



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр Российской Федерации
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
(ГНЦ ИБХ РАН)

ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, к. 1, вн. тер. г. муниципальный округ Коньково, г. Москва, 117437,
(индекс для корреспонденции 117997). телефон: (495) 335-01-00 (канц.), E-mail: office@ibch.ru, www.ibch.ru
ОКПО 02699487 ОГРН 1037739009110 ИНН/КПП 7728045419/772801001

07 ОКТ 2026

Ч. 10-48-993



«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора ГНЦ ИБХ РАН

профессор, д.ф.-м.н.

Ефремов Р.Г.

» 07.10.2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ГНЦ ИБХ РАН) на диссертационную работу Макринского Кирилла Игоревича на тему «**Электрохимические способы нанесения и *in vivo* контроля биоактивных покрытий на медицинских изделиях**», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.6. Электрохимия (физико-математические науки).

Актуальность темы диссертации

Имплантируемые медицинские изделия, прежде всего ортопедические и стоматологические, относятся к наиболее востребованной продукции биомедицинской отрасли. Успех имплантации во многом определяется свойствами поверхности изделия, поскольку именно она вступает в контакт с белками и клетками окружающих тканей. Поверхность широко применяемых титановых сплавов биологически инертна, и для ускорения ее интеграции с костной тканью используют покрытия, которые одновременно могут служить носителями белковых факторов роста.

Одним из удобных способов получения таких покрытий является катодное электроосаждение хитозана. Процесс протекает в водной среде при комнатной температуре и управляется локальным изменением pH у поверхности электрода, что позволяет вводить в покрытие неорганические частицы и белки без их термической деградации. Вместе с тем выбор условий осаждения затруднен тем, что параметры процесса в многочисленных публикациях разнородны и нередко противоречивы. Применение больших языковых моделей для систематизации таких данных открывает новые возможности, однако требует отдельной оценки достоверности извлекаемой информации.

Другой важной задачей является контроль состояния покрытия после имплантации, особенно в случае биорезорбируемых магниевых сплавов, скорость деградации которых должна соответствовать темпам восстановления ткани. Для магния поляризационные измерения затруднены эффектом отрицательной разности и сами влияют на ход коррозии, а методы визуализации и морфологического анализа дают лишь отдельные срезы процесса во времени. Регистрация спонтанных флуктуаций тока между электродами не требует внешнего воздействия на систему, что делает ее перспективной для длительного наблюдения. Поэтому диссертационная работа Макринского Кирилла Игоревича, посвященная электрохимическим подходам к нанесению биоактивных покрытий и к пассивному мониторингу их состояния *in vivo*, представляется актуальной.

Структура и содержание диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Работа изложена на 105 страницах текста, включает 23 рисунка и 1 таблицу. Список цитируемой литературы содержит 87 источников.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, описаны научная новизна и научно-практическая значимость работы, обозначены степень достоверности и апробация полученных результатов, указаны положения, выносимые на защиту, публикации по теме диссертации, а также личный вклад автора.

Основным направлением исследований автора является применение электрохимических методов как для получения биоактивных покрытий, так и для наблюдения за их поведением в организме. Для этого сформулирована **цель работы**, заключающаяся в разработке электрохимических методов нанесения биоактивных покрытий на медицинские изделия и методов *in vivo* контроля их состояния с применением вычислительных подходов для оптимизации параметров. По результатам

представленной диссертационной работы можно отметить, что цель, а также задачи, сформулированные для ее достижения, выполнены в полном объеме.

В первой главе приведен обзор литературы по теме исследования. Рассмотрены основные классы металлических медицинских изделий и требования к их поверхности, механизмы катодного электроосаждения хитозана и композитов хитозана с гидроксиапатитом, особенности коррозии магниевых сплавов в физиологических средах. Описаны подходы к анализу электрохимического шума и обоснованы преимущества спектроскопии шумов на основе дискретного преобразования Чебышева для коротких нестационарных записей. Проанализированы подходы к извлечению структурированных данных из научной литературы с помощью больших языковых моделей.

Вторая глава содержит описание материалов и методов, использованных в работе. Изложены алгоритм извлечения параметров электроосаждения из научных публикаций с двухуровневой проверкой качества, методика электроосаждения композитного покрытия на сплаве Ti6Al4V и его биологических испытаний *in vitro*, методики регистрации и обработки токовых шумов и биокоррозионных испытаний алюминиевого сплава в бактериальной среде. Описаны расчетная модель измерительной схемы *in vivo* и методика эксперимента на мышинной модели.

В третьей главе приведены результаты выбора параметров и нанесения биоактивного покрытия. На основе базы научных публикаций показано, что при близких значениях F1-меры фактологическая точность извлечения данных у разных языковых моделей существенно различается, и установлено, что титановые подложки образуют статистически обособленную группу по условиям осаждения. На основе анализа экстрагированных данных выбран режим гальваностатического осаждения, обеспечивающий формирование однородного композитного покрытия на лазерно-текстурированной поверхности Ti6Al4V, и исследована его биологическая активность *in vitro*.

В четвертой главе описано последовательное испытание пассивного шумового мониторинга в трех системах возрастающей сложности. Показана возможность ускоренной оценки биокоррозии алюминиевого сплава с защитным покрытием в бактериальной среде, с помощью вычислительной модели определены условия обнаружения дефектов покрытия на фоне биоэлектрических помех и проведен эксперимент *in vivo* с подкожной имплантацией электродов из магниевых сплавов AZ91. Обсуждение результатов изложено последовательно и логично. **Основные результаты диссертации изложены в виде следующих выводов:**

1. Разработан программный конвейер извлечения параметров электроосаждения хитозана из научных публикаций с использованием больших языковых моделей, и на его основе сформирована база экспериментальных данных. Для титановых подложек определен характерный диапазон плотностей тока 0,5-2 мА/см² при pH 4-5.
2. На лазерно-обработанном сплаве Ti6Al4V получено композитное покрытие на основе хитозана и гидроксиапатита. Однородное покрытие формируется при плотности тока 1 мА/см², а лазерный микрорельеф вдвое увеличивает эффективную площадь поверхности и механически защищает покрытие. Адгезия мезенхимальных стромальных клеток на покрытии более чем в 10 раз выше, чем на гладком титане, и сопровождается ростом маркеров остеогенной и ангиогенной дифференцировки.
3. Разработан ускоренный метод биокоррозионных испытаний алюминиевых сплавов в бактериальной среде, основанный на регистрации флуктуаций тока, который позволяет уменьшить площадь образца до 25 мм² и сократить длительность испытаний до 3 суток.
4. Расчеты по разработанной модели измерительной схемы показали, что на фоне кардиальных и миографических помех при сопротивлении покрытия выше 1000 Ом·см² статистически обнаружимы дефекты площадью от 2%.
5. В эксперименте на мышинной модели установлено, что парциальная дисперсия шумового спектра непокрытых электродов из сплава AZ91 в течение четырех суток снижается, а покрытых хитозаном возрастает, что связано соответственно с пассивацией металла продуктами коррозии и с деградацией покрытия.

Научная новизна диссертации

1. Впервые большие языковые модели использованы для формирования базы данных по условиям электроосаждения хитозана. Показано, что стандартные метрики качества извлечения не выявляют ошибок в установлении связей между параметрами и экспериментальными группами, и для их контроля предложена двухуровневая проверка с использованием модели-судьи.
2. Впервые спектроскопия электрохимических шумов на основе дискретного преобразования Чебышева применена для наблюдения за биodeградацией покрытий на магниевых имплантатах в живом организме. Показано, что пассивная регистрация токовых флуктуаций позволяет судить о смене

пассивации металла деградацией покрытия, не внося искажений, характерных для поляризационных методов.

3. Впервые предложена расчетная модель измерений тока между идентичными электродами *in vivo*, объединяющая анатомический фантом животного, источники биоэлектрических помех и двухзонное импедансное описание покрытия, что позволяет выбирать площадь электродов и режим регистрации до начала экспериментов на животных.
4. Впервые проведена последовательная проверка шумового мониторинга от ускоренных испытаний в бактериальной среде до подкожной имплантации, показавшая, что интегральные характеристики интенсивности шума остаются информативными при переходе к более сложной биологической среде.

Надежность и достоверность полученных данных и выводов

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечивается использованием современного электрохимического оборудования, сочетанием электрохимических, микроскопических и клеточных методов исследования и статистической обработкой экспериментальных данных. Воспроизводимость вычислительной части обеспечена фиксированными начальными значениями генератора случайных чисел. Полученные результаты согласуются с данными, имеющимися в литературных источниках, а сформулированные выводы основаны на полученном фактическом материале. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 6 печатных работах, в том числе в 4 публикациях в рецензируемых научных журналах, индексируемых базами Scopus, Web of Science и RSCI, получено 2 патента РФ на изобретения. Результаты работы также были представлены на пяти всероссийских и международных конференциях.

Научно-практическая значимость диссертации

Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что на их основе могут быть разработаны новые протоколы доклинической оценки имплантируемых изделий. Пассивная регистрация токовых шумов дает возможность получать кинетику деградации покрытия на протяжении всего срока наблюдения без выведения животных на промежуточных сроках, а расчетная оценка чувствительности измерений позволяет заранее определить необходимое число записей.

Электроосажденная хитозановая матрица, в которой адсорбированный фактор роста проявляет биологическую активность, может служить основой для покрытий с

другими белковыми факторами, что представляет интерес для разработки имплантатов с заданным биологическим действием. Ускоренный метод биокоррозионных испытаний, защищенный патентом РФ, пригоден для экспресс-скрининга защитных покрытий.

Примененный в работе подход к систематизации литературных данных с помощью больших языковых моделей и проверкой достоверности извлеченной информации может быть распространен на другие области химии и биоматериаловедения, где требуется формирование баз данных по разнородным экспериментальным публикациям.

Полученные результаты можно рекомендовать к использованию в образовательных и исследовательских целях в НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова, Московском физико-техническом институте, ООО «Конмет», МГМУ им. И.М. Сеченова и в ряде других организаций науки и высшего образования.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа Макринского К.И. на тему «Электрохимические способы нанесения и *in vivo* контроля биоактивных покрытий на медицинских изделиях» соответствует паспорту научной специальности 1.4.6. Электрохимия по следующим пунктам направлений исследований:

Пункт 9. «Фундаментальные и прикладные аспекты процессов, составляющих основу электрохимических производств. Экспериментальные исследования и моделирование электрохромных систем, электрохимических сенсоров, электролизеров, преобразователей тока и др. устройств и реакторов...».

Пункт 11. «Редокс-процессы с участием компонентов биологических систем; электрохимия биомембран и их моделей; электрохимические биосенсоры; приложения электрохимических методов в биологии и медицине».

Пункт 13. «Электрохимия органических соединений и полимеров. Электросинтез функционального назначения».

Пункт 14. «Развитие экспериментальных методов анализа электрохимических систем. Теоретические основы электрохимических, электроаналитических и комбинированных методов».

Автореферат диссертационной работы полностью соответствует диссертации по содержанию, актуальности, степени разработанности темы исследования, цели и задачам, научной новизне, теоретической и практической значимости.

В целом диссертация является завершенным научным трудом, вносящим заметный вклад в развитие электрохимических методов формирования и контроля биоактивных покрытий медицинских изделий.

Основные вопросы и замечания по диссертационной работе и автореферату

1. Проводилась ли количественная оценка содержания VEGF в покрытии и кинетики его высвобождения в среду?
2. Почему для проверки достоверности извлеченных данных в качестве модели-судьи выбрана GPT-OSS-120b, которая одновременно использовалась и для извлечения? Какой объем выборки статей был использован для такой проверки?
3. Каким образом при частоте дискретизации 10 Гц учитывалось влияние кардиальной помехи, основная частота которой у мыши составляет 5-10 Гц?
4. Проводились ли контрольные опыты с алюминиевым сплавом в стерильной питательной среде, позволяющие выделить вклад микроорганизмов в наблюдаемую интенсивность флуктуаций тока?
5. Созданная автором вычислительная модель BioElectroSynth для электрохимических измерений *in vivo* находится в свободном доступе для научных коллег?

Высказанные вопросы и замечания не влияют на общую высокую и положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Макринского Кирилла Игоревича является завершенным научным исследованием на актуальную тему, так как в ней решена важная научная задача разработки электрохимических способов нанесения биоактивных покрытий на медицинские изделия и методов пассивного контроля их состояния *in vivo*. Работа выполнена с использованием большого объема оригинальных экспериментальных и расчетных данных и содержит много иллюстративного материала. Выдержана логическая последовательность изложения. По объему и структуре работа соответствует требованиям ВАК Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук. Материалы работы достаточно полно представлены в опубликованных статьях и апробированы на всероссийских и международных конференциях. По своей актуальности, новизне, научной и практической значимости, уровню выполнения и объему полученных результатов диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства

Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции). Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации. Автор, Макринский Кирилл Игоревич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.6. Электрохимия.

Диссертация, автореферат и отзыв ведущей организации обсуждены и одобрены на семинаре лаборатории биомолекулярной ЯМР-спектроскопии ГНЦ ИБХ РАН, протокол № 1 от «23» сентября 2026 г.

Отзыв составил:

Дубинный Максим Анатольевич

к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биомолекулярной ЯМР-спектроскопии

ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации Институт

биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ГНЦ ИБХ РАН)

117997, Российская Федерация, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10

+7(905)511-57-71

dumkas@yandex.ru

Подпись Дубинного Максима Анатольевича

удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУН Государственный научный центр Российской Федерации

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ГНЦ ИБХ РАН)

д.ф.-м.н. Олейников Владимир Александрович

Сведения о ведущей организации

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ГНЦ ИБХ РАН)

Адрес: ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, к. 1, вн. тер. г. муниципальный округ Коньково, г. Москва, 117437, (индекс для корреспонденции 117997)

Телефон канцелярии: +7 (495) 335-01-00

Адрес электронной почты: office@ibch.ru

Официальный сайт: www.ibch.ru