



Гибридные материалы на основе полиметилметакрилата и природных биополимеров как основа для повышения качества костных цементов

Д.С. Копицын*✉, В.Н. Оболенский**,***, О.А. Доронина**,
Д.В. Римашевский****, С.А. Оснач*****, Ф.С. Тоузаков*,
М.С. Кичесов*, В.А. Винокуров*

*Российский государственный университет нефти и газа (национальный исследовательский университет) имени И.М. Губкина, Москва, Российская Федерация

**Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

***Городская клиническая больница имени В.П. Демикова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

****Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

*****Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Одним из наиболее распространенных и востребованных материалов для костной хирургии на сегодняшний день остается костный цемент на основе полиметилметакрилата. Основные направления научных изысканий сосредоточены на создании цементов нового поколения, обладающих комплексом улучшенных свойств, таких как снижение экзотермического эффекта при отверждении, повышение биосовместимости, возможность регулирования механических параметров медицинского изделия, продление срока службы имплантатов. Одним из наиболее перспективных вариантов достижения улучшенных функциональных свойств костных цементов является разработка нанокompозитных систем с применением биополимерных модификаторов. Целью проведенной работы являлось исследование способа создания композитного материала на основе полиметилметакрилата и биополимеров, позволяющего получать составы для акрилатных костных цементов с равномерным распределением наноцеллюлозы в объеме материала. Предложенный способ получения композитного материала основан на предварительной полимеризации метилметакрилата на волокнах целлюлозы с последующим использованием получаемого материала в качестве одного из компонентов костного цемента. Для полученных таким способом образцов исследован температурный профиль полимеризации, изучены механические свойства, проанализированы структура и морфология методом электронной микроскопии. Модификация костных цементов материалами на основе целлюлозы позволила увеличить длительность и повысить эффективность высвобождения антибиотика из состава модифицированного костного цемента. При этом разработанные материалы модифицированных костных цементов обладают сопоставимыми механическими свойствами по сравнению с классическими коммерческими составами.

Ключевые слова: костные цементы, полиметилметакрилат, нанокристаллическая целлюлоза, карбоксилированная целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза

Для цитирования: Копицын Д.С., Оболенский В.Н., Доронина О.А., Римашевский Д.В., Оснач С.А., Тоузаков Ф.С. [и др.]. Гибридные материалы на основе полиметилметакрилата и природных биополимеров как основа для повышения качества костных цементов // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2026. Т. 16. N 1. С. 61–71. DOI: 10.21285/achb.1016. EDN: TSJHGO.

Hybrid materials based on polymethyl methacrylate and natural biopolymers for improving the performance of bone cements

Dmitry S. Kopitsyn*✉, Vladimir N. Obolensky**,***, Oksana A. Doronina**, Denis V. Rimashevsky****, Stanislav A. Osnach*****, Filipp S. Touzakov*, Mihail S. Kichesov*, Vladimir A. Vinokurov*

*National University of Oil and Gas "Gubkin University", Moscow, Russian Federation

**N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

***V.P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

****RUDN University, Moscow, Russian Federation

*****S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Abstract. Polymethyl methacrylate-based bone cements remain among the most widely used and demanded materials in bone surgery. Current research efforts are focused on the development of next-generation cements with a combination of improved properties, including reduced exothermic heat release during curing, enhanced biocompatibility, the possibility of tailoring the mechanical parameters of medical devices, and their extended service life. One of the most promising approaches to achieving improved functional performance of bone cements consists in the development of nanocomposite systems based on biopolymer modifiers. The aim of the present study was to investigate an approach to creating a composite material based on polymethyl methacrylate and biopolymers that enables the production of acrylic bone cement formulations with a uniform distribution of nanocellulose throughout the material bulk. The proposed synthesis approach is based on the preliminary polymerization of methyl methacrylate on cellulose fibers, followed by the use of the resulting material as a bone cement component. The as-obtained samples were subjected to electron microscopy analysis to examine their polymerization temperature profile, mechanical properties, as well as structural and morphological characteristics. Modification of bone cements with cellulose-based materials made it possible to extend the duration and enhance the process of antibiotic release from the modified bone cement matrix. In addition, the developed modified bone cement materials exhibit mechanical properties comparable to those of conventional commercial formulations.

Keywords: bone cements, polymethyl methacrylate, nanocrystalline cellulose, carboxylated cellulose, microcrystalline cellulose

For citation: Kopitsyn D.S., Obolensky V.N., Doronina O.A., Rimashevsky D.V., Osnach S.A., Touzakov F.S., et al. Hybrid materials based on polymethyl methacrylate and natural biopolymers for improving the performance of bone cements. *Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2026;16(1):61-71. (In Russian). DOI: 10.21285/achb.1016. EDN: TSJHGO.

ВВЕДЕНИЕ

Костные цементы на основе полиметилметакрилата (ПММА) на сегодняшний день остаются «золотым стандартом» в ортопедической хирургии во всем мире для фиксации эндопротезов суставов и вертебропластики [1–4]. Их широкое применение обусловлено высокой механической прочностью, быстрым отверждением и простотой использования *in situ*. Однако, несмотря на неоспоримые преимущества, традиционные костные цементы на основе ПММА обладают рядом критических недостатков, ограничивающих долгосрочную эффективность. Среди них можно выделить выделение тепла в процессе экзотермической полимеризации, приводящее к некрозу прилегающих тканей, потенциальную цитотоксичность, связанную с остаточным мономером – метилметакрилатом (ММА), а также отсутствие остеointegrации и остеокондукции [5–8].

К числу ограничений традиционных ПММА-цементов можно отнести также низкую эффективность антибиотикотерапии при наличии в составе костного цемента антибиотика [9–12]. Высокая гидрофобность матрицы приводит к удержанию 85–90% противомикробного препарата в объеме цемента, ограничивая биодоступность антибиотиков. Для эффективного высвобождения антибиотиков из объема костного цемента необходима пористость материалов, тогда как ПММА является довольно плотным полимером, что приводит к медленному и ограниченному высвобождению антибиотиков.

Существуют различные подходы к увеличению пористости ПММА [13], в том числе изменение условий синтеза [14] или добавление специальных порообразователей, представляющих собой водорастворимые компоненты, такие как полиэтиленгликоль [15, 16], поливинилпирролидон [17], вымываемые со временем из

объема цемента, в результате чего материал приобретает определенную пористость. Однако увеличение пористости цемента приводит к ухудшению механических свойств. Другой подход для оптимизации свойств костных цементов предполагает модификацию ПММА без ухудшения механических свойств путем внедрения в гидрофобную полимерную матрицу гидрофильных модификаторов.

В свете растущих требований к биосовместимости и функциональности имплантируемых материалов задача модификации ПММА-цементов для придания им биоактивных свойств и улучшения их взаимодействия с костной тканью представляется чрезвычайно актуальной [18–20]. Разработаны различные подходы к модификации акриловых костных цементов с использованием таких материалов, как гидроксипатит [21], биоактивные стеклокерамические частицы [22], мезопористый кремнезем [15], галлуазит [23].

Одним из наиболее перспективных направлений является разработка гибридных (композитных) материалов на основе ПММА и гидрофильных биополимеров. В данном контексте природные биополимеры, такие как хитозан, коллаген, фиброин шелка, альгинат, гиалуроновая кислота, представляют особый интерес. Эти соединения являются биосовместимыми, биоразлагаемыми, проявляют врожденную биологическую активность, способствуя адгезии и пролиферации клеток, обладают антимикробными свойствами (хитозан) и могут служить матрицей для регенерации костной ткани. Интеграция таких биополимеров в матрицу ПММА может позволить целенаправленно модифицировать свойства костного цемента: снизить температуру полимеризации, улучшить его гидрофильность, придать osteoconductive свойства и обеспечить контролируемую доставку остеогенных факторов или антибиотиков.

Известны работы по модификации акриловых костных цементов при помощи таких биополимеров, как желатин [16, 24, 25], сополимер молочной и гликолевой кислоты ПЛГА [26], хитозан [10, 16, 27, 28], целлюлоза [16, 29–31]. Применение гидрофильных нерастворимых биополимеров (целлюлозы или хитозана) в матрице ПММА более перспективно, чем растворимых порообразователей (таких как полиэтиленгликоль или желатин), так как они действуют как многофункциональные добавки, обеспечивая транспорт воды в объем материала и одновременно укрепляя костный цемент [10, 27–29]. Такие композиты на основе ПММА и нерастворимых биополимеров обладают прочностными характеристиками синтетического полимера в сочетании с функциональными возможностями природных компонентов.

Композитные материалы на основе целлюлозы представляют особый интерес. Этот биополимер имеет множество различных форм, отличающихся морфологией, структурными и химическими свойствами, что может быть использовано для получения композитов ПММА с заданными свойствами. В данной работе рассмотрено влияние различных форм целлюлозы на механические свойства композитных материалов на основе ПММА. Разработана методика синтеза компонентов костных цементов, представляющих собой композиты ПММА и целлюлозы – нанокристаллической целлюлозы (НКЦ), микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), карбоксилированной наноцеллюлозы (КНЦ), синтезированы

образцы костных цементов нового состава, и изучены их прочностные свойства.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты. Для реакции полимеризации использовали мономер MMA (чистота более 99%, Carl Roth, Германия), очищенный от ингибиторов путем перегонки и пропускания через колонку с Al_2O_3 , микрокристаллическую целлюлозу Avicel PH-101 (размер частиц – 50 мкм, Sigma Aldrich, США), НКЦ CelluForce (Канада), 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (ТЕМПО) (Macklin, Китай, степень чистоты 98%), бромид натрия (Acros Organics, Бельгия, степень чистоты – более 99%), гипохлорит натрия марки А (Aqualeon, Россия, содержание активного хлора не менее 140 г/л), гидроксид натрия («Агат-Мед», Россия, ч.д.а.), гидрохинон (99%, SRL, Индия), *N,N*-диметил-пара-толуидин (99%, LEAP Chem, Китай), персульфат аммония (99%, SRL, Индия).

Получение карбоксилированной наноцеллюлозы. В качестве исходного сырья использована целлюлоза Архангельского целлюлозно-бумажного комбината (г. Архангельск, Россия). В 1000 мл дистиллированной воды растворяли 1 г бромида натрия (9,7 ммоль) и 0,16 г катализатора ТЕМПО (1 ммоль). Предварительно измельчали в кофемолке BORK J500 (BORK, Россия) 10 г целлюлозосодержащего сырья, затем добавляли в полученный ранее раствор бромида натрия и катализатора. При постоянном перемешивании в смесь вводили 120 мл раствора гипохлорита натрия (227,7 ммоль), после чего с помощью 0,5 М раствора гидроксида натрия устанавливали и поддерживали уровень pH, равный 10. Синтез останавливали в момент прекращения снижения уровня pH, после чего фиксировали время окончания реакции и общий объем добавленного щелочного раствора. Полученную целлюлозную массу отделяли на вакуумном фильтре, помещали в стеклянную чашку Петри и оставляли в сушильном шкафу (Binder, Германия) при 50 °C на 15 ч. Высушенную целлюлозу измельчали в кофемолке и хранили в чашках Петри до дальнейшего использования.

Синтез композитов полиметилметакрилатов с биополимерами. Получение композитов биополимеров с ПММА осуществлялось путем эмульсионной полимеризации MMA на поверхности целлюлозы, суспензированной в воде. Использованы образцы различных форм целлюлозы: КНЦ, МКЦ, НКЦ.

Порошок биополимера предварительно смачивался рассчитанным количеством MMA. Для осуществления реакции в колбу с обратным холодильником загружали сухой порошок биополимера и к нему при постоянном перемешивании добавляли MMA. Нагревали реакционную массу до 70 °C и при интенсивном перемешивании добавляли рассчитанное количество воды, содержащей 2% масс. додецилсульфата натрия в качестве эмульгатора. В полученную эмульсию вводился инициатор полимеризации персульфат аммония (APS, $(NH_4)_2S_2O_8$) в количестве 0,5% от массы мономера, после чего состав загружался в трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой, обратным холодильником и трубкой для барботирования реакционной массы инертным газом (азотом). Через 30 мин по каплям в течение получаса добавляли остаток мономера. Реакционную массу непрерывно переме-

шивали и продували азотом в течение еще 20–30 мин для удаления кислорода. После окончания продувки реакцию проводили при 70 °С в течение еще 3 ч при постоянном перемешивании со скоростью 400 об/мин. Концентрация персульфата аммония в расчете на общий объем эмульсии составляла 3 г/100 мл, массовое отношение биополимер/ММА – 30:70. Данное соотношение было выбрано исходя из баланса свойств получаемого материала. Композит с содержанием целлюлозы выше 30% масс. при дальнейшем его смешении с мономером для получения костного цемента не способен обеспечить нужной пластичности и однородности массы, в результате чего не удается получить костный цемент при рекомендуемых в хирургии соотношениях твердого (мелкодисперсный ПММА) и жидкого (ММА) компонентов. В случае меньшего содержания целлюлозы, как показали предварительные эксперименты, водоудерживающая способность композита недостаточно велика для обеспечения достаточной емкости костного цемента по антибиотикам.

Синтез образцов костного цемента. Для синтеза образцов костного цемента на основе композитных материалов ПММА с гидрофильными биополимерами в качестве мономерной жидкой компоненты готовили аналогичный по составу коммерческому препарату раствор мономера с соответствующими компонентами. Жидкая часть коммерческого препарата состоит из жидкого мономера ММА с растворенными в нем стабилизатором гидрохиноном и ускорителем реакции полимеризации *N,N*-диметил-*p*-толуидином.

В качестве порошковой части для приготовления образцов костного цемента использовали гибридные материалы на основе композитов биополимеров с ПММА, полученные методом эмульсионной полимеризации.

Для приготовления образцов костного цемента смешивали композит ПММА – биополимер и раствор мономера ММА в соотношении 2:1 по массе. Далее состав тщательно перемешивали в течение 5 мин и помещали в форму из фторопласта для получения образцов в виде пластин для испытаний на излом и в форме лопаток для испытаний на разрыв (табл. 1),

затем оставляли сохнуть составы при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения процесса полимеризации каждый образец извлекали из формы и проводили эксперименты по изучению прочности на излом. Образцы каждого состава были синтезированы в трех повторностях для оценки статистической достоверности проводимых экспериментальных исследований (рис. 1).

Исследования свойств образцов. Исследования механических свойств получаемых составов костных цементов проводили в соответствии со схемой эксперимента, представленной в ГОСТ ISO 5833-2011¹ и ГОСТ Р ИСО 16402-2017². Эксперименты представляли собой испытания на излом пластин костного цемента после их выдерживания в физрастворе. Испытания проводились с использованием разрывной машины Tochtline TPM-O 2,5 C1 (ООО «Завод испытательных приборов», Россия) при скорости испытания (скорости перемещения подвижной траверсы) 5 мм/мин.

Анализ молекулярно-массового распределения композитных материалов на основе ПММА и гидрофильных природных биополимеров выполняли методом гель-проникающей хроматографии с использованием хроматографа Agilent 1260MDS (Agilent Technologies Inc., США), оснащенного двумя последовательно соединенными колонками Polargel-M 300×7,5 мм (Agilent Technologies Inc., США), вискозиметрическим детектором и дифференциальным рефрактометрическим детектором (объем вводимой пробы – 100 мкл, температура колонки – 25 °С, растворитель – тетрагидрофуран, скорость потока – 1 мл/мин). Перед измерением готовили раствор образца в тетрагидрофуране. Расчет средних молекулярных масс осуществляли с использованием универсальной калибровки по стандартным образцам ПММА с низкой полидисперсностью (Agilent Technologies Inc., США), диапазон молекулярных масс стандартных образцов – от 103 до 106 г/моль.

Анализ микроструктуры образцов композитных материалов на основе ПММА и гидрофильных природных биополимеров осуществляли методом сканирующей электронной микроскопии с использованием

Таблица 1. Размеры образцов костного цемента для исследования механических свойств

Table 1. Bone cement sample sizes for mechanical properties studies

Композит	Пластинки			Лопатки		
	Ширина, мм	Толщина, мм	Площадь сечения, мм ²	Ширина, мм	Толщина, мм	Площадь сечения, мм ²
Полиметилметакрилат – карбоксилированная наноцеллюлоза	8,7	3,8	33,06	4,2	3,2	13,44
	9,0	4,4	39,60	3,9	3,2	12,48
	9,1	4,6	41,86	5,6	2,6	14,56
Полиметилметакрилат – микрокристаллическая целлюлоза	9,5	4,7	44,65	4,4	3,9	17,16
	9,7	5,6	54,32	4,1	3,5	14,35
	9,8	5,6	54,88	3,9	3,0	11,70
Полиметилметакрилат – нанокристаллическая целлюлоза	9,2	4,3	39,56	3,8	2,5	9,50
	9,0	4,7	42,30	3,9	2,5	9,75
	9,2	4,5	41,40	3,8	2,5	9,50

¹ГОСТ ISO 5833-2011. Имплантаты для хирургии. Акрилцементы. М.: Стандартиформ, 2013. 20 с.

²ГОСТ Р ИСО 16402-2017. Имплантаты для хирургии. Цемент на основе акриловой смолы. Испытание усталости при изгибе цементов на основе акриловой смолы, применяемых в ортопедии. М.: Стандартиформ, 2017. 12 с.

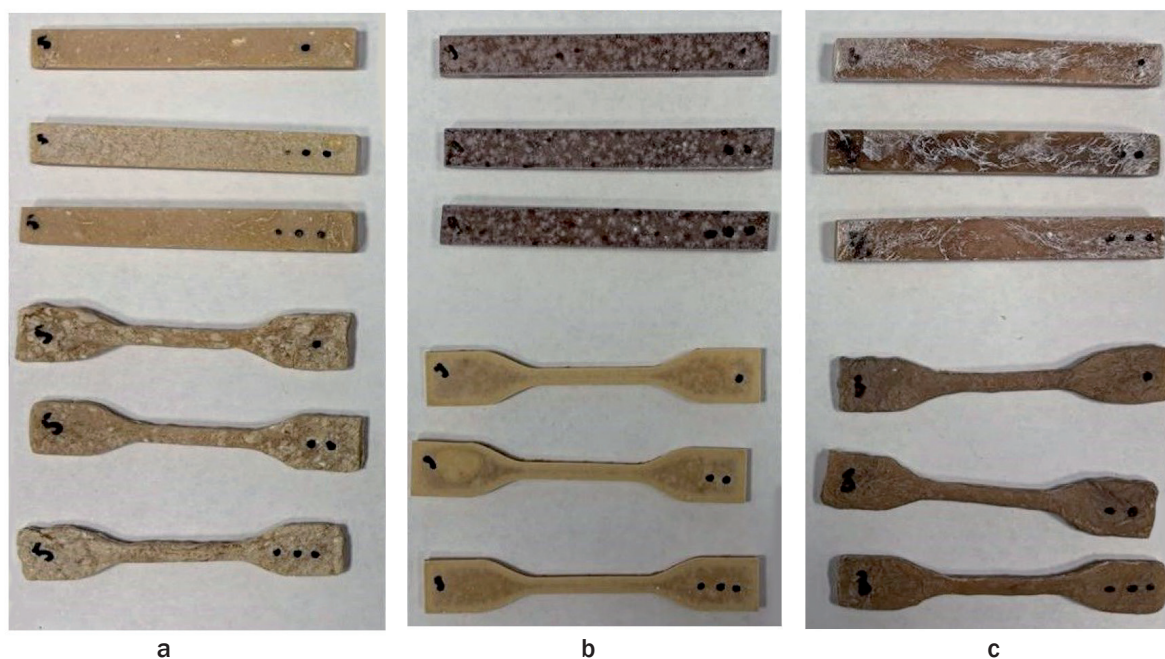


Рис. 1. Изображение образцов костного цемента для исследования механических свойств: а – полиметилметакрилат – карбоксилированная наноцеллюлоза; б – полиметилметакрилат – нанокристаллическая целлюлоза; с – полиметилметакрилат – микрокристаллическая целлюлоза

Fig. 1. Image of bone cement samples for mechanical properties study: a – polymethylmethacrylate – carboxylated nanocellulose; b – polymethylmethacrylate – nanocrystalline cellulose; c – polymethylmethacrylate – microcrystalline cellulose

двухлучевой системы JEOL JIB 4501 (Akishima, Япония). Все образцы для предотвращения зарядки поверхности были покрыты тонким (10 нм) слоем золота при помощи аппарата магнетронного напыления Quorum Technologies Q150R Plus (Quorum Technologies, Канада). Регистрация снимков электронной микроскопии проводилась в режиме вторичных электронов при ускоряющем напряжении 10 кВ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Традиционные акриловые костные цементы состоят преимущественно из гидрофобного полимера, что снижает эффективность взаимодействия цемента с биологическими средами. Перспективным представляется новое поколение цементов на основе ПММА и гидрофильных биополимеров. Такой композитный материал может иметь повышенную жесткость и прочность за счет своей волокнистой структуры, обеспечивая при этом улучшение биосовместимости и гидрофильности цемента. Структура материала, предполагающая формирование проводящей воду гидрофильной сети в гидрофобной матрице, способствует увеличению сорбционной емкости антибиотиков, улучшению транспортных свойств, снижению температуры полимеризации, повышению остеокондуктивности.

В качестве модификаторов в настоящей работе выбраны биополимеры природного происхождения, представляющие собой различные формы и производные целлюлозы – МКЦ, НКЦ и КНЦ. МКЦ имеет частицы размером 10–200 мкм, получаемые кислотным гидролизом древесной массы, обладает высокой механической прочностью (70–110 МПа), инертностью и

гидрофильностью. Этот полимер часто используется в качестве армирующего наполнителя.

КНЦ является продуктом окисления целлюлозы гипохлоритом натрия в присутствии катализатора TEMPO с образованием наноразмерных частиц (ширина – 10–50 нм, длина – 200–500 нм) с карбоксильными группами (–COOH). Обладает высокой удельной поверхностью, отрицательным дзета-потенциалом (до -50 мВ) и повышенной гидрофильностью. Содержание карбоксильных групп достигает 1,4–1,7 ммоль/г, что может способствовать сорбции положительно заряженных антибиотиков (таких как ванкомицин).

НКЦ является продуктом глубокого серноокислотного (60% серная кислота) гидролиза целлюлозы при температурах до 65 °С с последующим механическим измельчением ультразвуковой обработкой. Имеет характерные размеры наночастиц: диаметр – от 5 до 15 нм, длина – 100–300 нм. Обладает высокой удельной прочностью, относительно высокой плотностью (~1,6 г/см³), биосовместимостью и биоразлагаемостью. Высокая гидрофильность обеспечивается большой концентрацией гидроксильных и сульфогрупп. Степень кристалличности может достигать 80–90%.

Создание композитного материала на базе гидрофобного ПММА с гидрофильным модификатором представляет собой нетривиальную задачу, так как конечный продукт должен иметь равномерное распределение компонентного состава и единую структуру в объеме материала. Высокая полярность и гидрофильность природных биополимеров приводит к плохой совместимости с гидрофобной полимерной матрицей, что вызывает фазовое расслоение, образование структурных дефектов

и заметное снижение механической прочности готового материала при достаточно большом содержании модификатора (более 5–10% в зависимости от компонента).

В нашем недавнем исследовании [29] включение микрофибриллярной целлюлозы (МФЦ) в состав костного цемента на основе ПММА привело к значительному повышению эффективности высвобождения антибиотика и улучшению микротвердости цемента. Однако добавление МФЦ путем простого механического смешения на уровне более 5% масс. в акриловый костный цемент приводило к неоднородному распределению наполнителя в полимерной матрице и увеличению времени полимеризации. Распределение гидрофильных целлюлозных волокон в объеме образца было затруднено из-за гидрофобной природы полимерной матрицы [13]. В связи с этим требуются усовершенствованные подходы для достижения однородной дисперсии МФЦ в матрице ПММА.

В данной работе частицы/волокна целлюлозы были модифицированы путем полимеризации на них полимера в водной суспензии MMA. Получаемый гибридный материал в виде порошка далее использовался для синтеза образцов костного цемента при смешении с MMA. Применение полученного гибридного материала значительно упростило приготовление модифицированного костного цемента благодаря однородному распределению наполнителя в цементной матрице и более равномерному смачиванию порошка MMA.

В процессе синтеза образцов костного цемента проводили регистрацию температуры полимеризации реакционной смеси (рис. 2). Поскольку масса, форма и содержание целлюлозы одинаковы для всех образцов, различия в температурном профиле свидетельствуют о влиянии природы модификатора на процесс полимеризации. Применяемые формы целлюлозы отличаются, в первую очередь, функциональными группами на поверхности, а также размером частиц.

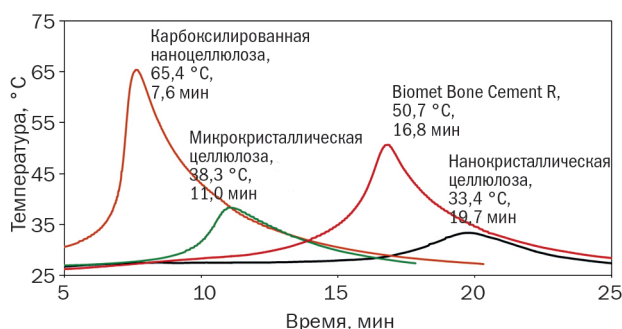


Рис. 2. Температура полимеризации образцов костного цемента на основе полиметилметакрилата и различных форм целлюлозы

Fig. 2. Polymerization temperature of bone cement samples based on polymethylmethacrylate and various forms of cellulose

КНЦ представляет собой наноразмерную форму целлюлозы, поверхность которой химически модифицирована для введения карбоксильных групп. Основными и наиболее значимыми функциональными группами КНЦ являются карбоксильные/карбоксилатные группы (-COOH/-COO⁻), также присутствуют гидроксильные группы (-OH), которые были в составе исходного полимера. В

процессе TEMPO-опосредованного окисления селективно окисляются первичные гидроксильные группы -OH до карбоксильных групп -COOH с минимальным образованием альдегидных групп.

МКЦ является частично деполимеризованной и очищенной формой целлюлозы, получаемой в основном методом кислотного гидролиза. В отличие от КНЦ МКЦ не подвергается целенаправленной химической модификации для введения новых групп и содержит те же функциональные группы, что и исходная нативная целлюлоза, то есть первичные гидроксильные группы (-CH₂OH) и вторичные гидроксильные группы (-CHOH). В МКЦ практически отсутствуют карбоксильные (-COOH) и карбонильные (C=O) группы в значимых количествах.

НКЦ представляет собой высококристаллические, игольчатые наночастицы, выделенные из целлюлозных волокон. Внутренняя структура кристалла состоит из целлюлозных цепей, связанных водородными связями, где доминируют гидроксильные группы. Однако на поверхности кристалла часть этих групп становится доступной для химического взаимодействия. Состав функциональных групп на поверхности НКЦ напрямую зависит от метода ее получения, а именно типа кислоты, используемой для гидролиза. При гидролизе серной кислотой, являющемся наиболее распространенным методом, образуются сульфатные эфирные группы (-OSO₃⁻/-OSO₃H). В НКЦ, полученной кислотным гидролизом, практически нет карбоксильных групп.

Эти различия достаточно сильно отражаются на процессе полимеризации, что проявляется в изменении максимальной температуры и времени ее достижения при затвердевании образцов. Заметно различается время полимеризации, которое увеличивается в ряду композитов с КНЦ, МКЦ, НКЦ. В этом же ряду уменьшается температура полимеризации, что свидетельствует о замедлении и снижении активности протекания процесса полимеризации.

В композите ПММА и наноцеллюлозы, полученном суспензионной полимеризацией MMA в воде, взаимодействие компонентов обеспечивается комбинацией физических, химических и механических сил. Все используемые в работе виды целлюлозы имеют размеры от 50 мкм до нескольких нанометров в диаметре. Коллоидные частицы целлюлозы имеют гидрофильную (из-за гидроксильных и карбоксильных групп) и частично гидрофобную (в зависимости от поверхности) природу. Они адсорбируются на границе раздела капли мономера MMA (или растущей частицы ПММА) и воды. Добавляемые в систему поверхностно-активные вещества способствуют снижению поверхностного натяжения на границе фаз и уменьшают размеры капель MMA, на поверхности которых адсорбируются коллоидные частицы целлюлозы, образуя механический барьер, препятствующий коалесценции капель мономера, и стабилизируя систему. После завершения полимеризации, протекающей в присутствии персульфата аммония, микро- и наночастицы целлюлозы, находящиеся на поверхности или в объеме твердого ПММА, прочно удерживаются в композите за счет механического включения в твердую матрицу, а также за счет водородных связей -OH и -COOH (в случае КНЦ) с карбонильными группами ПММА. Определенный вклад вносит и взаимодействие посредством сил Ван-дер-Ваальса, которое может играть

значительную роль при участии наноразмерных объектов (НКЦ, КНЦ) с высокой удельной поверхностью. В результате полученный композит, состоящий из гидрофильных и гидрофобных компонентов, представляет собой механически прочный материал, хорошо смачиваемый как водой, так и полярными апротонными растворителями (ацетон, ММА).

Анализ методом гель-проникающей хроматографии показал, что молекулярная масса композита с КНЦ ниже, чем масса образцов с МКЦ и НКЦ (среднечисловая молекулярная масса ПММА-КНЦ сопоставима с массой ПММА-НКЦ, а средневесовая молекулярная масса заметна меньше, что свидетельствует о меньших значениях и меньшем вкладе более высокомолекулярной части распределения молекулярных масс. В ряду КНЦ, МКЦ, НКЦ возрастает индекс полидисперсности (табл. 2), что коррелирует со временем полимеризации, то есть чем дольше и медленнее протекает процесс полимеризации, тем более полидисперсный и неоднородный по молекулярной массе получается образец. Наиболее близким к коммерческому образцу сравнения Biomet

Таблица 2. Характеристические параметры распределения молекулярной массы полученных образцов композитов полиметилметакрилата с биополимерами

Table 2. Characteristic parameters of the molecular weight distribution of the obtained samples of polymethylmethacrylate composites with biopolymers

Биополимер в составе костного цемента	M_n , г/моль	M_w , г/моль	Индекс полидисперсности M_w/M_n
Карбоксилированная наноцеллюлоза	103646	993374	9,6
Микрокристаллическая целлюлоза	241680	5157686	21,3
Нанокристаллическая целлюлоза	99003	3282765	33,2
Biomet Bone Cement R	22210	114252	5,1

Примечание. M_n – среднечисловая молекулярная масса; M_w – средневесовая молекулярная масса.

Bone Cement R по параметрам распределения молекулярной массы является композит с КНЦ.

Влияние на процесс полимеризации различных форм целлюлозы в качестве добавки в составе костных цементов проявляется и в изменении механических свойств получаемых образцов (табл. 3). На прочность костного цемента влияет также размер частиц материала модификатора, их равномерное распределение в образце и смачиваемость мономером. По результатам исследований все формы целлюлозы привели к снижению прочности образцов как на излом, так и на разрыв по сравнению с контрольным образцом коммерческого костного цемента Biomet Bone Cement R, в состав которого не входят какие-либо добавки на основе целлюлозы. Наименее негативное влияние оказывала КНЦ. При этом в случае испытания на разрыв различия образца с КНЦ и контрольного коммерческого образца оказались минимальны.

Изображения формы и структуры композитов ПММА – биополимер, полученные методом сканирующей электронной микроскопии, приведены на рис. 3. Для всех образцов характерны небольшие размеры частиц и узкое распределение размеров. Химические и структурные особенности молекул биополимеров, вероятно, влияют на их коагуляцию и агрегацию в реакционной смеси при получении композита, а также при последующем процессе сушки, в результате чего формируются морфологические особенности получаемых композитных материалов на основе ПММА и биополимеров. Композит ПММА – КНЦ имеет несколько более рыхлую и дискретную структуру по сравнению с более монолитными композитами ПММА – МКЦ и ПММА – НКЦ, что является преимуществом в дальнейшем получении костного цемента – при смешении композита с мономером ММА более эффективно проникает в такую структуру и смачивает ее, что приводит к более высоким показателям усилия на разрыв ПММА – КНЦ по сравнению с другими исследованными композитами.

При дальнейшем получении образцов костных цементов с использованием композитов на основе ПММА – биополимера частицы биополимера образуют

Таблица 3. Результаты исследования механических свойств образцов костных цементов с биополимерами

Table 3. Results of the study of mechanical properties of bone cement samples with biopolymers

Композит	Пластины (испытания на излом)				Лопатки (испытания на разрыв)			
	Нагрузка, Н	Удельная нагрузка, Н/мм	Среднее значение	Стандартное отклонение	Нагрузка, Н	Удельная нагрузка, Н/мм ²	Среднее значение	Стандартное отклонение
Полиметилметакрилат – карбоксилированная наноцеллюлоза	48,4	12,74	15,62	3,02	226,4	16,85	22,00	7,20
	67,6	15,36			377,3	30,23		
	86,3	18,76			275,7	18,94		
Полиметилметакрилат – микрокристаллическая целлюлоза	72,6	15,45	15,79	1,55	227,6	13,26	16,65	2,96
	80,8	14,43			258,2	17,99		
	97,9	17,48			218,8	18,70		
Полиметилметакрилат – нанокристаллическая целлюлоза	30,1	7,00	6,77	0,56	135,4	14,25	13,18	1,49
	28,8	6,13			112,0	11,49		
	32,3	7,18			131,2	13,81		
Biomet Bone Cement R	108,8	26,54	20,50	6,23	165,6	27,06	22,69	3,89
	77,2	20,86			192,2	21,43		
	45,1	14,09			213,9	19,59		

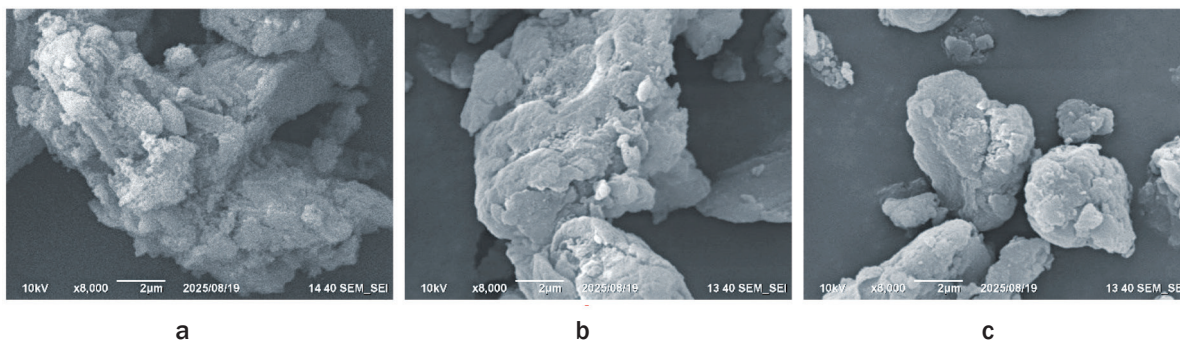


Рис. 3. Полученные с помощью сканирующей электронной микроскопии изображения композитов на основе карбоксилированной наноцеллюлозы (а), микрокристаллической целлюлозы (b), нанокристаллической целлюлозы (с) при увеличении 8000×

Fig. 3. Scanning electron microscopy images of composites based on carboxylated nanocellulose (a), microcrystalline cellulose (b), nanocrystalline cellulose (c) at magnification 8000×

кластеры, формирующие водопроницаемые каналы, пронизывающие весь объем гидрофобной матрицы, за счет чего происходит улучшение транспортных и сорбционных свойств.

Образование кластеров (агломератов) гидрофильных частиц наноцеллюлозы в гидрофобной матрице ПММА при росте концентрации целлюлозы является термодинамическим процессом. Нано- и микрокристаллы целлюлозы имеют высокую поверхностную энергию благодаря обилию гидроксильных и карбоксильных групп, придающих материалу гидрофильность. ПММА имеет низкую поверхностную энергию и обладает гидрофобными свойствами. С точки зрения термодинамики образование большой площади границы раздела между этими двумя фазами системе энергетически невыгодно. Стремление минимизировать общую площадь контакта приводит к объединению отдельных гидрофильных частиц в кластеры с меньшей удельной поверхностью. При низком содержании частиц целлюлозы происходит их достаточно равномерное диспергирование в композите и разделение слоями ПММА. С ростом концентрации целлюлозы среднее расстояние между частицами уменьшается, и при перемешивании или за счет броуновского движения образование кластеров становится более вероятным, чему также способствует образование водородных связей. При достижении критической концентрации целлюлозы можно наблюдать так называемый порог перколяции, когда из подобных кластеров формируются непрерывные цепочки, образующие единую сеть, которая обеспечивает доступ и диффузию воды и растворенных в ней веществ с внешней поверхности в объем композита. Это также отражается и в изменении краевого угла смачиваемости поверхности.

В результате, как было показано ранее [29], костные цементы с целлюлозой демонстрируют более интенсивное и длительное выделение антибиотика. Общее количество высвобождающегося антибиотика на порядок превышает

показатели для коммерческих костных цементов без биополимеров в составе. Однако компромиссным при этом оставался вопрос об однородности состава и структуры образцов и их механических свойствах. Как правило, большинство наполнителей (антибиотики или рентген-контрастные добавки) снижают прочность цемента, из-за чего их содержание ограничивается уровнем не более 5% масс. Предложенный способ получения композитного материала путем предварительного синтеза ПММА на волокнах целлюлозы в случае КНЦ позволяет минимизировать изменения механической прочности по сравнению с контрольным образцом костного цемента Biomet Bone Cement R (см. табл. 3). Таким образом, возможно получить модифицированный костный цемент с аналогичными механическими свойствами, как у коммерческих образцов, но со значительно более развитыми функциональными свойствами, связанными с диффузией воды и антибиотика. Кроме того, можно ожидать повышение биосовместимости и остеокондуктивности композита за счет изменения структуры материала и смачиваемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенной работы исследован способ создания композитного материала на основе ПММА и биополимеров, позволяющий получать составы для акрилатных костных цементов с равномерным распределением наноцеллюлозы в объеме материала. Такой способ модификации костного цемента КНЦ позволил синтезировать образцы костного цемента с модифицированным составом, но сопоставимыми механическими свойствами по сравнению с классическими коммерческими составами. Получаемый при этом модифицированный костный цемент характеризуется значительно более развитыми функциональными свойствами, такими как увеличенная длительность и повышенная эффективность высвобождения антибиотика.

REFERENCES

1. Seesala V.S., Sheikh L., Basu B., Mukherjee S. Mechanical and bioactive properties of PMMA bone cement: a review. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2024;10(10):5939-5959. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.4c00779.

2. Merajikhah A., Soleimani M. Bone cement and occupational hazards for healthcare providers and patients: a narrative review. *Current Surgery Reports*. 2024;12(8):252-259. DOI: 10.1007/s40137-024-00408-w.

3. Stojkovic M., Milovanovic J., Vitkovic N., Trajanovic M., Grujovic N., Milivojevic V., et al. Reverse modeling and solid free-form fabrication of sternum implant. *Australian Physical & Engineering Sciences in Medicine*. 2010;33(3):243-250. DOI: 10.1007/s13246-010-0029-1.
4. Provenzano M.J., Murphy K.P.J., Riley L.H. Bone cements: review of their physicochemical and biochemical properties in percutaneous vertebroplasty. *American Journal of Neuroradiology*. 2004;25(7):1286-1290.
5. Kuehn K.-D., Ege W., Gopp U. Acrylic bone cements: composition and properties. *Orthopedic Clinics of North America*. 2005;36(1):17-28. DOI: 10.1016/j.ocl.2004.06.010.
6. Lewis G. Properties of acrylic bone cement: state of the art review. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1997;38(2):155-182. DOI: 10.1002/(sici)1097-4636(199722)38:2<155::aid-jbm10>3.0.co;2-c.
7. Magnan B., Bondi M., Maluta T., Samaila E., Schirru L., Dall'Oca C. Acrylic bone cement: current concept review. *Musculoskeletal Surgery*. 2013;97(2):93-100. DOI: 10.1007/s12306-013-0293-9.
8. Saleh K.J., El Othmani M.M., Tzeng T.H., Mihalko W.M., Chambers M.C., Grupp T.M. Acrylic bone cement in total joint arthroplasty: a review. *Journal of Orthopaedic Research*. 2016;34(5):737-744. DOI: 10.1002/jor.23184.
9. Balato G., Roscetto E., Vollaro A., Galasso O., Gasparini G., Ascione T., et al. Bacterial biofilm formation is variably inhibited by different formulations of antibiotic-loaded bone cement *in vitro*. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2019;27(6):1943-1952. DOI: 10.1007/s00167-018-5230-x.
10. Gao Z., Kan Y.-C., Xie Y.-H., Guo R., Li C., Xu Y., et al. A review on non-leaching antibacterial bone cement for orthopedic surgery: from past to current insights. *AIP Advances*. 2023;13(10):1-10. DOI: 10.20944/preprints202308.1315.v1.
11. Opalko M., Bösebeck H., Vogt S. Properties and clinical application safety of antibiotic-loaded bone cement in kyphoplasty. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2019;14(1):238. DOI: 10.1186/s13018-019-1200-3.
12. Chang Y.H., Tai C.L., Hsu H.Y., Hsieh P.H., Lee M.S., Ueng S.W.N. Liquid antibiotics in bone cement. *Bone & Joint Research*. 2014;3(8):246-251. DOI: 10.1302/2046-3758.38.2000305.
13. Van Mullem P.J., de Wijn J.R., Vaandrager J.M. Porous acrylic cement: evaluation of a novel implant material. *Annals of Plastic Surgery*. 1988;21(6):576-582. DOI: 10.1097/0000637-198812000-00015.
14. Schreurs B.W., Spierings P.T., Huiskes R., Slooff T.J. Effects of preparation techniques on the porosity of acrylic cements. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1988;59(4):403-409. DOI: 10.3109/17453678809149391.
15. Bao L., Li X., Qi Y., Wang Z., Li J. PEG/SBA-15-containing acrylic bone cement with enhanced drug release. *Chemical Engineering Science*. 2020;215:115379. DOI: 10.1016/j.ces.2019.115379.
16. Chao B., Jiao J., Yang L., Wang Y., Yu T., Liu H., et al. Comprehensive evaluation and advanced modification of polymethylmethacrylate cement in bone tumor treatment. *Journal of Materials Chemistry B*. 2023;11(39):9369-9385. DOI: 10.1039/d3tb01494k.
17. Rasyid H.N., van der Mei H.C., Frijlink H.W., Soegijoko S., van Horn J.R., Busscher H.J., et al. Concepts for increasing gentamicin release from handmade bone cement beads. *Acta Orthopaedica*. 2009;80(5):508-513. DOI: 10.3109/17453670903389782.
18. Kenny S.M., Buggy M. Bone cements and fillers: a review. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2003;14(11):923-938. DOI: 10.1023/a:1026394530192.
19. Lee S.J., Yoo J.J., Atala A. Biomaterials and tissue engineering. In: Kim B.W. (ed.). *Clinical Regenerative Medicine in Urology*. Singapore: Springer; 2017, p. 17-51. DOI: 10.1007/978-981-10-2723-9_2.
20. Harper E.J. Bioactive bone cements. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 1998;212(2):113-120. DOI: 10.1243/0954411981533881.
21. Robu A., Antoniac A., Ciocoiu R., Grosu E., Rau J.V., Fosca M., et al. Effect of the Antimicrobial Agents Peppermint Essential Oil and Silver Nanoparticles on Bone Cement Properties. *Biomimetics*. 2022;7(3):137. DOI: 10.3390/biomimetics7030137.
22. Verné E., Bruno M., Miola M., Maina G., Bianco C., Cochis A., et al. Composite bone cements loaded with a bioactive and ferrimagnetic glass-ceramic: leaching, bioactivity and cytocompatibility. *Materials Science and Engineering: C*. 2015;53:95-103. DOI: 10.1016/j.msec.2015.03.039.
23. Wei W., Abdullayev E., Hollister A., Mills D., Lvov Y.M. Clay nanotube/poly(methyl methacrylate) bone cement composites with sustained antibiotic release. *Macromolecular Materials and Engineering*. 2012;297(7):645-653. DOI: 10.1002/mame.201100309.
24. Zheng X., Wang Y., Liu J., Han J., Cui Z., Wu S., et al. Gelatin/gentamicin sulfate-modified PMMA bone cement with proper mechanical properties and high antibacterial ability. *Materials Research Express*. 2022;9(3):035405. DOI: 10.1088/2053-1591/ac5e1f.
25. Chen L., Tang Y., Zhao K., Zha X., Liu J., Bai H., et al. Fabrication of the antibiotic-releasing gelatin/PMMA bone cement. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019;183:110448. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110448.
26. Azuara G., García-García J., Ibarra B., Parra-Ruiz F.J., Asúnsolo A., Ortega M.A., et al. Experimental study of the application of a new bone cement loaded with broad spectrum antibiotics for the treatment of bone infection. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)*. 2019;63(2):95-103. DOI: 10.1016/j.recot.2018.10.002.
27. Wang Q., Dong J.-F., Fang X., Chen Y. Application and modification of bone cement in vertebroplasty: a literature review. *Joint Diseases and Related Surgery*. 2022;33(2):467-478. DOI: 10.52312/jdrs.2022.628.
28. Ghasemi F. Jahani A., Moradi A., Ebrahimzadeh M.H., Jirofti N. Different modification methods of poly methyl methacrylate (PMMA) bone cement for orthopedic surgery applications. *Archives of Bone and Joint Surgery*. 2023;11(8):485-492. DOI: 10.22038/ABJS.2023.71289.3330.
29. Cherednichenko K., Sayfutdinova A., Rimashevskiy D., Malik B., Panchenko A., Kopitsyna M., et al. Composite bone cements with enhanced drug elution. *Polymers*. 2023;15(18):3757. DOI: 10.3390/polym15183757.
30. Wang Z., Nogueira L.P., Haugen H.J., Van Der Geest I.C., de Almeida Rodrigues P.C., Janssen D., et al. Dual-functional porous and cisplatin-loaded polymethylmethacrylate cement for reconstruction of load-bearing bone defect kills bone tumor cells. *Bioactive Materials*. 2022;15:120-130. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.12.023.

31. Virto M.R., Frutos P., Torrado S., Frutos G. Gentamicin release from modified acrylic bone cements with

lactose and hydroxypropylmethylcellulose. *Biomaterials*. 2003;24(1):79-87. DOI: 10.1016/s0142-9612(02)00254-5.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Копицын Дмитрий Сергеевич,

к.т.н., ведущий научный сотрудник,
Российский государственный университет нефти
и газа (национальный исследовательский
университет) имени И. М. Губкина,
119991, г. Москва, пр. Ленинский, 65,
корп. 1, Российская Федерация,
✉ kopicin.d@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5791-4917>

Оболенский Владимир Николаевич,

к.м.н., доцент,
Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1,
Российская Федерация,
заведующий Центром гнойной хирургии,
Городская клиническая больница
имени В.П. Демикова Департамента
здравоохранения города Москвы,
115280, г. Москва, ул. Велозаводская, 1/1,
Российская Федерация,
gkb13@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1276-5484>

Доронина Оксана Александровна,

к.б.н., исполняющий обязанности
директора инжинирингового центра,
Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1,
Российская Федерация,
doronina-oa@rsmu.ru
<https://orcid.org/0009-0002-3001-0501>

Римашевский Денис Владимирович,

к.м.н., доцент,
Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы,
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6,
Российская Федерация,
rimashevskiy-dv@rudn.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5791-4917>

Оснач Станислав Александрович,

врач-травматолог,
Центр хирургии стопы,
Городская клиническая больница
имени С.С. Юдина Департамента
здравоохранения города Москвы,
115487, г. Москва, Коломенский проезд, 4,
Российская Федерация,
stas-osnach@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4943-3440>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmiry S. Kopicyn,

Cand. Sci. (Engineering), Senior Researcher,
National University of Oil and Gas
"Gubkin University",
65, Leninsky Ave., Moscow, 119991,
Russian Federation,
✉ kopicin.d@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5791-4917>

Vladimir N. Obolenskiy,

Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor,
N.I. Pirogov Russian National
Research Medical University,
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117513,
Russian Federation,
Head of Septic Surgery,
V.P. Demikhov City Clinical Hospital,
1/1, Velozavodskaya St., Moscow, 115280,
Russian Federation,
gkb13@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1276-5484>

Oksana A. Doronina,

Cand. Sci. (Biology), Acting Head
of the Engineering Center,
N.I. Pirogov Russian National
Research Medical University,
1, Ostrovityanova St., Moscow, 117513,
Russian Federation,
doronina-oa@rsmu.ru
<https://orcid.org/0009-0002-3001-0501>

Denis V. Rimashevskiy,

Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor,
RUDN University,
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198,
Russian Federation,
rimashevskiy-dv@rudn.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5791-4917>

Stanislav A. Osnach,

Traumatologist,
Center for Foot Surgery,
S.S. Yudin City Clinical Hospital,
4, Kolomenskiy Proezd, Moscow, 115487,
Russian Federation,
stas-osnach@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4943-3440>

Тоузаков Филипп Сергеевич,
инженер-исследователь,
Российский государственный университет нефти
и газа (национальный исследовательский
университет) имени И. М. Губкина,
119991, г. Москва, пр. Ленинский, 65,
корп. 1, Российская Федерация,
filipptouzakov@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0003-5184-5871>

Кичесов Михаил Сергеевич,
инженер-исследователь,
Российский государственный университет нефти
и газа (национальный исследовательский
университет) имени И. М. Губкина,
119991, г. Москва, пр. Ленинский, 65,
корп. 1, Российская Федерация,
mihail.kichesov@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0001-4933-6360>

Винокуров Владимир Арнольдович,
д.х.н., профессор, заведующий кафедрой,
Российский государственный университет нефти
и газа (национальный исследовательский
университет) имени И. М. Губкина,
119991, г. Москва, пр. Ленинский, 65,
корп. 1, Российская Федерация,
vladimir@vinokurov.me
<https://orcid.org/0000-0002-0570-6577>

Filipp S. Touzakov,
Research Engineer,
National University of Oil and Gas
“Gubkin University”,
65, Leninsky Ave., Moscow, 119991,
Russian Federation,
filipptouzakov@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0003-5184-5871>

Mihail S. Kichesov,
Research Engineer,
National University of Oil and Gas
“Gubkin University”
65, Leninsky Ave., Moscow, 119991,
Russian Federation,
mihail.kichesov@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0001-4933-6360>

Vladimir A. Vinokurov,
Dr. Sci. (Chemistry), Professor,
Head of the Department,
National University of Oil and Gas
“Gubkin University”,
65, Leninsky Ave., Moscow, 119991,
Russian Federation,
vladimir@vinokurov.me
<https://orcid.org/0000-0002-0570-6577>

Вклад авторов

Д.С. Копицын – разработка концепции,
проведение исследования,
написание черновика рукописи.
В.Н. Оболенский – редактирование рукописи.
О.А. Доронина – редактирование рукописи.
Д.В. Римашевский – редактирование рукописи.
С.А. Оснач – редактирование рукописи
Ф.С. Тоузаков – разработка методологии,
проведение исследования.
М.С. Кичесов – проведение исследования,
валидация результатов.
В.А. Винокуров – разработка концепции,
научное руководство.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.

*Все авторы прочитали и одобрили
окончательный вариант рукописи.*

Информация о статье

Поступила в редакцию 21.10.2025.
Одобрена после рецензирования 23.12.2025.
Принята к публикации 16.01.2026.

Contribution of the authors

Dmiry S. Kopitsyn – conceptualization,
investigation, writing – original draft.
Vladimir N. Obolenskiy – editing.
Oksana A. Doronina – editing.
Denis V. Rimashevskiy – editing.
Stanislav A. Osnach – editing.
Filipp S. Touzakov – methodology, investigation.
Mihail S. Kichesov – investigation, validation.
Vladimir A. Vinokurov – conceptualization,
supervision.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interests
regarding the publication of this article.

*The final manuscript has been read
and approved by all the co-authors.*

Information about the article

The article was submitted 21.10.2025.
Approved after reviewing 23.12.2025.
Accepted for publication 16.01.2026.