

Гений ортопедии. 2023;29(6):591-595.

Genij Ortopedii. 2023;29(6):591-595.



Научная статья

УДК 616.71-77-092.4: 541.64

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-6-591-595>**Изучение скорости деградации материала состава полилактид/гидроксиапатит в зависимости от кристалличности структуры полимера****М.В. Стогов¹✉, Е.А. Киреева¹, Г.Е. Дубиненко², С.И. Твердохлебов²**¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Максим Валерьевич Стогов, stogo_off@list.ru**Аннотация**

Введение. Изучение биологических характеристик биodeградируемых материалов на основе полилактида (PLLA) с включениями гидроксиапатита (НА) является важной задачей для определения показаний для их применения в клинической практике. **Цель.** Изучение кинетики высвобождения кальция и фосфата из PLLA в зависимости от кристалличности структуры полимера. **Материалы и методы.** В экспериментах *in vitro* исследовали 4 вида материалов. Материалы 1 и 3 на основе кристаллического (после отжига) PLLA содержали 25 % и 50 % массовой доли НА соответственно. Материалы 2 и 4 на основе преимущественно аморфного (без отжига) PLLA содержали 25 % и 50 % массовой доли НА соответственно. В каждой группе исследовали по 6 образцов. Образцы инкубировали в водной среде при температуре 37 °С в течение 52 недель. Скорость деградации PLLA оценивали по накоплению в гидролизате его мономера – лактата. Для оценки скорости гидролиза НА в гидролизате определяли концентрацию ионов кальция и ионов фосфата. Степень кристалличности полимерной матрицы оценивали методом дифференциальной сканирующей калориметрии. **Результаты.** Гидролиз PLLA и НА в образцах всех материалов происходил ступенчато. Вначале гидролизовался PLLA, затем НА. На момент полного гидролиза PLLA количество гидролизующегося НА составляло не более 15 %. Высвобождение ионов кальция из тестируемых материалов начиналось с шестой недели инкубации для всех образцов, фосфат-ионов – с третьей недели. Суммарное количество высвобожденных ионов кальция и фосфат-ионов снижалось в ряду: материал 3 > материал 4 > материал 1 > материал 2. Ионы кальция в гидролизатах всех образцов обнаруживались до 42 недели инкубации, фосфат-ионы – до 52-й недели. **Обсуждение.** Исследование показало, что степень кристалличности PLLA влияла на кинетику высвобождения НА из образцов исследуемых материалов. С повышением кристалличности растет скорость гидролиза НА. Такое наблюдение можно объяснить тем, что полимер в кристаллической фазе подвергался гидролизу быстрее, чем в аморфной. **Заключение.** Повышение кристалличности PLLA за счет его отжига повышает скорость гидролиза НА, включенного в PLLA-матрицу. Изменение содержания НА и степени кристалличности PLLA позволяет регулировать биологические характеристики материалов состава PLLA/НА.

Ключевые слова: имплантат, полилактид (PLLA), гидроксиапатит (НА), кристалличность, гидролитическая деградация

Для цитирования: Стогов М.В., Киреева Е.А., Дубиненко Г.Е., Твердохлебов С.И. Изучение скорости деградации материала состава полилактид/гидроксиапатит в зависимости от кристалличности структуры полимера. *Гений ортопедии*. 2023;29(6):591-595. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-591-595. EDN: PCWONO.

Original article**The influence of polylactide/hydroxyapatite composite material crystallinity on the polymer structure degradation rate****M.V. Stogov¹✉, E.A. Kireeva¹, G.E. Dubinenko², S.I. Tverdokhlebov²**¹ Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation**Corresponding author:** Maksim V. Stogov, stogo_off@list.ru**Abstract**

Introduction Assessment of biological characteristics of polylactide/hydroxyapatite (PLLA/HA) biodegradable materials is required to specify indications for the use of PLLA/HA composite implants in clinical practice. **The present study** was aimed to measure the kinetics of calcium and phosphate release from PLLA and its dependence on polymer structure crystallinity. **Material and methods** Four types of biodegradable materials were studied *in vitro*. Samples of type 1 and type 3 made of crystalline PLLA after annealing contained 25 % and 50 % of HA mass fraction, respectively. Samples of type 2 and type 4 made of amorphous PLLA (without annealing) contained 25 % and 50 % of HA mass fraction, respectively. In every group, 6 samples were tested. The samples were incubated in an aqueous medium at 37 °C for 52 weeks. The rate of PLLA degradation was assessed by the accumulation of lactate monomer in the hydrolysate. The concentrations of calcium ions and phosphate ions were determined for assessment the HA hydrolysis rate. The degree of crystallinity of the polymer matrix was evaluated by scanning calorimetry. **Results** The hydrolysis of PLLA and HA in the samples was not simultaneous. The PLLA was hydrolyzed first followed by HA hydrolysis. By the moment of complete hydrolysis of PLLA, there was only 15 % of hydrolyzed HA. The release of calcium ions occurred from the sixth week of incubation for all tested samples, that of phosphate ions from the third week. The total amount of the released calcium ions and phosphate ions decreased in the line: material 3 > material 4 > material 1 > material 2. Calcium ions in the hydrolysates were detected up to 42 weeks of incubation, phosphate ions up to the 52nd week. **Conclusion** Higher crystallinity of PLLA achieved by annealing results in increased rate of hydrolysis of HA from PLLA matrix. Biological activity of PLLA/HA implants can be determined by degree of polymer crystallinity and saturation with HA.

Keywords: biodegradable implant, polylactide (PLLA), hydroxyapatite (HA), crystallinity, hydrolytic degradation

For citation: Stogov M.V., Kireeva E.A., Dubinenko G.E., Tverdokhlebov S.I. The influence of polylactide/hydroxyapatite composite material crystallinity on the polymer structure degradation rate. *Genij Ortopedii*. 2023;29(6):591-595. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-6-591-595

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время медицинские изделия из полимерных биodeградируемых материалов на основе полилактида (PLLA) с включениями гидроксиапатита (НА) являются перспективными для клинической практики [1-4]. Наличие в объеме полимера гидроксиапатита обеспечивает повышение остеоиндуктив-

ных и остеогенных характеристик изделий на основе PLLA [5]. При этом отмечено, что при увеличении доли НА в PLLA повышаются остеоиндуктивные свойства материала за счет большей элиминации из его состава кальция и фосфата [6]. Однако увеличение содержания НА в полимере может приводить к снижению биоме-

ханических характеристик материала. Поэтому к настоящему времени наряду с повышением остеогенных свойств материалов на основе PLLA важной требуемой характеристикой является их пористость и механическая прочность [7, 8]. В этом направлении в ряде исследований показано, что для обеспечения механической прочности и устойчивости PLLA к гидролизу может стать повышение степени его структурированности (кристалличности) [9-11]. Это, по мнению ряда авторов, может обеспечить еще больший потенциал

применения структурированного PLLA как в области конструкционных, так и в области биоинженерных материалов, таких как искусственные кости и тканевые каркасы [12]. В этом плане определение взаимосвязи скорости гидролиза материалов состава PLLA/HA в зависимости от кристалличности полимера и содержания в нем HA является актуальной задачей.

Цель – изучение кинетики высвобождения кальция и фосфата из PLLA в зависимости от кристалличности структуры полимера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы изделий изготавливали методом экструзии из композита на основе PLLA с наполнением HA 25 % и 50 % массовых долей (мас. %). Для повышения кристалличности PLLA часть образцов подвергали отжигу при температуре 110 °C. Образцы имели форму цилиндра длиной 1 см и диаметром 2 мм.

Исследовали 4 вида материалов. Материалы 1 и 3 на основе кристаллического (после отжига) PLLA (PLLAc) содержали 25 % и 50 % массовых долей HA соответственно. Материалы 2 и 4 на основе аморфного (без отжига) PLLA (PLLAA) содержали 25 % и 50 % массовых долей HA соответственно. В каждой группе исследовали по 6 образцов.

Результаты исследования термических характеристик исследуемых материалов методом дифференциальной сканирующей калориметрии подтвердили увеличение кристалличности полимерной PLLA матрицы после отжига (табл. 1). Исследование проводили на приборе NETZSCH DSC 204 F1 Phoenix (NETZSCH, Германия).

Таблица 1

Значения степени кристалличности исследуемых материалов до и после отжига

Материал	Степень кристалличности, %
Материал 1 – PLLAc/HA25 %	46,1 ± 3,0
Материал 2 – PLLAA/HA25 %	34,3 ± 2,7
Материал 3 – PLLAc/HA50 %	17,6 ± 3,2
Материал 4 – PLLAA/HA50 %	12,4 ± 1,8

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали, что скорость гидролиза PLLA, находящегося в кристаллической фазе, с содержанием HA 25 мас. % (материал 1) была максимальна в течение первых двух недель инкубации, для образца PLLAc/HA 50 % (материал 3) – только на первой неделе

инкубации (табл. 2). Гидролиз образцов PLLA, находящихся преимущественно в аморфном состоянии, с содержанием HA 25 мас. % (материал 2) был наиболее интенсивен в течение первых четырех недель инкубации, образца PLLAA/HA 50 % (материал 4) – в первые три недели.

Таблица 2

Скорость гидролиза PLLA на сроках инкубации тестируемых материалов (% от всего лактата, образованного в результате гидролиза)

Неделя инкубации	Материал 1 PLLAc/HA25 %	Материал 2 PLLAA/HA25 %	Материал 3 PLLAc/HA50 %	Материал 4 PLLAA/HA50 %
1	47,9 ± 5,5	47,4 ± 6,0	90,2 ± 8,2	67,0 ± 4,7
2	20,9 ± 3,2	15,0 ± 3,3	3,3 ± 1,1	10,8 ± 3,6
3	7,5 ± 1,1	19,7 ± 4,9	3,0 ± 0,7	16,2 ± 2,0
4	9,5 ± 2,0	10,9 ± 3,0	3,5 ± 1,8	3,4 ± 0,9
5	7,2 ± 1,4	7,9 ± 2,0	0	1,3 ± 0,5
6	4,2 ± 0,9	4,7 ± 1,8	0	1,2 ± 0,3
7	2,7 ± 0,8	3,9 ± 0,6	0	0
8	0	2,2 ± 0,7	0	0
10	0	5,9 ± 1,0	0	0
11	0	0	0	0
Длительность гидролиза, недели	7	10	4	6

Примечание: жирным шрифтом выделены значения >10 %.

Динамика высвобождения ионов кальция и ионов фосфата из тестируемых образцов приведена на рисунке 1. Обнаружено, что значительное высвобождение ионов кальция из тестируемых материалов началось с шестой недели инкубации для всех образцов, фосфат-ионов – с третьей недели. При этом суммарное количество высвобожденных ионов кальция и фосфат-ионов снижалось в ряду: материал 3 > материал 4 > материал 1 > материал 2. Ионы кальция в гидролизатах образцов всех материалов обнаруживались до 42 недели инкубации, фосфат-ионы – до 52-й недели.

Суммарное количество высвобожденного кальция и фосфата из исследуемых материалов представлено

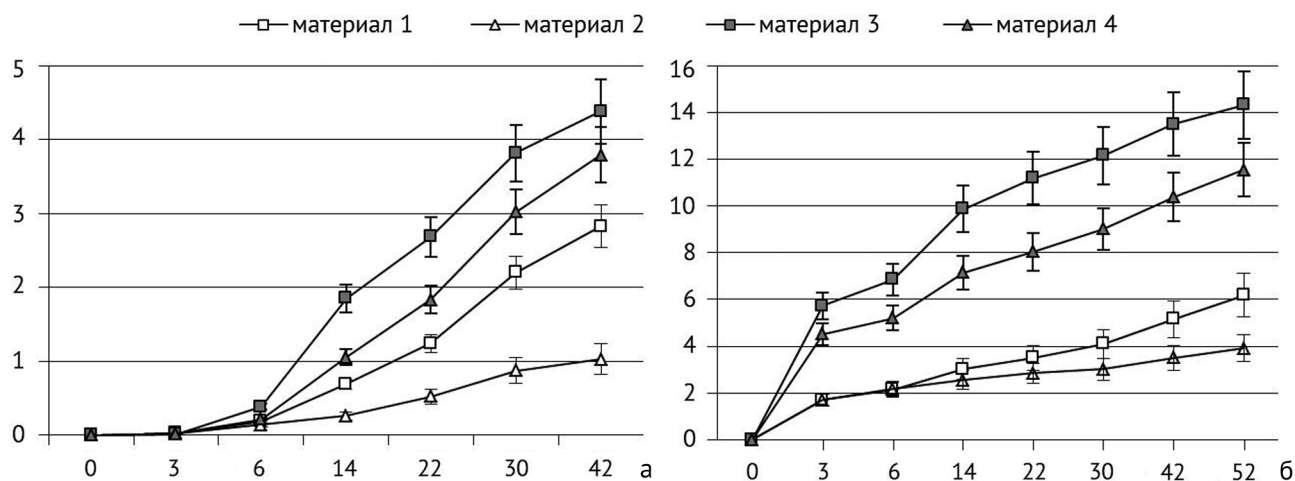


Рис. 1. График накопления: а – высвобождавшихся ионов кальция из образцов за время инкубации; б – высвобождавшихся ионов неорганического фосфата из образцов за время инкубации. По оси ОХ – недели инкубации, по оси ОУ – количество ионов (мкмоль/см²)

Суммарное количество высвобожденного кальция и фосфата из исследуемых материалов

Ион	Материал 1	Материал 2	Материал 3	Материал 4
Ca, мкмоль/см ²	2,83 ± 0,34 ^{2,3,4}	1,03 ± 0,21 ^{1,3,4}	4,38 ± 0,82 ^{1,2}	3,79 ± 0,46 ^{1,2}
P, мкмоль/см ²	6,18 ± 0,68 ^{2,3,4}	3,92 ± 0,23 ^{1,3,4}	14,31 ± 0,49 ^{1,2,4}	11,55 ± 1,06 ^{1,2,3}

Примечание: верхний индекс – материал, относительно которого отмечались значимые отличия при $p < 0,05$.

Таблица 3

Процент высвобожденного кальция и фосфата из исследуемых материалов за период полного распада PLLA

Ион	Материал 1	Материал 2	Материал 3	Материал 4
Ca, %	11,03 ± 1,52 ^{3,4}	15,12 ± 1,81 ^{3,4}	5,46 ± 0,62 ^{1,2}	5,75 ± 0,69 ^{1,2}
P, %	40,9 ± 2,8 ²	61,1 ± 4,1 ^{1,3,4}	41,6 ± 3,0 ²	48,2 ± 2,5 ²

Примечание: верхний индекс – материал, относительно которого отмечались значимые отличия при $p < 0,05$.

Таблица 4

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что степень кристалличности PLLA влияла на кинетику высвобождения HA из образцов исследуемых материалов. В частности, обнаружено, что с повышением кристалличности росла скорость гидролиза HA. Такое наблюдение можно объяснить тем, что, как показывают наши данные, полимер в кристаллической фазе подвергался гидролизу быстрее, чем в аморфной. Это и способствовало более полному гидролизу HA.

Еще одной особенностью изученной нами кинетики является то, что гидролиз PLLA и HA происходил ступенчато. Вначале гидролизовался полимер, затем HA. На это указывает то, что на момент полного гидролиза PLLA количество гидролизующегося HA состав-

ляло не более 15 %. Очевидно, что количество выделенных ионов было больше в образцах с большим содержанием HA (образцы № 3 и № 4) ($p < 0,05$). При этом доступность данных ионов из материалов, в которых полимер был в кристаллической фазе, была выше относительно образцов, в которых PLLA находилась в преимущественно аморфной фазе (пары №№ 1-2 и №№ 3-4).

Результаты сопоставления кинетики гидролиза PLLA и HA из тестируемых материалов представлены в таблице 4. Показано, что за период распада PLLA (длительность гидролиза указана в таблице 1) высвобождалось не более 15 % от всего высвобожденного кальция и от 40,9 до 61,1 % фосфата.

В целом же по результатам выполненного исследования можно говорить, что насыщение кристаллического PLLA гидроксиапатитом может являться оптимальным вариантом для создания материалов для проектирования медицинских изделий для ортопедии. При этом вопрос наиболее приемлемого содержания HA в PLLA остается открытым. С одной стороны, показана био-

логическая эффективность материалов, содержащих как небольшое количество НА (до 10 мас. %), так и значительную его долю (до 80 мас. % НА) [13, 14]. С другой стороны, остеогенная активность материалов на основе PLLA повышается с увеличением содержания НА в составе полимера [6].

Наше исследование, как и исследование Zhang et al. [15], показывает, что структурированность (кристалличность) полимера наряду с содержанием НА определяет уровень деградируемости НА и, следовательно, биологические характеристики материала состава PLLA/НА. Поэтому показатель кристалличности PLLA и его насыщенность НА являются основными характеристиками материала PLLA/НА, определяющими его эффективность и показания к применению.

По результатам выполненного анализа говорить об исключительном превосходстве какого-либо из изученных нами материалов не корректно. Мы полагаем, что все изученные материалы и изделия на их основе могут быть использованы в клинической практике. Всё зависит от выбора показаний для их применения. На это указывает и клинический опыт применения изделий из материала PLLA/НА, который отмечает, что выбор биodeградируемого изделия должен осуществляться с учетом характера деградации его полимера [16].

В данном плане мы полагаем, что показаниями к применению изделий из PLLA, насыщенных НА более

чем на 50 мас. %, могут стать случаи замещения крупных дефектов, когда НА в составе полимера фактически становится резервом кальция для локального образования костной ткани [17]. Кроме того, дополнительным плюсом таких изделий может стать то, что на поверхности материалов PLLA с высокой насыщенностью НА значительно снижена способность *S. aureus* и *P. aeruginosa* образовывать биопленки [18], а сам материал обладает при таком содержании НА оптимальной прочностью на сжатие.

Менее насыщенные НА материалы (< 25 мас. %), возможно, найдут своё применение для лечения небольших дефектов [19].

Очевидно, что варьирование содержания НА и степени кристалличности PLLA позволит оптимизировать и варианты применения материалов состава PLLA/НА для создания имплантатов индивидуального применения [14, 20, 21]. Перспективность такому материалу придает и то, что он совместим с другими полимерами, используемыми в ортопедии, а также может быть использован как матрица для клеточных элементов [22, 23] и лекарственных препаратов.

Отдельно нужно отметить возможные риски клинического использования материалов с высокой степенью насыщенности НА. Большая скорость деградации PLLA и НА повышает риск раннего нежелательного снижения механических свойств имплантированных изделий и риск избыточной оссификации тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что повышение кристалличности PLLA за счет его отжига повышает скорость гидролиза НА, включенного в PLLA матрикс. Изменения содержания НА и степени кристалличности PLLA позволяет регули-

ровать биологические характеристики (механическая устойчивость, высвобождение кальция, остеогенные свойства) материалов состава PLLA/НА. Это также расширяет показания к возможному их клиническому применению.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова на осуществление научных исследований и разработок на период 2021–2023 годов, тематика «Биоактивный остеосинтез поврежденных длинных трубчатых костей»; поддержана в рамках программы развития НИ ТПУ (Project No. Priority-2030-NIP/IZ-011-0000-2022).

Этическая экспертиза. Не требуется.

Информированное согласие. Не требуется.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Alizadeh-Osgouei M, Li Y, Wen C. A comprehensive review of biodegradable synthetic polymer-ceramic composites and their manufacture for biomedical applications. *Bioact Mater.* 2018;4(1):22–36. doi: 10.1016/j.bioactmat.2018.11.003
2. Bharadwaz A, Jayasuriya AC. Recent trends in the application of widely used natural and synthetic polymer nanocomposites in bone tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;110:110698. doi: 10.1016/j.msec.2020.110698
3. Fairag R, Li L, Ramirez-Garcia Luna JL, et al. A Composite Lactide-Mineral 3D-Printed Scaffold for Bone Repair and Regeneration. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:654518. doi: 10.3389/fcell.2021.654518
4. Popkov AV, Popkov DA, Kononovich NA, et al. Biological activity of the implant for internal fixation. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018;12(12):2248–2255. doi: 10.1002/term.2756
5. Tayton E, Purcell M, Aarvold A, et al. A comparison of polymer and polymer-hydroxyapatite composite tissue engineered scaffolds for use in bone regeneration. An in vitro and in vivo study. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(8):2613–24. doi: 10.1002/jbm.a.34926
6. Woźna AE, Junka A, Hoppe VW. Influence of the different composites (PLA/PLLA/HA/β-TCP) contents manufactured with the use of additive laser technology on the biocompatibility. *Acta Bioeng Biomech.* 2021;23(2):169–180.
7. Murugan S, Parcha SR. Fabrication techniques involved in developing the composite scaffolds PCL/HA nanoparticles for bone tissue engineering applications. *J Mater Sci Mater Med.* 2021;32(8):93. doi: 10.1007/s10856-021-06564-0
8. Ngo HX, Bai Y, Sha J, et al. A Narrative Review of u-HA/PLLA, a Bioactive Resorbable Reconstruction Material: Applications in Oral and Maxillofacial Surgery. *Materials (Basel).* 2021;15(1):150. doi: 10.3390/ma15010150
9. Purnama P, Samsuri M, Iswaldi I. Properties Enhancement of High Molecular Weight Polylactide Using Stereocomplex Polylactide as a Nucleating Agent. *Polymers (Basel).* 2021;13(11):1725. doi: 10.3390/polym13111725
10. Samsuri M, Iswaldi I, Purnama P. The Effect of Stereocomplex Polylactide Particles on the Stereocomplexation of High Molecular Weight Polylactide Blends. *Polymers (Basel).* 2021;13(12):2018. doi: 10.3390/polym13122018
11. Zhao X, Liu J, Li J, et al. Strategies and techniques for improving heat resistance and mechanical performances of poly(lactic acid) (PLA) biodegradable materials. *Int J Biol Macromol.* 2022;218:115–134. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.07.091
12. He Y, Xu WH, Zhang H, Qu JP. Constructing Bone-Mimicking High-Performance Structured Poly(lactic acid) by an Elongational Flow Field and Facile Annealing Process. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2020;12(11):13411–13420. doi: 10.1021/acsami.0c01528

13. Bernardo MP, da Silva BCR, Hamouda AEI, et al. PLA/Hydroxyapatite scaffolds exhibit in vitro immunological inertness and promote robust osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells without osteogenic stimuli. *Sci Rep.* 2022;12(1):2333. doi: 10.1038/s41598-022-05207-w
14. Pandele AM, Constantinescu A, Radu IC, et al. Synthesis and Characterization of PLA-Micro-structured Hydroxyapatite Composite Films. *Materials* (Basel). 2020;13(2):274. doi: 10.3390/ma13020274
15. Zhang Y, Wang J, Ma Y, et al. Preparation of poly(lactic acid)/sintered hydroxyapatite composite biomaterial by supercritical CO₂. *Biomed Mater Eng.* 2018;29(1):67-79. doi: 10.3233/BME-171713
16. Kim YM, Lee JH. Clinical courses and degradation patterns of absorbable plates in facial bone fracture patients. *Arch Craniofac Surg.* 2019;20(5):297-303. doi: 10.7181/acfs.2019.00409
17. Retegi-Carrión S, Ferrandez-Montero A, Eguiluz A, et al. The Effect of Ca²⁺ and Mg²⁺ Ions Loaded at Degradable PLA Membranes on the Proliferation and Osteoinduction of MSCs. *Polymers* (Basel). 2022;14(12):2422. doi: 10.3390/polym14122422
18. Woźna AE, Junka AF, Szymczyk PE. The influence of different composite mixtures (PLA/HA) manufactured with additive laser technology on the ability of *S. aureus* and *P. aeruginosa* to form biofilms. *Acta Bioeng Biomech.* 2018;20(4):101-106.
19. Zimina A, Senatov F, Choudhary R, et al. Biocompatibility and Physico-Chemical Properties of Highly Porous PLA/HA Scaffolds for Bone Reconstruction. *Polymers* (Basel). 2020;12(12):2938. doi: 10.3390/polym12122938
20. Sakamoto A, Okamoto T, Matsuda S. Unsintered Hydroxyapatite and Poly-L-Lactide Composite Screws/Plates for Stabilizing β -Tricalcium Phosphate Bone Implants. *Clin Orthop Surg.* 2018;10(2):253-259. doi: 10.4055/cios.2018.10.2.253
21. Wu D, Spanou A, Diez-Escudero A, Persson C. 3D-printed PLA/HA composite structures as synthetic trabecular bone: A feasibility study using fused deposition modeling. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020;103:103608. doi: 10.1016/j.jmbbm.2019.103608
22. Liu Z, Chu W, Zhang L, et al. The effect of enhanced bone marrow in conjunction with 3D-printed PLA-HA in the repair of critical-sized bone defects in a rabbit model. *Ann Transl Med.* 2021;9(14):1134. doi: 10.21037/atm-20-8198
23. Oryan A, Hassanajili S, Sahvieh S, Azarpira N. Effectiveness of mesenchymal stem cell-seeded onto the 3D polylactic acid/polycaprolactone/hydroxyapatite scaffold on the radius bone defect in rat. *Life Sci.* 2020;257:118038. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118038

Статья поступила в редакцию 15.09.2023; одобрена после рецензирования 25.09.2023; принята к публикации 01.10.2023.

The article was submitted 15.09.2023; approved after reviewing 25.09.2023; accepted for publication 01.10.2023.

Информация об авторах:

1. Максим Валерьевич Стогов – доктор биологических наук, доцент, руководитель отдела, stogo_off@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8516-8571>;
2. Елена Анатольевна Киреева – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ea_tkachuk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1006-5217>;
3. Глеб Евгеньевич Дубиненко – младший научный сотрудник, dubinenko.gleb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9466-469X>;
4. Сергей Иванович Твердохлебов – кандидат физико-математических наук, доцент, tverd@tpu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>.

Information about the authors:

1. Maksim V. Stogov – Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Department, stogo_off@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8516-8571>;
2. Elena A. Kireeva – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, ea_tkachuk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1006-5217>;
3. Gleb E. Dubinenko – junior researcher, dubinenko.gleb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9466-469X>;
4. Sergey I. Tverdokhlebov – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, tverd@tpu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2242-6358>.

Вклад авторов:

Стогов М.В. – формулировка или эволюция всеобъемлющих целей и задач исследования; разработка и проектирование методологии; создание моделей; подготовка и написание первоначального проекта (черновика) работы.

Киреева Е.А. – применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа или синтеза данных исследования; проведение процесса исследования.

Дубиненко Г.Е. – разработка или проектирование методологии; применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа или синтеза данных исследования; проведение процесса исследования; внесение корректировки в первоначальный вариант, подготовка работы к публикации.

Твердохлебов С.И. – разработка или проектирование методологии; внесение корректировки в первоначальный вариант, подготовка работы к публикации.

Contribution of the authors:

Stogov M.V. – formulation or evolution of the overarching goals and objectives of the study; development and design of methodology; creation of models; preparation and writing of the initial draft (draft) of the work.

Kireeva E.A. – application of statistical, mathematical, computational or other formal methods for analysis or synthesis of research data; carrying out the research process.

Dubinenko G.E. – development or design of methodology; application of statistical, mathematical, computational or other formal methods to analyze or synthesize research data; conducting the research process; making adjustments to the original version, preparing the work for publication.

Tverdokhlebov S.I. – development or design of methodology; making adjustments to the original version, preparing the work for publication.