

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Макринского Кирилла Игоревича

«Электрохимические способы нанесения и *in vivo* контроля биоактивных покрытий на медицинских изделиях»,

представленную на соискание учёной степени

кандидата физико-математических наук по специальности

1.4.6. Электрохимия

Актуальность темы

Диссертация Кирилла Игоревича Макринского посвящена разработке электрохимических способов формирования биоактивных покрытий и исследованию возможности пассивного контроля их состояния в биологической среде. Свойства покрытия задают характер взаимодействия медицинского изделия с окружающими тканями. Титановые сплавы, остающиеся основным материалом ортопедических и стоматологических имплантатов, биоинертны и не обеспечивают активной остеоинтеграции, поэтому на их поверхность наносят биоактивные слои, а среди способов нанесения электрохимическое осаждение выгодно отличается проведением процесса при нормальных условиях и возможностью покрывать изделия сложной формы. Наблюдение за состоянием покрытия после имплантации остается сложной экспериментальной задачей, особенно для биорезорбируемых магниевых сплавов, поскольку рентгенологические и гистологические методы связаны с лучевой нагрузкой либо требуют выведения животного из эксперимента, а поляризационные методы дают искаженные результаты из-за эффекта отрицательной разности. В связи с этим диссертационная работа является **актуальным** научным исследованием в области электрохимии и биомедицинской инженерии.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 105 страницах. Она состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы из 87 наименований, содержит 23 рисунка и 1 таблицу.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. *В первой главе* представлен литературный обзор, в котором рассмотрены процессы электроосаждения биополимерных покрытий, электрохимические аспекты коррозии магниевых сплавов, методы анализа электрохимического шума и подходы к систематизации литературных

данных. Во второй главе описаны методы исследования. В третьей главе представлены результаты анализа литературных данных с помощью больших языковых моделей, на основе которых выбран режим электроосаждения композитного покрытия на лазерно-обработанном сплаве Ti6Al4V, и исследованы свойства этого покрытия *in vitro*. Четвертая глава посвящена поэтапной проверке электрохимического мониторинга покрытий, включающей ускоренные биокоррозионные испытания *in vitro*, вычислительное моделирование измерений и эксперимент *in vivo* на мышинной модели. В заключении и выводах подведены итоги работы.

Такое построение охватывает как формирование покрытия, так и получение сведений о состоянии покрытий в сложной биологической среде. При этом автор не ограничивается демонстрацией электрохимического сигнала, а исследует условия, при которых его удастся выделить на фоне инструментальных и биоэлектрических помех.

Научная новизна

Основные результаты диссертации отличаются несомненной **новизной**. Впервые метод спектроскопии электрохимических шумов адаптирован для пассивного мониторинга *in vivo* покрытий на биорезорбируемом магниевом сплаве. Установлено, что динамика парциальной дисперсии спектра отражает тенденцию к пассивации поверхности или к деградации покрытия, а пассивный характер измерений позволяет избежать искажений, вызываемых эффектом отрицательной разности. Создана вычислительная модель электрохимических измерений *in vivo*, учитывающая биоэлектрические помехи и импедансные свойства покрытия, и с ее помощью установлена зависимость порога обнаружения дефектов покрытия от площади электрода и сопротивления покрытия. Показано, что при высоком сопротивлении покрытия статистически обнаружим дефект площадью около 2%. Кроме того, впервые для систематизации параметров электроосаждения хитозана применен алгоритм на основе больших языковых моделей и показано, что высокие значения стандартных метрик извлечения не гарантируют правильного отнесения параметров к экспериментальным группам, что обосновывает необходимость дополнительной смысловой проверки извлеченных данных.

Обоснованность и достоверность результатов

В экспериментальной части обоснован выбор режима электроосаждения композитного покрытия. Поляризационные измерения и исследование морфологии позволяют проследить влияние состава

электролита и плотности тока на формирование покрытия. Биологические испытания показывают многократное повышение адгезии мезенхимальных стромальных клеток на образцах с покрытием и изменение показателей остеогенного и ангиогенного ответа. Сопоставление с образцами без покрытия позволяет оценить вклад нанесенного слоя в наблюдаемые эффекты.

Отдельного внимания заслуживает исследование пассивного электрохимического мониторинга. Эксперимент *in vitro* демонстрирует различие интенсивности токовых флуктуаций для покрытых и непокрытых образцов. На мышинной модели показана техническая возможность регистрировать токовые флуктуации от подкожно имплантированных магниевых электродов и наблюдать их изменение в течение нескольких суток, что качественно согласуется с результатами моделирования.

Достоверность результатов обеспечивается применением комплекса взаимодополняющих электрохимических, микроскопических и биологических методов. Ее подтверждают также статистическая обработка экспериментальных данных и согласованность полученных результатов с данными литературы.

Значимость результатов для науки и практики

Полученные результаты имеют не только фундаментальный характер, но и **практическое значение** для биомедицинской инженерии. Пассивный мониторинг позволяет следить за деградацией биорезорбируемых имплантатов у одного и того же животного в течение всего эксперимента, а предварительный расчет схемы измерений дает возможность еще до начала опытов отказаться от неинформативных конфигураций электродов. В совокупности это сокращает число животных, необходимых для доклинических испытаний. Композиционное покрытие на лазерно-текстурированном сплаве Ti6Al4V может быть использовано при создании ортопедических и дентальных имплантатов, а ускоренный метод биокоррозионных испытаний пригоден для сравнительной оценки материалов медицинских изделий. Сформированная база данных параметров электроосаждения хитозана полезна при выборе условий нанесения покрытий, а подход к ее созданию можно распространить на другие технологии получения биоматериалов. Работа создает основу для проверки применимости шумового мониторинга к другим сочетаниям металлической подложки и покрытия. Практическую ценность результатов подтверждают два патента РФ на изобретения.

Публикации и апробация

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 в рецензируемых изданиях, индексируемых Scopus, Web of Science и RSCI, а также получено 2 патента РФ. Результаты докладывались на пяти российских и международных конференциях. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Изложение текста диссертации последовательно последовательно. Цель и задачи сформулированы четко, методы исследования описаны подробно. Основные результаты наглядно проиллюстрированы. Выводы обоснованы и логично вытекают из представленного материала.

Замечания

- 1) Изменение интенсивности токовых флуктуаций в эксперименте *in vivo* интерпретируется как следствие изменения барьерных свойств хитозанового покрытия. Было бы важно указать, какие независимые методы контроля состояния поверхности позволили бы в дальнейшем количественно разделить вклад деградации покрытия и вклад образования продуктов коррозии магниевого сплава.
- 2) Эксперимент *in vivo* носит пилотный характер. В исследовании *in vivo* (раздел 4.3) мониторинг биodeградации проводился на малом количестве животных. Индивидуальные особенности метаболизма, локальной микроциркуляции и иммунного ответа у животных могут на порядки влиять на скорость деградации полимерных матриц. Малая выборка усложняет статистическое отделение системного электрохимического сигнала от артефактов, связанных с индивидуальной физиологией конкретных особей. Желательно было бы обсудить, как увеличение числа животных и независимых образцов скажется на оценке воспроизводимости наблюдаемой динамики. Это же важно для количественного сопоставления результатов с прогнозами вычислительной модели.
- 3) Подкожная имплантация, использованная в работе, удобна для отработки метода, однако биорезорбируемые магниевые изделия применяются прежде всего в травматологии и ортопедии. Важно было бы показать, как изменятся условия регистрации сигнала при костной имплантации, когда электропроводность окружающей ткани и условия массопереноса к поверхности электрода иные.
- 4) Спектроскопия электрохимических шумов (СЭШ) является косвенным методом. Рост парциальной дисперсии для покрытых хитозаном электродов интерпретируется автором исключительно как деградация полимерного покрытия. Однако в тексте не приведено

данных сопоставления с прижизненной (например, с помощью флуоресцентной биовизуализации) или терминальной (микро-КТ, гистология, сканирующая электронная микроскопия извлеченных имплантатов) оценкой реального состояния покрытия. Это может затруднять однозначное утверждение, что рост шума вызван именно растворением хитозана, а не, например, воспалительным отслоением покрытия от подложки, накоплением продуктов коррозии в порах или изменением ионного состава перитканевой жидкости.

- 5) Вычислительная модель *BioElectroSynth* (раздел 4.2), несмотря на учет ЭКГ и ЭМГ помех, использует изотропную электропроводность тканей и эллипсоидные фантомы. В реальности же ткани (мышца, кость, подкожная клетчатка) обладают выраженной анизотропией проводимости и сложной геометрией границ. Было бы важно дополнить модель также и учетом динамического изменения импеданса тканей в ответ на локальное выделение водорода и изменение pH вокруг резорбирующего магниевого сплава.
- 6) Разработанное покрытие *Chit/HAp/VEGF* позиционируется как биоактивное (раздел 3.2). Однако в биологических тестах *in vitro* (раздел 3.3) доказывается только адгезия клеток и их дифференцировка под влиянием самого матрикса (хитозана и гидроксиапатита). Текст диссертации можно было бы дополнить данными по кинетике высвобождения *VEGF* из электроосажденной матрицы в биологических жидкостях, его биоактивности после прохождения через электрохимический барьер и влиянию на проангиогенный эффект в сравнении с контролем без фактора роста.
- 7) Диссертационное исследование успешно доказывает работоспособность метода на магневом сплаве *AZ91* с хитозановым покрытием на мышинной модели. Клинические биорезорбируемые имплантаты часто изготавливаются из других сплавов (например, *WE43*), чья коррозионная кинетика и механизмы пассивации отличаются от *AZ91*. Важно было бы проверить методологию СЭШ на альтернативных сплавах и при вариации технологии нанесения покрытия, чтобы экстраполировать выводы на еще более широкий класс медицинских изделий.
- 8) В литературном обзоре следовало бы более подробно описать обоснование выбора хитозана и гидроксиапатита как биоактивного компонента, так как есть другие материалы с большей биоактивностью (ТКФ, ОКФ и др.).

- 9) В тексте встречаются технические опечатки. Так, в разделе 4.4 приводится ссылка на отсутствующую в работе таблицу 4.1, а на с. 81 результаты, представленные на рисунке 19, описываются со ссылкой на рисунки 20а и 20б. Также в тексте присутствуют технические неточности. Например, на стр.15 указано: «Титановые сплавы обладают ... высокой механической прочностью (модуль упругости ~110 ГПа)». Указан модуль упругости, а не прочность при растяжении/сжатии/изгибе. Если акцент на модуле упругости, то лучше давать диапазон значений, так как значения модуля упругости могут варьироваться от режимов термообработки, диапазонов температур.
- 10) В разделе «Материалы и методы» не указан размер и морфология частиц гидроксиапатита.
- 11) В Главе 3.2 было бы полезно указать значения микрошероховатости поверхности канавок, обеспечивающей адгезию покрытия.
- 12) СЭМ на Рисунке 11 было бы информативно дополнить результатами EDX, чтобы понимать равномерность распределения ГАП по поверхности.

Высказанные замечания носят дискуссионный характер и не снижают общей высокой оценки работы.

Заключение

Диссертация Макринского К. И. является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на актуальную тему. В ней содержится решение научной задачи, связанной с разработкой электрохимических способов формирования биоактивных покрытий и пассивного контроля их состояния. Эта задача имеет значение для развития электрохимии покрытий и исследования биорезорбируемых материалов, а также для создания и доклинических испытаний имплантируемых медицинских изделий.

Диссертация соответствует критериям, указанным в п.п. 9-11, 13-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (со всеми изменениями и дополнениями), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. Её автор, Макринский Кирилл Игоревич,

заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.4.6. Электрохимия.

Официальный оппонент,

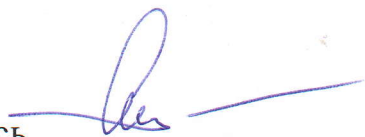
Доктор физико-математических наук

(1.3.8 Физика конденсированного состояния)

Директор Института биомедицинской инженерии НИТУ МИСИС

Сенатов Федор Святославович

Подпись



Дата

01.10.2026

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»

119049, Москва, Ленинский пр-кт, д. 4, стр. 1

Телефон 8 916 195-61-60 e-mail: senatov@misis.ru

М.П.

ПОДПИСЬ

Проректор по б
и общим воп
НИТУ МИС

ЗАВЕРЯЮ

М. Исаев

