = 9)		(n = 5)		(n = 9)	(n = 5)
	паховый inguinal	подмышечный axillary	паховый inguinal	подмышечный axillary		
<b>Крысы, иммунизированные Fc-фрагментами IgG несущими regRF эпитопы</b> Rats immunized with IgG Fc fragments bearing regRF epitopes	1,76±0,92	0,73±0,50	1,32±0,54	1,16±0,68	<sup>1)</sup> 7,33±3,17*	<sup>2)</sup> 2,18±0,40*
	(n = 10)		(n = 5)		(n = 10)	(n = 5)
<b>Контрольная группа (инъекция ЗФР)</b> Control group (PBS injection)	2,74±1,32	1,34±1,05	1,08±0,48	0,60±0,55	4,63±2,03	4,27±1,71

Примечание: <sup>1)</sup> \* t test, p = 0,039 (относительно контроля); <sup>2)</sup> \* t test, p = 0,029 (относительно контроля). ЗФР – забуференный физиологический раствор.

Note. <sup>1)</sup> \* t test, p = 0.039 (relative to the control group); <sup>2)</sup> \* t test, p = 0.029 (relative to the control group). PBS – phosphate buffered saline.

реакции лимфоидных органов на Т-независимые антигены 2-го типа.

Данные литературы о локализации в селезенке В-лимфоцитов, отвечающих на Т-независимые антигены 2-го типа, противоречивы. Nutt и соавт. показали, что Т-независимые антигены 2-го типа в селезенке вызывают внефолликулярную пролиферацию В-лимфоцитов, стихающую в течение нескольких дней [10]. Другие исследователи обнаружили, что некоторые полисахаридные антигены, являющиеся Т-независимыми антигенами, могут стимулировать образование зародышевых центров, но также существуют всего несколько дней [5, 8]. Xin Liu и соавт. показали, что Т-независимые антигены 2-го типа NP30-Ficolл и декстран могут индуцировать временное образование зародышевых центров в селезенке мышей с формированием плазматических клеток и долгоживущих В-клеток памяти [9]. Fc-фрагменты IgG, несущие regRF эпитопы, являясь Т-независимым антигеном 2-го типа, вызывают образование зародышевых центров,

что предполагает возможность формирования клеток памяти. Кроме того, вторичные фолликулы, индуцированные Fc-фрагментами IgG, несущими regRF эпитопы, обнаруживаются спустя 28 дней после иммунизации, то есть сохраняются относительно долго.

Мы так же исследовали срезы селезенки спустя 49 дней после иммунизации Fc-фрагментами IgG, несущими regRF-эпитопы. На 49-й день количество фолликулов с зародышевыми центрами у крыс, иммунизированных Fc-фрагментами IgG, несущими regRF-эпитопы, ниже, чем у контрольных крыс, получивших инъекцию ЗФР (табл. 1). Следовательно, реакция селезенки на Fc-фрагменты IgG, несущие regRF-эпитопы, является транзиторной.

Чтобы выяснить, вызывает ли иммунизация Fc-фрагментами IgG, несущими regRF-эпитопы, изменения в Т-клеточной зоне селезенки – периартериальных лимфоидных муфтах, был проведен иммуногистохимический анализ селезенки. Т-лимфоциты периартериальной лимфоидной



муфты селезенки крыс характеризуются слабой экспрессией CD3. Особенностей периартериальной лимфоидной муфты крыс, иммунизированных Fc-фрагментами IgG, несущими регРФ эпитопы, отличающих ее от периартериальной лимфоидной муфты крыс, получивших инъекцию ЗФР, не найдено.

## Заключение

Таким образом, Fc-фрагменты IgG, несущие регРФ-эпитопы, являясь Т-независимым антигеном 2-го типа, не вызывают реакцию лимфоузлов, но индуцируют образование зародышевых центров в селезенке, сохраняющихся несколько недель.

## Список литературы / References

1. Beduleva L., Khramova T., Sidorov A., Terentiev A., Abisheva N., Menshikova D., Ivanov P., Fomina K., Gorbushina A., Shklyaeva N., Menshikov I. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by IgG Fc fragments bearing regRF epitopes. *Int. Immunopharmacol.*, 2021, Vol. 101, 108309. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108309.
2. Beduleva L., Menshikov I., Stolyarova E., Fomina K., Lobanova O., Ivanov P., Terentiev A. Rheumatoid factor in idiotypic regulation of autoimmunity. *Int. J. Rheum. Dis.*, 2015, Vol. 18, no. 4, pp. 408-420.
3. Beduleva L., Sidorov A., Terentiev A., Varaksin V., Fomina K., Menshikov I. Reduction in experimental autoimmune thyroiditis by IgG Fc fragments bearing regRF epitopes. *Immunol. Res.*, 2023, Vol. 71, no. 1, pp. 83-91.
4. Beduleva L., Sidorov A., Terentiev A., Ivanov P., Menshikov I. Treatment with IgG Fc fragments bearing regRF epitopes prevents destruction of the gastric mucosa in experimental autoimmune gastritis model. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2023, Vol. 252, 126444. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126444.
5. de Vinuesa C.G., Cook M.C., Ball J., Drew M., Sunners Y., Cascalho M., Wabl M., Klaus G.G., MacLennan I.C. Germinal centers without T cells. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 191, no. 3, pp. 485-494.
6. Goud S.N., Muthusamy N., Subbarao B. Differential responses of B cells from the spleen and lymph node to TNP-Ficoll. *J. Immunol.*, 1988, Vol. 140, no. 9, pp. 2925-2530.
7. Khramova T., Beduleva L., Sidorov A., Terentiev A., Menshikov I. Regulatory rheumatoid factor is specific to PD-1 and uses PD-1 pathway to control CD4 T lymphocytes. *Immunol. Invest.*, 2023, Vol. 52, no. 7, pp. 897-908.
8. Lentz V.M., Manser T. Cutting edge: germinal centers can be induced in the absence of T cells. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, no. 1, pp. 15-20.
9. Liu X., Zhao Y., Qi H. T-independent antigen induces humoral memory through germinal centers. *J. Exp. Med.*, 2022, Vol. 219, no. 3, e20210527.
10. Nutt S.L., Hodgkin P.D., Tarlinton D.M., Corcoran L.M. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, no. 3, pp. 160-171.
11. Sidorov A., Beduleva L., Menshikov I., Terentiev A., Stolyarova E., Abisheva N. Fc fragments of immunoglobulin G are an inducer of regulatory rheumatoid factor and a promising therapeutic agent for rheumatic diseases. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2017, Vol. 95, pp. 938-945.
12. Stolyarova E., Beduleva L., Menshikov I., Sidorov A., Khramova T. T lymphocyte dependence of the immune response to immunosuppressive neoantigen-exposing Fc fragments of IgG. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.*, 2019, Vol. 33, no. 3, pp. 869-876.

### Авторы:

**Бедулева Л.В.** — д.б.н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; ведущий научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Россия

**Сидоров А.Ю.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Россия

### Authors:

**Beduleva L.V.**, PhD, MD (Biology), Associate Professor, Chief Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Leading Research Associate, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation

**Sidorov A.Yu.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Research Associate, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation

**Терентьев А.С.** — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Россия

**Фомина К.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; старший научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Россия

**Меньшиков И.В.** — д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; главный научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Россия

**Terentiev A.S.**, Senior Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Research Associate, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation

**Fomina K.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Senior Research Associate, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation

**Menshikov I.V.**, PhD, MD (Biology), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Chief Research Associate, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Russian Federation

---

Поступила 27.03.2024  
Принята к печати 30.03.2024

---

Received 27.03.2024  
Accepted 30.03.2024